



## Rotational thromboelastometry in the perioperative period of cardiac surgeries: cost-effectiveness analysis and budget impact

*Tromboelastometria rotacional no período perioperatório de cirurgias cardíacas: custo-efetividade e impacto orçamentário*

## Análise de custo por desfecho das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida para o mieloma múltiplo recidivado/refratário no Brasil

*Cost by outcomes analysis of novel triple-combination therapies with lenalidomide for relapsed/refractory multiple myeloma in Brazil*

## Cost-effectiveness analysis and budgetary impact of antipsychotics available in the Brazilian Unified Health System

*Análise de custo-efetividade e impacto orçamentário dos antipsicóticos disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro*

## Factors leading to increased operational costs in a public hospital in São Paulo, Brazil

*Fatores determinantes para o aumento dos custos operacionais em um hospital público de São Paulo, Brasil*

## Arcabouço legal da incorporação e acesso a dispositivos médicos no Brasil: estrutura, tipos de avaliação e oportunidades para avanços

*Legal framework of adoption and access of medical devices in Brazil: structure, types of assessment and opportunities for advances*

## Cost of chronic red blood cell transfusion in the Brazilian private healthcare sector from a payer perspective

*Custo de transfusão crônica de concentrado de hemácias na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro*

## Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis biologic treatments in Brazilian private healthcare system: cost-per-responder results derived from a network metanalysis

*Custo-efetividade do tratamento biológico para psoríase moderada a grave no sistema brasileiro de saúde suplementar: resultados de custo por resposta obtidos por meio de uma metanálise em rede*

## Custo-efetividade de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico até 4,5 horas após início dos sintomas: perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)

*Cost-effectiveness of alteplase for treatment of ischemic stroke up to 4.5 hours after the onset of symptoms: a Brazilian Public Health System (SUS) perspective*

## Perfil de hospitalizações potencialmente relacionadas à influenza: dados de uma autogestão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

*Hospitalizations potentially attributable to Influenza: data from the Brazilian Private Healthcare System Perspective*

## Custo-efetividade e limiar de custo para o uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para o tratamento do sangramento uterino anormal sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil

*Cost-effectiveness and cost threshold for the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of heavy menstrual bleeding from the Supplementary Health System perspective in Brazil*

## A capacidade de leitos hospitalares no Brasil, as internações no SUS, a migração demográfica e os custos dos procedimentos

*Hospitals beds in Brazil, SUS inpatients, demographic migration and procedures costs*

## Current global scenario of guidelines on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic literature review

*Cenário global de diretrizes para o manejo da hemoglobinúria paroxística noturna: uma revisão sistemática da literatura*





# JBES

## Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

DEZEMBRO 2020, VOLUME 12, NÚMERO 3 | DECEMBER 2020, VOLUME 12, NUMBER 3

**EDITOR (Editor)****Marcos Santos, MD PhD**

Radiation Oncologist / Health Economics Specialist;  
Bioethics Professor – UNESCO Chair of Bioethics of Brasilia University, Brasilia/DF, Brazil

**CONSELHO EDITORIAL (Editorial board)****Alexandre Lemgruber**

Regional Advisor in Health Technologies,  
PAHO - Pan American Health  
Organization, Washington, DC, USA

**Áquilas Mendes**

PhD Professor in Health Economics, School of  
Public Health at the University of São Paulo  
and professor in Political Economy at PUC-SP

**Augusto Guerra**

Head of Pharmaceutical Assistance, Health  
State Secretary, Minas Gerais, MG

**Bernardo Rangel Tura**

Researcher, Clinical Epidemiology  
Department, National Institute of Cardiology,  
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

**Carisi Anne Polaczyk**

Associate Professor of Medicine, Federal University  
of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

**Cid Vianna**

Director and Associate Professor, Institute  
of Social Medicine, State University of Rio  
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

**Denizar Vianna Araújo**

Editorial Board Member of Value in Health  
Regional Issues, Science, Technology and  
Strategic Inputs Secretary, Ministry of Health

**Eliézer Silva**

Professor, Post Graduation Program  
of Anesthesiology, University of São  
Paulo (USP), São Paulo, SP

**Fabiola Sulpino Vieira**

Head of Projects and Programs,  
Health Economics and Development  
Department, MoH, Brazil, Brasília, DF

**Flávia Tavares Silva Elias**

Researcher, Health Technology Assessment,  
Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

**Francisco Acurcio**

Associate Professor of Medicine, Federal University  
of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG

**Gabriela Tannus Araújo**

Health Economics Specialist, FAPUNIFESP, President  
of ISPOR Latin America Consortium, São Paulo, SP

**Giácomo Balbinotto Neto**

Associate Professor, School of Economic  
Science, Federal University of Rio Grande  
do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS

**Helena Cramer**

Researcher, Clinical Epidemiology  
Department, National Institute of Cardiology,  
Health Ministry, Rio de Janeiro, RJ

**Isabela S. Santos**

Head of Department, Health Technology  
Assessment, National Agency of Private Health  
Insurance/MoH, Brazil, Rio de Janeiro, RJ

**Lindemberg Assunção Costa**

Professor, Diagnosis and Therapeutics Department,  
Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, BA

**Luciana Bahia**

Coordinator of Pharmacoeconomics Department,  
Brazilian Society of Diabetes, Rio de Janeiro, RJ

**Marcelo Fonseca**

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

**Marcos Bosi Ferraz**

Professor and Director, São Paulo Center  
for Health Economics, Federal University  
of São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP

**Maria Cristina Sanches Amorim**

Full Professor, Economic Department, Pontifícia  
Universidade Católica - São Paulo, SP

**Maurício Vianna**

Former Head of Department, Health Technology  
Assessment, MoH, Brazil, Brasília, DF

**Nelson Teich**

Health Economic Specialist, European School of Health  
Economics and University of York, Rio de Janeiro, RJ

**Otávio Berwanger**

Director, Institute of Research and Education,  
Hospital do Coração - São Paulo, SP

**Otávio Clark**

Medical oncologist, PhD, President of  
Evidências Consulting, Campinas, SP

**Rosângela Caetano**

Associate Professor of Institute of Social  
Medicine of the State University of Rio  
de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

**Stephen Doral Stefani**

Medical Oncologist of the Hospital do  
Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, RS,  
Brazil. Professor of Faculdade Unimed.  
Member of ISPOR Latin America Consortium  
Executive and Advisory Committee

**CONSELHO EDITORIAL INTERNACIONAL (International Editorial Board)****Atanacio Valencia-Mendoza**

Researcher in Health Economics, Department of Health Economics,  
National Institute of Public Health, México, México, DF

**Bengt Jönsson**

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

**Federico Augustovski**

Director, Health Economic Evaluation and Technology  
Assessment, Institute for Clinical Effectiveness &  
Health Policy (IECS), Buenos Aires, Argentina

**Fernando Pio De la Hoz Restrepo**

Associate Professor, Department of Public Health, School of Medicine,  
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, DC, Colombia

**Gisela Kobelt**

MSc. University of Strasbourg. PhD Health Economics  
at Karolinska Institute in Stockholm, Sweden

**Lou Garrison**

Professor, Pharmaceutical Outcomes Research &  
Policy Program. Department of Pharmacy, University  
of Washington, Seattle, Washington, USA

**Nelson Rafael Alvis Guzman**

Group of Investigation for Health Economics, University  
of Cartagena, Cartagena de Indias, Colombia

**Stuart Peacock**

Co-Director, National Centre for Health Economics, Services, Policy  
and Ethics. Senior Scientist, British Columbia Cancer Agency. Associate  
Professor, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada

**Suzanne Jacob Serruya**

Consultant of Latin America for Perinatology/Women and Reproductive  
Health - Pan American Health Organization (PAHO), Washington, DC, USA

**Uwe Siebert**

Professor of Public Health (UMIT). Associate Professor of Radiology  
(Harvard University). Chair, Dept. of Public Health, Medical Decision  
Making and Health Technology Assessment. UMIT - University for  
Health Sciences, Medical Informatics and Technology, Wien, Austria

## Informações gerais

1. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (J Bras Econ Saúde)* é uma publicação para conteúdos científicos, com periodicidade quadrimestral. É dirigido a pesquisadores e formuladores de políticas de saúde, gestores e avaliadores do processo de incorporação de tecnologias em saúde. Tem como missão, a divulgação do conhecimento produzido pela Economia da Saúde como forma de contribuir para a diminuição dos impactos negativos que podem estar associados aos processos decisórios relativos à incorporação de novas tecnologias, tratamentos e medicamentos. São aceitos para avaliação: estudos de custo da doença, análise econômica em saúde, análise de impacto orçamentário, estudo observacional, ensaio farmacoeconômico, inquérito epidemiológico, avaliação de tecnologias em saúde, formulação de políticas de saúde, planejamento e gerenciamento econômico de serviços de saúde, inovação metodológica e revisão da literatura, sob a forma de artigos originais, artigos de revisão, artigos de atualização e editoriais (conforme detalhamento a seguir). Os artigos podem ser submetidos nos idiomas português, espanhol ou inglês. Autores interessados em traduzir seu artigo para inglês podem solicitar um orçamento de tradução ao *J Bras Econ Saúde*. O *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* não recebe subsídios financeiros de nenhuma sociedade, instituição governamental ou associação. Trata-se de iniciativa privada e independente. Os recursos responsáveis por seu manutenção provêm da comercialização do espaço editorial destinado à publicação de artigos cujo desenvolvimento tenha recebido suporte financeiro de empresas privadas. Também são comercializadas cotas de patrocínio institucional. As submissões de artigos não são passíveis de cobrança. A tabela de custos para publicação deve ser consultada junto à Editora.

2. Artigos submetidos ao *J Bras Econ Saúde* devem ser inéditos, isto é, não devem ter sido publicados nem submetidos para análise por outras revistas, no todo ou parcialmente. Em casos de figuras já publicadas, autorização deve ser obtida e a fonte deve ser citada. Uma vez publicados, os Direitos Autorais dos artigos passam à dever de propriedade da Doctor Press Editora responsável pelo *J Bras Econ Saúde*.

3. As Instruções para Autores do *J Bras Econ Saúde* incorporam as recomendações dos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*. A versão completa do texto está disponível em [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Manuscritos que estiverem em desacordo com as instruções aqui apresentadas serão devolvidos para a incorporação de ajustes antes da avaliação pelo Conselho Editorial.

4. Todo artigo publicado no *J Bras Econ Saúde* passa pelo processo de revisão por especialistas (*peer review*). Os artigos submetidos são primeiramente encaminhados aos editores para uma avaliação inicial quanto ao escopo do trabalho e às exigências editoriais do *Jornal*. Se a avaliação é positiva, o artigo é enviado a dois revisores especialistas na área pertinente. Todo o processo é anônimo, ou seja, os revisores são cegos quanto à identidade dos autores e seu local de origem e vice-versa. Após a avaliação do artigo pelos revisores, os artigos podem ser aceitos sem modificações, recusados ou devolvidos aos autores com sugestões de modificações, sendo que cada artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e modificações, sem que isso implique necessariamente a aceitação futura do trabalho.

5. O número de autores de cada manuscrito fica limitado a oito. O conceito de co-autoria implica contribuição substancial na concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados e redação ou revisão crítica do texto. Contribuições significativas feitas ao estudo, mas que não se enquadram nesses critérios, podem ser citadas na seção de agradecimentos. Os nomes dos autores devem ser descritos de maneira completa, sendo o primeiro deles o do autor principal. Ao submeter um artigo ao processo de avaliação do *J Bras Econ Saúde*, os autores se responsabilizam integralmente pelas opiniões e por todo o conteúdo nele contido.

6. Ao submeterem seus manuscritos ao *J Bras Econ Saúde*, os autores assumem total responsabilidade sobre as opiniões e conteúdos descritos em seus artigos.

7. Artigos de pesquisas clínicas (*clinical trials*) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaio Clínico validados pelos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors (por exemplo, [www.actr.org.au](http://www.actr.org.au), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.ISRCTN.org](http://www.ISRCTN.org), [www.umin.ac.jp/ctr/index/htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm) e [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)). O número de identificação do estudo deverá ser apresentado ao final do resumo.

8. Para textos que forem aceitos para publicação, uma declaração, assinada por todos os autores deverá ser enviada à revista, contendo as seguintes informações: a) o manuscrito é original; b) o manuscrito não foi publicado nem submetido a outra revista, nem o será se vier a ser publicado no *J Bras Econ Saúde*; c) todos os autores participaram ativamente na elaboração do estudo e aprovaram a versão final do texto; d) situações de potencial conflito de interesse (financeiro ou de outra natureza) estão sendo informadas; e) foi obtida aprovação do estudo pelo comitê de ética da instituição à qual o trabalho está vinculado (para artigos que relatam dados de pesquisa experimental); f) foi obtido consentimento informado dos pacientes incluídos no estudo (quando aplicável). As informações sobre a aprovação do estudo por comitê de ética e a obtenção de consentimento informado também devem constar na seção Métodos do artigo.

9. Antes da publicação dos artigos aceitos, os autores correspondentes receberão, via e-mail, em arquivo PDF, o artigo editorado para aprovação. Nessa fase, as correções devem limitar-se a erros tipográficos, sem alteração do conteúdo do estudo. Os autores deverão devolver as provas aprovadas via e-mail ou fax até 48 horas após o recebimento da mensagem.

## Tipos de artigos publicados

Artigos originais. Trabalhos resultantes de pesquisa científica que apresentam dados originais sobre Economia da Saúde e incluem análise estatística descritiva e/ou inferências de dados próprios. Esses artigos têm prioridade para publicação. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto (dividido nas seções Introdução, Métodos, Resultados, Discussão ou equivalentes, Conclusões), agradecimentos (se aplicável), lista de referências (máximo de 40), tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de revisão. Trabalhos que têm por objetivo resumir, analisar, avaliar ou sintetizar trabalhos de investigação já publicados em revistas científicas. Devem incluir síntese e análise crítica da literatura levantada e não ser confundidos com artigos de atualização. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Artigos de atualização ou opinião. Trabalhos que relatam informações geralmente atuais sobre tema de interesse para determinadas especialidades (por exemplo, uma nova técnica de modelagem ou método). Têm características distintas de um artigo de revisão, visto que não apresentam análise crítica da literatura. Devem ser compostos de: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, lista de referências, tabelas (se houver), legendas de figuras (se houver) e figuras (se houver).

Cartas ao leitor. Cartas ao editor comentando, discutindo ou criticando os artigos publicados no *J Bras Econ Saúde* serão bem recebidas e publicadas desde que aceitas pelo Conselho Editorial. Devem ser compostas de: título, nome do autor, identificação da publicação que está sendo comentada e lista de referências (se houver). Recomenda-se um máximo de 500 palavras, incluindo referências. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada juntamente com a carta.

## Preparação dos originais

Utilize preferencialmente o processador de texto Microsoft Word®. Os trabalhos devem ser digitados em fonte Times New Roman tamanho 12, espaço simples, alinhados à esquerda, iniciando cada seção em página nova, na seguinte ordem: página de rosto, resumo e palavras-chave, **abstract** e **keywords**, texto, agradecimentos, lista de referências, tabelas, legendas de figuras e figuras. Todas as páginas devem ser numeradas.

Síglas devem ser definidas por extenso na primeira ocorrência no texto; após a primeira ocorrência, somente a sígla deverá ser utilizada. No resumo, o uso de síglas deve ser evitado.

Substâncias devem ser apresentadas utilizando seu nome genérico. Se relevante, o nome comercial da substância e o fabricante podem ser informados entre parênteses.

A apresentação de unidades de medida deve seguir o sistema internacional (SI).

Genes de animais devem ser apresentados em itálico com inicial maiúscula (exemplo: *Sox2*); genes de seres humanos também devem ser apresentados em itálico, porém com todas as letras maiúsculas (exemplo: *SOX2*). Proteínas devem seguir o mesmo padrão de maiúsculas/minúsculas, porém sem itálico.

## Página de rosto

A página de rosto deve conter:

- Título conciso e explicativo, representando o conteúdo do trabalho, em português e inglês
- Título resumido (máximo de 150 caracteres)
- Nomes dos autores
- Afiliação dos autores, indicando departamento/unidade, instituição e região geográfica
- Nome da instituição onde o trabalho foi executado
- Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos
- Congressos onde o estudo foi apresentado
- Nome, endereço, telefone, fax e e-mail do autor correspondente

## Resumo e abstract

Todos os trabalhos devem apresentar um resumo em português e um **abstract** em inglês. Trabalhos escritos em espanhol devem apresentar, além do resumo no idioma original, também um resumo em português e um **abstract** em inglês. O conteúdo dos textos deve ser idêntico, e não deve ultrapassar 250 palavras. Para artigos originais, o resumo deve ser estruturado como segue: Objetivo, Métodos, Resultados e Conclusões. Para relatos de caso, artigos de revisão e artigos de atualização, o resumo não deve ser estruturado. Deve-se evitar o uso de abreviações no resumo, e não devem ser citadas referências.

Logo após o resumo/**abstract/resumen**, deverão ser apresentadas de três a seis palavras-chave que sejam integrantes da lista de Descritores em Ciências da Saúde (<http://decs.bvs.br>).

## Agradecimentos

Esta seção é dedicada a reconhecer o trabalho de pessoas que tenham colaborado intelectualmente, mas cuja contribuição não justifica co-autoria, ou de pessoas ou instituições que tenham dado apoio material.

## Referências bibliográficas

No texto, as citações serão identificadas entre parênteses, pelo sobrenome do autor seguido do ano de publicação. Exemplos: um autor (Step toe, 1978), dois autores (Edwards & Steptoe, 1980), mais de dois autores (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

A lista de referências deve ser apresentada em ordem alfabética (último sobrenome de cada autor seguido das duas primeiras iniciais), e não deve ser numerada. Trabalhos do mesmo autor devem ser ordenados cronologicamente; trabalhos de mesmo autor e ano devem ser identificados com letras após o ano (2000a, 2000b, etc.). A apresentação das referências seguirá os modelos propostos nos *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (ver exemplos a seguir). Todas as referências citadas na lista devem ser mencionadas no texto e vice-versa.

**1. Artigo de periódico:** Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980;87:737-56.

**2. Livro:** Wolf DP, Quigley MM, eds. *Human in vitro fertilization and embryo transfer*. New York: Plenum Press; 1984.

**3. Capítulo de livro:** Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Valle HL, Porter IH, eds. *Genetic mechanisms of sexual development*. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

**4. Artigo de revista eletrônica:** Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [revista eletrônica]*. 2002 Jun [citado 2002 ago 12];102(6):[aproximadamente 3 p.]. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/June/Wawatc.htm>.

**5. Artigo publicado na Internet:** Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res*. 2004;6(4):e40. Disponível em: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Acessado: 29/11/2004.

**6. Site:** OncoLink [site na Internet]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [atualizado 2004 set 24; citado 2006 mar 14]. Disponível em: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

**7. Software:** Smallwaters Corporation. *Analysis of moment structures: AMOS [software]*. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

## Tabelas e figuras

Tabelas e figuras (gráficos, fotografias, etc.) devem ser numeradas em algarismos arábicos conforme a ordem de aparecimento no texto e devem ter legendas individuais, apresentadas ao final do trabalho. Cada tabela e figura deve ser submetida em folha separada.

Nas tabelas, deverão ser utilizadas apenas linhas horizontais, e cada dado deverá constar em uma célula independente. Explicações sobre itens das tabelas devem ser apresentadas em notas de rodapé identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: \*, †, §, ¶, ||, \*\*, ††, ‡‡.

Figuras em geral (gráficos, fotografias, etc.) serão publicadas em preto e branco. Despesas com a eventual reprodução de fotografias em cor serão de responsabilidade do autor.

Figuras podem ser submetidas eletronicamente, nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi (para possibilitar uma impressão nítida), ou por correio (ver instruções de envio mais adiante). Todas as figuras enviadas pelo correio devem ser identificadas no verso com o uso de etiqueta colante contendo o nome do primeiro autor, o número da figura e uma seta indicando o lado para cima.

Fotografias escaneadas não serão aceitas; fotografias em papel devem ser encaminhadas pelo correio. Fotografias de pacientes não devem permitir sua identificação.

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

Figuras já publicadas e incluídas em artigos submetidos devem indicar a fonte original na legenda e devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos (editora ou revista).

## Envio/submissão de artigos

Os artigos devem ser submetidos preferencialmente por e-mail ([ibes@bes.com.br](mailto:ibes@bes.com.br)) ou pelo site: [www.bes.com.br](http://www.bes.com.br). Texto e figuras devem ser enviadas como um anexo à mensagem. Figuras (exclusivamente gráficos e fotografias digitais) podem ser enviadas nas extensões .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi e tamanho máximo total (do conjunto de figuras) de 3 MB.

## INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

### General information

1. The *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - **J Bras Econ Saúde**) is edited every four months. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. Its mission is to disseminate the knowledge produced by Health Economics as a way to contribute to diminish the negative impacts that may be associated to decision-making processes related to health technologies incorporation, treatments and medicines. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmacoeconomic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the *J Bras Econ Saúde*. The *Journal Brasileiro de Economia da Saúde* does not receive financial support from any society, governmental institution or association. It is a private, independent initiative. Financial resources of the publication come from commercialization of publishing space to manuscripts that received financial support from private companies. Some institutional sponsorship quotas are also commercialized. Submission of the manuscripts is free of charge. A table of publication costs may be requested to the publishing house.

2. The manuscripts submitted to the **J Bras Econ Saúde** should be unpublished, that is, partial or complete versions of them should not have been submitted for consideration of publication in other journals. In the case of figures that have already been published, the authorization for reprint should be provided, and the source, cited. Once published, the article's Copyrights are transferred to Doctor Press, the publishing company responsible by JBES.

3. The **J Bras Econ Saúde** instructions for authors incorporate the recommendations of the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. The complete version of these requirements is available in [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Manuscripts that do not comply with the instructions presented here will be sent back to the authors for review before they are evaluated by the Editorial Board.

4. Every article published in the **J Bras Econ Saúde** is sent to expert consultants for peer review. Manuscripts are initially analyzed by the editors to be evaluated in terms study objectives and editorial requirements of the Journal. When accepted by the editor, the manuscript is sent to two expert reviewers in the area of study. The whole process is confidential. The reviewer is blind to the identity and affiliation of the authors, and vice-versa. After the manuscript is evaluated by the reviewers, it may be either accepted unaltered, or rejected, or returned to the authors with suggestions for changes. Any manuscript may be returned to the authors several times for clarification or changes, but this is not a guarantee of future publication.

5. The maximum number of authors per manuscript is eight. Co-authorship implies in substantial contribution to conceiving and planning the study; data analysis and interpretation; writing and critical review of the text. Significant contributions to the study that do not fit these categories may be cited in the acknowledgements section. Authors' names must be written in a complete way, being the main one the first name. By submitting an article, the authors are fully liable for their opinions and for all contents contained therein.

6. To submit their manuscripts to the *J Bras Econ Saúde*, the authors take full responsibility for the opinions and contents described in their articles.

7. Clinical trials should be registered in one of the in a public trials registries acceptable to the World Health Organization and the International Committee of Medical Journal Editors (for example, [www.actr.org.au](http://www.actr.org.au), [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.ISRCTN.org](http://www.ISRCTN.org), [www.umin.ac.jp/ctr/index/htm](http://www.umin.ac.jp/ctr/index/htm) and [www.trialregister.nl](http://www.trialregister.nl)). The trial registration identification number should be presented at the end of the abstract.

8. When the manuscript is accepted for publication, a declaration signed by all the authors should be sent to the Journal, stating that: a) the manuscript is original; b) it was not published or submitted for appreciation in other journal, and will not be, if published by the **J Bras Econ Saúde**; c) all the authors actively participated in the elaboration of the study and approved of the final version; d) any potential conflict of interest (financial or of other nature) is disclosed; e) the study was approved by the ethics committee of the institution where it was carried out (for manuscripts based on experimental trials); f) an informed consent forms were signed by all patients included in the study (when applicable). Information on approval by the ethics committee and informed consent should also be presented in the Methods section of the manuscript.

9. Before accepted manuscripts are published, the final proofs in PDF format will be sent to the corresponding authors, by e-mail, for final approval. Changes at this stage should be limited to typographical errors, without any alterations in the contents of the study. Authors should return corrected proofs by e-mail or fax within 48 hours of receipt.

### Categories of articles

**Original articles.** Studies that are result of scientific research and present original data on Health Economics, and that include descriptive statistical analysis and/or inferences drawn on these data. These articles have priority for publication. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text (divided into Introduction, Methods, Results, Discussion or similar section, Conclusions), acknowledgements (if applicable), references (no more than 40), tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

**Review articles.** Studies whose objective is to summarize, analyze, evaluate or resume investigation trials that have already been published in scientific journals. These articles should include a summary and critical analysis of the literature, and they should not be confused with update articles. Review articles should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

**Update or opinion articles.** Studies that report updated information on some subject of interest of given specialties (for example, a new modeling technique or method). They have characteristics that are different from the review article, once they do not present any critical analysis of the literature. They should have the following sections: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any).

**Letters to the reader.** Letters to the editors commenting, discussing or criticizing articles published in the **J Bras Econ Saúde** are welcomed and published, provided they are accepted by the Editorial Board. They should have the following sections: title, name of the author, identification of the article the author is commenting, and list of references (if any). It is recommended that letters to the editor should not exceed 500 words in text, including the references. Whenever possible, the author's reply will be published together with the letter.

### Manuscript preparation

Manuscripts should be preferentially sent as a Microsoft Word® file. Use Times New Roman, 12-point font; double-spaced text, aligned to the left. Start each section on a new page, in the following order: cover sheet, abstract and keywords in Portuguese, abstract and keywords in English, main text, references, tables (if any), legends to the figures (if any) and figures (if any). All pages should be numbered.

Abbreviations should be expanded when they are first mentioned in the text; after that, use only the abbreviation. Avoid the use of abbreviations in the abstract.

Substances should be presented by their generic names. If relevant, the commercial name of the substance and the manufacturer may be presented between parentheses.

All units of measure should conform to the International System of Units (SI).

Animal genes should be written in italics with only the first letter capitalized (for example: *Sox2*); human genes should also be written in italics, but all letters should be capitalized (for example: *SOX2*). Protein products should follow the same standard of animal / human genes for capital letters, but should not be italicized.

### Cover sheet

The cover sheet should have:

- A concise and clear title, both in Portuguese and in English, representing the content of the study.
- Summarized title (no more than 150 characters)
- Name of the authors
- Affiliations of the authors, indicating the department / unit, institution and geographical region.
- Name of the institution where the study was carried out.
- Information on support received in the form of grants, equipment or drugs.
- Congresses where this study was presented.
- Name, address, telephone and fax numbers, and e-mail of the corresponding author.

### Abstract in Portuguese and in English

All manuscripts should have an **abstract** in Portuguese and one in English. Manuscripts that are written in Spanish should also have **abstracts** in Portuguese and in English, besides the one in Spanish. The content of these abstracts should be identical and they should not exceed 250 words each. Abstracts of original articles should have the following structure: Objective, Methods, Results and Conclusions. Case reports, review and update articles should not have structured abstracts. Abbreviations should be avoided in the abstract, and it should have no references.

Three to six keywords chosen from those available in the Health Science Descriptors (<http://decs.bvs.br>) should be presented after the abstracts in Portuguese, English and Spanish.

### Acknowledgments

This section should be used to recognize the work of people who had collaborated intellectually with the study but do not fulfill the requirements of co-authorship, or people or institutions that have provided material support.

### References

Throughout the text, citations should be identified between parentheses using the last name of the authors and the year of publication. Examples: one author (Step toe, 1978), two authors (Edwards & Steptoe, 1980), more than two authors (Van Steirteghem *et al.*, 1988).

The list of references should be presented in alphabetical order (using the last name of each authors followed by the two first initials). This list should not be numbered. Reports of the same author should be presented chronologically; reports of the same author in the same years should be identified with letters after the year (2000a, 2000b, etc.). References will be presented according to the models proposed in the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (see examples below). All references listed should be mentioned in the text and vice-versa.

**1. Journal article:** Edwards RG, Steptoe PC, Purdy JM. Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87:737-56.

**2. Book:** Wolf DP, Quigley MM, eds. Human in vitro fertilization and embryo transfer. New York: Plenum Press; 1984.

**3. Book chapter:** Simpson JL. Gonadal dysgenesis and sex abnormalities: phenotypic-karyotypic correlations. In: Vallet HL, Porter IH, eds. Genetic mechanisms of sexual development. New York: Academic Press; 1979. p. 365-77.

**4. Electronic journal article:** Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs [electronic journal].* 2002 Jun [cited on 2002 ago 12];102(6): [approximately 3 p]. Available in: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

**5. Internet article:** Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. *J Med Internet Res.* 2004;6(4):e40. Available in: <http://www.jmir.org/2004/4/e40/>. Accessed on: 11/29/2004.

**6. Site:** OncoLink [Internet site]. Philadelphia: University of Pennsylvania; c1994-2006. [updated on 2004 set 24; cited on 2006 mar 14]. Available in: <http://cancer.med.upenn.edu/>.

**7. Software:** Smallwaters Corporation. Analysis of moment structures: AMOS [software]. Version 5.0.1. Chicago: Smallwaters; 2003.

### Tables and figures

Tables and figures (graphs, pictures, etc.) should be numbered in Arabic numerals in the order they appear in the text, and their individual legends should be presented in the end of the manuscript. Each table and figure should be submitted on a separate sheet.

Tables should have only the horizontal lines, and each result should be placed in one independent cell. Explanations on the items in the tables should be presented in footnotes identified by the following symbols, in this order: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Figures (graphs, pictures, etc.) should be printed in black and white. Reproduction of color pictures will be made at the expense of the author. Figures may be electronically submitted using file extensions .jpg, .gif or .tif with a minimum resolution of 300 dpi (for clear printing results), or sent by mail (see mailing instructions below). All figures sent by mail should be identified by a label pasted on its back with the name of the first author, the number of the figure and an arrow showing the top of the picture.

Scanned pictures are not acceptable; printed pictures should be sent by mail. Authors should make every effort to preserve the anonymity of the patient by removing or concealing any identifiable features.

Graphs should be presented only in two dimensions.

Figures that have already been published in other articles should indicate the original source in the legend, and should be presented together with a letter of authorization provided by the owner of the copyright (publishing house or journal)

### Article submission

Articles should preferentially be sent by e-mail ([jbes@bes.com.br](mailto:jbes@bes.com.br)) or by the website [www.jbes.com.br](http://www.jbes.com.br). The text and figures should be sent as attachments. Figures (exclusively digital graphs and pictures) may be sent as .jpg, .gif or .tif files with minimum resolution of 300 dpi and 3 MB maximum file size (for the set of figures).



doctorpress

**Doctor Press Editora Científica**

[www.doctorpress.com.br](http://www.doctorpress.com.br)

Avenida Conselheiro Carrão, 258 - Cj. 12 - Vila Carrão, São Paulo - SP - CEP 03402-000

Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-98326-1412

e-mail: [jbes@jbes.com.br](mailto:jbes@jbes.com.br)

**JBES** - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

[www.jbes.com.br](http://www.jbes.com.br)

**ISSN Edição Impressa:** 2175-2095

**ISSN Edição Online:** 2359-1641

**Publisher:** Osmar A. Silva

**Editor Científico:** Rogério Pietro Mazzantini

**Produção:** Maurício Domingues

**Revisão:** Glair Picolo Coimbra

**Diagramação:** Sandra Regina Santana

**Impressão:** PifferPrint

**Periodicidade:** Quadrimestral - circulação nos meses de abril, agosto e dezembro

**Assinatura anual local:** R\$ 120,00. Em até 3 parcelas de R\$ 40,00

**Assinatura anual internacional:** US\$ 100,00

**Annual local subscription:** R\$ 120,00

**Annual international subscription:** US\$ 100,00

O Jornal Brasileiro de Economia da Saúde (JBES) é uma publicação periódica independente, quadrimestral e destina-se a disseminar o conhecimento científico nas áreas de economia da saúde e de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). Nenhum artigo ou parte integrante de qualquer conteúdo publicado em suas páginas poderá ser reproduzido sem prévia autorização por escrito da Doctor Press Editora Científica. Os anúncios veiculados nesta edição são de exclusiva responsabilidade dos anunciantes, assim como os conceitos emitidos em artigos assinados são de exclusiva responsabilidade de seus autores, não refletindo necessariamente a opinião do JBES e da Doctor Press Editora Científica.

The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is an independent periodic, edited every four months and aims to disseminate scientific knowledge among Health Economics and Health Technology Assessment (HTA) fields. No one article or part of any content published in its pages can be reproduced without the editor's prior authorization.

All the information on this edition about the announced products is under the entire responsibility of the advertisers, as well as concepts within signed articles are under exclusive responsibility of their authors, and do not necessarily express JBES and Doctor Press Editora Científica's opinion.



Filiada à ABEC - Associação Brasileira dos Editores Científicos

**INDEXAÇÕES**

**LILACS**

*Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde*

<http://lilacs.bvsalud.org/>

**BVS-ECOS**

*Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS*

[economia.saude.bvs.br](http://economia.saude.bvs.br)

**LATINDEX**

*Sistema Regional de Informação Online para Revistas Científicas*

*América Latina, Caribe, Espanha e Portugal*

<http://www.latindex.unam.mx/>

## SUMÁRIO

SUMMARY

### EDITORIAL | EDITORIAL

- 171 **As fases da Avaliação de Tecnologias em Saúde**  
HTA divided in stages  
Marcos Santos

### ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 173 **Rotational thromboelastometry in the perioperative period of cardiac surgeries: cost-effectiveness analysis and budget impact**  
Tromboelastometria rotacional no período perioperatório de cirurgias cardíacas: custo-efetividade e impacto orçamentário  
André Soares Santos, Ananda Jessyla Felix Oliveira, Magda Lourenço Fernandes, José Luiz dos Santos Nogueira, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha, Mônica Viegas Andrade
- 189 **Análise de custo por desfecho das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida para o mieloma múltiplo recidivado/refratário no Brasil**  
Cost by outcomes analysis of novel triple-combination therapies with lenalidomide for relapsed/refractory multiple myeloma in Brazil  
Straus Tanaka, Rana Maroun, Carolina Martinez, Danielle Nascimento, Guilherme Aratangy
- 195 **Cost-effectiveness analysis and budgetary impact of antipsychotics available in the Brazilian Unified Health System**  
Análise de custo-efetividade e impacto orçamentário dos antipsicóticos disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro  
Cid Manso de Mello Vianna, Ricardo Ribeiro Alves Fernandes, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui, Valéria Queiroz Pagnin
- 206 **Factors leading to increased operational costs in a public hospital in São Paulo, Brazil**  
Fatores determinantes para o aumento dos custos operacionais em um hospital público de São Paulo, Brasil  
Janaína M. F. de Souza, Adriano J. Pereira, Eliezer Silva
- 213 **Arcabouço legal da incorporação e acesso a dispositivos médicos no Brasil: estrutura, tipos de avaliação e oportunidades para avanços**  
Legal framework of adoption and access of medical devices in Brazil: structure, types of assessment and opportunities for advances  
Murilo Contó, Luciene Fontes Schluckebier Bonan
- 226 **Cost of chronic red blood cell transfusion in the Brazilian private healthcare sector from a payer perspective**  
Custo de transfusão crônica de concentrado de hemácias na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro  
Frederico José Bighetti Magro, Rodrigo Antonini Ribeiro, Leo Sekine, André Fiorin Marinato, Samir Kanaan Nabhan, Stephen Doral Stefani, José Francisco Comenalli Marques Junior

- 231 **Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis biologic treatments in Brazilian private healthcare system: cost-per-responder results derived from a network metanalysis**  
Custo-efetividade do tratamento biológico para psoríase moderada a grave no sistema brasileiro de saúde suplementar: resultados de custo por resposta obtidos por meio de uma metanálise em rede  
André Vicente Esteves de Carvalho, Gleison Vieira Duarte, Mayra Ianhez, Bruno Leonardo Silva, Carla de Agostino Biella, Rafael Freitas dos Santos
- 241 **Custo-efetividade de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico até 4,5 horas após início dos sintomas: perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)**  
Cost-effectiveness of alteplase for treatment of ischemic stroke up to 4.5 hours after the onset of symptoms: a Brazilian Public Health System (SUS) perspective  
Daniela Barbosa Campos, Sheila Cristina Ouriques Martins, Juliana Safanelli, Natália Bolzachini Santoni, Anna Rita Aguirre, Miriam Allein Zago Marcolino, Rodrigo Antonini Ribeiro
- 255 **Perfil de hospitalizações potencialmente relacionadas à influenza: dados de uma autogestão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil**  
Hospitalizations potentially attributable to Influenza: data from the Brazilian Private Healthcare System Perspective  
João Paulo dos Reis Neto, Juliana Martinho Busch, Rafael Rodrigo Araujo, Aline Barbosa, Kelem Chagas, Louis Boiron, Vanessa Teich
- 264 **Custo-efetividade e limiar de custo para o uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para o tratamento do sangramento uterino anormal sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil**  
Cost-effectiveness and cost threshold for the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of heavy menstrual bleeding from the Supplementary Health System perspective in Brazil  
Natalia Bergamelli Ramos, Johnny Wallef Leite Martins, Ana Tereza de Souza Cruz, Thais Emy Ushikusa, Enzo Asano, Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira, Roberta Arinelli Fernandes
- 273 **A capacidade de leitos hospitalares no Brasil, as internações no SUS, a migração demográfica e os custos dos procedimentos**  
Hospitals beds in Brazil, SUS inpatients, demographic migration and procedures costs  
Beny José Finkelstein, Laerte Honorato Borges Junior

#### ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

- 281 **Current global scenario of guidelines on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic literature review**  
Cenário global de diretrizes para o manejo da hemoglobinúria paroxística noturna: uma revisão sistemática da literatura  
Rodolfo Daniel de Almeida Soares, Patricia Belintani Blum Fonseca, Kleber Yotsumoto Fertrin, André Marinato, Andresa Lima Melo, Ana Clara Kneese Nascimento, Adrienne Bunn Moreno, Antonianna Vecina, Bruno Vieira Dias, Carlos Bernardo Loureiro Lima, Fernando Vieira Pericole de Souza, Lucas Oliveira Cantadori, Marcos Laercio Ponte Reis, Paulo Roberto Ganacini, Ricardo Helman
- 291 **Carta de Agradecimento**  
Thank you letter

## As fases da Avaliação de Tecnologias em Saúde

### *HTA divided in stages*

Podemos dividir a história da ATS (Avaliação de Tecnologias em Saúde) em três fases (Tabela 1). A primeira foi aquela vivida na segunda metade do século passado, quando surgiu essa ciência. No pós-guerra, definiu-se saúde como um completo bem-estar físico, mental e social. Nessa toada, o movimento sanitário brasileiro cravou na Constituição: saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. É preciso ler o artigo 196 até o fim. Nessa primeira fase, poderia ser utópico. Os custos da saúde podiam ser considerados, em comparação com o que vivenciamos hoje, relativamente baixos.

Posteriormente, inicia-se a fase que vivenciamos hoje – intermediária –, quando se vislumbra que as curvas de recursos disponíveis e custos vão, em algum momento, se cruzar. Ainda há um largo trabalho de gestão a ser feito para que esse cruzamento se dê em um futuro o mais distante possível. Aqui, a ATS tem sua real utilidade: esse adiamento. Inicial-

mente, elimina-se o desperdício. Paralelamente, restringe-se, subindo o limiar de eficácia exigido da evidência, o acesso a tratamentos menos efetivos. Mas não há, até onde a vista alcança, sinal de que o crescimento dos custos tenha atingido algum indício de estabilização. Na ausência desta, por mais gestão efetiva que se pratique, uma hora esse cruzamento vai ocorrer.

A sociedade está sendo chamada a decidir quanto aceita gastar com saúde. Dez por cento do que produz? Vinte? Trinta? Qual é o limite? Teremos, então, a terceira fase, aquela em que tratamentos, ainda que efetivos, ainda que custo-efetivos, não poderão ser incorporados. Simplesmente porque não haverá recursos para tanto; nem nos países mais ricos, que serão os últimos, muito provavelmente, a atingir essa fase, que chamaremos de pós-ATS, em que as escolhas vão ficar muito mais complicadas do que são hoje. Os nossos critérios, aceitos atualmente, vão se tornar insuficientes.

Mas ainda estamos na segunda fase. Aqui, o trabalho do gestor, objetivando à otimização, ainda é factível. E precisamos pensar em alternativas. O erro médico ainda é a terceira

**Tabela 1.** Fases da ATS

Fase	Início	Fim	Características
1	Pós-guerra: criação da Organização Mundial da Saúde (OMS)	Final da década de 1980, início da década de 1990	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tecnologias relativamente baratas</li> <li>• Visão utópica da saúde (<i>vide</i> OMS, <i>Welfare State</i> europeu e, no Brasil, movimento sanitário brasileiro)</li> <li>• Busca da saúde universal, estabelecimento de metas mundiais (Alma-Ata)</li> </ul>
2	Década de 1990	?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tecnologias com custo exponencialmente crescente</li> <li>• Metas não foram atingidas em nível global</li> <li>• Gerenciamento com capacidade de melhoria no acesso</li> <li>• Aumento significativo da expectativa de vida, principalmente da camada mais favorecida da população</li> <li>• Estratégias (com graus variados de efetividade) de controle (temporário) dos custos</li> </ul>
3	?	Ruptura?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Manutenção do crescimento exponencial dos custos</li> <li>• Aumento relativo significativo dos recursos investidos em saúde até o limite que a sociedade está disposta a dispender</li> <li>• Gerenciamento ainda que efetivo não é suficiente para melhoria do acesso</li> <li>• Aumento da desigualdade dos resultados obtidos em nível global</li> </ul>

causa de morte nos hospitais dos Estados Unidos (Makary & Daniel, 2016). E há, também, o desperdício. Segundo González Quirós & Puerta (2009), a mercantilização da medicina converteu o enfermo em um consumidor como outro qualquer, cujo direito de requerer segundo seu próprio desejo (e de escolher diante de possibilidades que ele mesmo julga disponíveis) deve, obviamente, ser limitado (e pactuado democraticamente), ainda que qualquer política que trabalhe nessa direção se converta, instantaneamente, em bastante antipática (González Quirós & Puerta, 2009).

Há muito trabalho a ser feito. E muita informação a ser disseminada. Esperamos que este número, que o leitor tem em mãos, contribua para que fiquemos na segunda fase.

Alguém não concorda com o que vai acima? Alguém conhece alguma saída alternativa? Cartas para a redação.

**Marcos Santos, MD, PhD**

*Editor-chefe*

*Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*

## **Referências bibliográficas**

Makary MA, Daniel M. Medical error – the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139.

González Quirós JL, Puerta JL. Tecnología, demanda social y medicina del deseo. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(17):671-5.

# Rotational thromboelastometry in the perioperative period of cardiac surgeries: cost-effectiveness analysis and budget impact

*Tromboelastometria rotacional no período perioperatório de cirurgias cardíacas: custo-efetividade e impacto orçamentário*

André Soares Santos<sup>1,2</sup>, Ananda Jessyla Felix Oliveira<sup>1,3</sup>, Magda Lourenço Fernandes<sup>4,5</sup>, José Luiz dos Santos Nogueira<sup>1</sup>, Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha<sup>2</sup>, Mônica Viegas Andrade<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p173-88

## Keywords

thromboelastography, blood coagulation, thoracic surgery, biomedical technology assessment, cost-effectiveness evaluation

## Palavras-chave:

tromboelastografia, coagulação sanguínea, cirurgia torácica, avaliação da tecnologia biomédica, avaliação de custo-efetividade

## ABSTRACT

**Objective:** The transfusion of blood components and blood products in cardiac surgery patients can be guided by protocols based on standard laboratory tests and/or clinical decisions (Standard-of-Care, SOC) or viscoelastic haemostatic assays (VHA). The aim of this study is to evaluate the cost-effectiveness and budget impact of VHAs compared to SOC. **Methods:** A decision tree model was built in TreeAge Pro<sup>®</sup> 2009. Costs and benefits were taken from the medical literature. The cost-effectiveness was evaluated in a base-case scenario and a worst-case scenario, considering low costs of adverse events. The budget impact was evaluated from data taken from Datasus. Cost data were measured in 2019 USD and outcomes were measured in QALYs. **Results:** VHAs were considered dominant in the base-case scenario and very cost-effective in the worst-case scenario (ICER = \$ 1,083.21 USD/QALY). The budget impact analysis varied from a cost-saving result in the base-case scenario to a reasonable increase in cost in the worst-case scenario. Since the total market share of the technology is unlikely, a reasonable estimative for the base-case scenario and the worst-case scenario are about -\$275 million USD and \$132 million USD, respectively. **Conclusion:** We conclude that the VHAs are cost-effective and should be recommended for the use in the perioperative period of cardiac surgeries, especially for patients with a high risk of hemorrhage or coagulation problems.

## RESUMO

**Objetivo:** A transfusão de sangue, hemocomponentes e produtos sanguíneos em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca pode ser guiada por protocolos baseados em testes laboratoriais padrão e/ou decisão clínica (Standard-of-Care, SOC) ou testes viscoelásticos (TVEs). O objetivo deste estudo é avaliar o custo-efetividade e o impacto orçamentário dos TVEs em comparação com o SOC. **Métodos:** Um modelo de árvore de decisão foi construído em TreeAge Pro<sup>®</sup> 2009. Os parâmetros de custos e benefícios foram obtidos da literatura médica. A relação custo-efetividade foi avaliada em um cenário-base e no pior cenário, considerando baixos custos de eventos adversos. O impacto orçamentário foi avaliado a partir de dados extraídos do Datasus. Os custos foram avaliados em USD 2019 e os desfechos em AVAqs. **Resultados:** Os TVEs foram considerados dominantes no cenário-base e muito custo-efetivos no pior cenário avaliado (RCEI = 1.083,21 USD/QALY). A análise de im-

Received on: 03/26/2020. Approved for publication on: 10/16/2020.

1. Health Technology Assessment Center of the UFMG Teaching Hospital (NATS-HC/UFMG) – Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

2. Department of Economics, School of Economical Sciences, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

3. Department of Applied Nursing, Nursing School, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

4. Teaching Hospital, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

5. Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, MG, Brazil.

**Institution where the work was conducted:** Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil.

**Funding:** This study was funded by the Brazilian research promoting organizations *Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico* (CNPq; processo 381587/2018-5) and *Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde* (IATS). No pharmaceutical industries contributed with resources for this study.

**Potential conflicts of interest:** The authors declare to have no conflicts of interest that could influence the results. Congresses where the study was presented: This study was not yet presented in any event.

**Corresponding author:** André Soares Santos. Department of Economical Sciences, School of Economical Sciences, Room 2064, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Presidente Antônio Carlos, 6.627, Pampulha, Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP: 31270-901. Telephone: +55 (31) 99180-8788. E-mail: andresantos111@ufmg.br

pacto orçamentário variou de um resultado de economia de custos no cenário-base a um aumento razoável no custo no pior cenário. Como a hipótese de que a tecnologia será adotada para toda a demanda do mercado é improvável, estimativas razoáveis para o cenário-base e o pior cenário são de aproximadamente -275 milhões de USD e 132 milhões de USD, respectivamente. **Conclusão:** Concluímos que os VHAs são econômicos e devem ser recomendados para uso no período perioperatório de cirurgias cardíacas, principalmente para pacientes com alto risco de problemas de hemorragia ou coagulação.

## Introduction

Cardiovascular diseases (CVDs) have become a major concern in Brazil due to population aging and a high prevalence of chronic diseases, such as diabetes and hypertension (Brasil, 2011; Prince *et al.*, 2015; Santos *et al.*, 2015; Theme Filha *et al.*, 2015; Souza & Peixoto, 2017; Massa *et al.*, 2019). Specifically, ischemic heart disease and cerebrovascular diseases were the two main causes of death in 2017, with mortality rates of 80.0 and 56.6 per 100.000 inhabitants, respectively (DANTPS/SVS/MS, 2019). Myocardial revascularization using cardiopulmonary bypass (CPB) with 2 or more grafts was the most common cardiovascular surgery performed between 2009 and 2018 in Brazil (Brasil, 2019). By diverting blood and providing a bloodless surgical field, CPB allows the manipulation of the patient's heart (Souza & Elias, 2006; Braile, 2010). However, the patient who undergoes cardiac surgery, especially with CPB, may experience massive blood losses due to non-surgical causes, surgical causes or coagulation disorders. If not controlled, massive bleeding can contribute to increased patient morbidity and mortality (Miana *et al.*, 2004; Whitlock *et al.*, 2005; Santos *et al.*, 2007; Costa *et al.*, 2012; Wikkelsø *et al.*, 2016; Lodewyks *et al.*, 2018). The control of massive bleeding is achieved through the transfusion of blood, blood products, and blood components.

The transfusion of blood components and blood products such as red blood cells (RBCs), fresh frozen plasma (FFP), fibrinogen, cryoprecipitate, platelets, and coagulation factors can be directed by algorithms based on routine laboratory tests and/or clinical decision (which will be jointly referred to as SOC, Standard-of-Care) or viscoelastic haemostatic assays (VHAs) (Bolliger & Tanaka, 2013; Wikkelsø *et al.*, 2016). Although laboratory tests are widely available, the response time with the use of these tests can reach 45 to 60 minutes and the delay in conduct reduces its usefulness in the urgent treatment of coagulopathies (Craig *et al.*, 2008; Benes *et al.*, 2015; Wikkelsø *et al.*, 2016; Wikkelsø *et al.*, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018). It is also argued that the prothrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (aPTT) tests are weak predictors of bleeding in critically ill patients (Lier *et al.*, 2013). In addition, studies indicate that 15 to 50% of all allogeneic blood transfusions are inappropriate and the conduct regarding transfusion is highly variable between health services (Görlinger *et al.*, 2013).

VHAs have increased their representativeness because of their capacity to distinguish between the most important coagulopathies, such as thrombocytopenia, deficiency of

coagulation factors, heparin effect, hypofibrinogenemia and hyperfibrinolysis, and the possibility of a targeted, individualized and timely intervention (Craig *et al.*, 2008; Benes *et al.*, 2015). With the use of VHAs close to the patient, the response time can drop to 15 to 20 minutes, with some tests being ready within five minutes (Görlinger *et al.*, 2013; Lodewyks *et al.*, 2018). The rapid and comprehensive results made VHAs popular to monitor the coagulation in patients undergoing cardiac surgery, liver transplantation and obstetric procedures (Wang *et al.*, 2010). In addition to the faster intervention, these tests are associated with a reduction in the amount of allogeneic products used in patients, with potential clinical benefit (Wikkelsø *et al.*, 2016; Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018).

Cardiac surgeries are the biggest consumers of blood products (Horvath *et al.*, 2013). Transfusion of allogeneic blood products, despite its importance in saving patients' lives, has been associated with adverse outcomes such as increased chance of infections, thromboembolic events, acute kidney injury (AKI), pulmonary complications, sepsis and mortality in patients undergoing surgical procedures (Engoren *et al.*, 2002; Dellinger & Anaya, 2004; Murphy *et al.*, 2007; Aronson *et al.*, 2008; Marik & Corwin, 2008; Glance *et al.*, 2011; Bhaskar *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2013). There is some disagreement in the literature about the causality of this relationship (Murphy *et al.*, 2007, 2015; Andrade, 2017; Serraino & Murphy, 2017). Nonetheless, authors suggest that all possible measures to reduce the unnecessary or inappropriate use of allogeneic products should be taken (Görlinger *et al.*, 2013).

Despite this controversy, recent systematic reviews have shown some interesting advantages in terms of final outcomes with the use of VHAs during various types of procedures, including cardiac surgeries, but the result is not stable throughout the studies (Wikkelsø *et al.*, 2016; Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018). We conducted a systematic review and found some advantages for patients with the use of the VHAs. Specially, mortality (3.4% vs. 6.8%; RR = 0.50, 95% CI = 0.26-0.96, p-value = 0.04; I<sup>2</sup> = 1%, p-value = 0.40; 689 patients, seven studies; fixed-effects model) and the risk of acute kidney failure seem to be reduced in clinical relevant levels (10.5% vs. 17.6%; RR = 0.56, 95% IC = 0.36-0.87, p-value = 0.009; I<sup>2</sup> = 0%, p-value = 0.43; 449 participants, five studies; fixed-effects model).

The costs of cardiac surgeries are significant for the public system in Brazil (Siqueira *et al.*, 2017; Stevens *et al.*, 2018). An estimative show that the cost of cardiac surgeries in Brazil is

between 15,675.81 to 24,994.18 USD, depending on the severity of the case (Titinger *et al.*, 2015). Despite being more efficacious for the management of transfusions, the VHA-based protocols are expected to add an extra cost to the procedure. So, in many health services, transfusion is still guided by SOC. Given the apparent relevance of the technology for patients undergoing surgical procedures, the objective of this work is to evaluate the cost-effectiveness and budget impact of the use of VHAs compared to the SOC in patients undergoing cardiac surgery in the Brazilian public health system.

**Methods**

**Cost-effectiveness analysis**

A decision tree model was built in TreeAge Pro® 2009 to assess the cost-effectiveness relationship between VHA-guided or SOC-guided transfusions. In this model, four categories of variables were used: the *probability* of occurrence of events, *volumes* of blood products transfused, *costs* of hospital treatment, treatment of adverse events and allogeneic blood transfusion and treatment *outcomes*. The perspective of the health system was adopted, as recommended by the Brazilian guidelines on pharmacoeconomic analysis (Brasil, 2009, 2014b). This assessment followed the principles of the CHEERS report (Husereau *et al.*, 2013).

**Intervention**

Two devices are most commonly recommended to perform VHAs: (i) thromboelastography (TEG®; Haemoscope Corporation, Niles, IL, USA), which was described in 1948 (Hartert, 1948; Luddington, 2005; and (ii) rotational thromboelastometry (ROTEM®; Tem Innovations, GmbH, Munich, Germany), which is a modification of the thromboelastography method that emerged in the 1990s (Luddington, 2005;

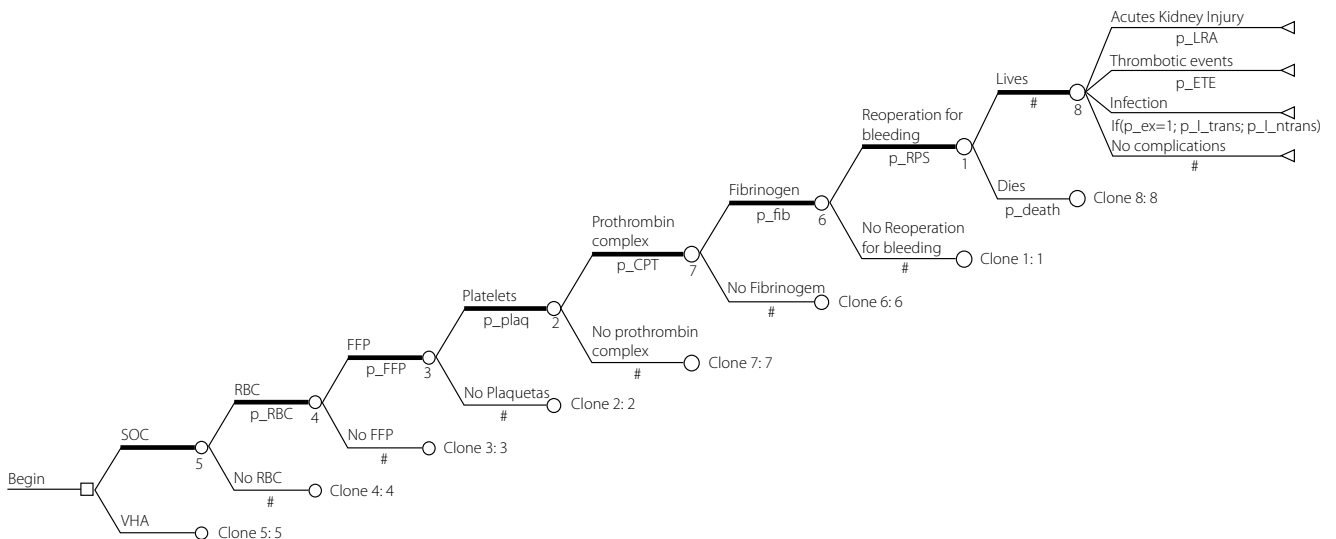
Tem International GmbH, 2016). The principle of these tests is the change in blood viscoelastic properties during clot formation. The firmer the clot, the greater the force opposing the rotation or vibration movement of the device (Simioni *et al.*, 2008; Keene *et al.*, 2013; Benes, *et al.*, 2015; Görlinger *et al.*, 2016; Tem International GmbH, 2016; Zamper *et al.*, 2017). The VHA used in this economic evaluation was the ROTEM®.

**Comparator**

The VHAs were compared to the SOC, which is composed of standard laboratory tests and/or clinical decisions. The most common routine laboratory tests for coagulation control are prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT), platelet count (CP), and plasma fibrinogen concentration (CFP) (Whiting *et al.*, 2015). As said before, the SOC procedures vary a lot between health services (Görlinger *et al.*, 2013).

**Model**

The patients in the model enter one of the treatment groups and may or may not receive transfusions of RBC, FFP or platelets, or need to use fibrinogen or prothrombin complex. Patients may also undergo reoperation due to bleeding. After this, patients may live or die and, if they survive, they might have complications associated with the procedure, such as acute kidney injury, thromboembolic event or infection, or they might not suffer complications (Figure 1). The hypothetical cohort was constructed considering patients undergoing cardiac procedures with data from a previous meta-analysis conducted by the same research group (Supplementary Materials – Appendix 1). Each patient in the VHA group was considered to have been tested three times during the perioperative period and each test consisted of four trials: EXTEM, INTEM, FIBTEM and HEPTM (Whiting *et*



SOC: Standard-of-Care; VHA: viscoelastic haemostatic assay; RBC: red blood cell; FFP: fresh frozen plasma.

**Figure 1.** Schematic model.

*al.*, 2015) (Supplementary Materials – Appendix 2). In the SOC group, the tests performed were prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT), platelet count (PC), and plasma fibrinogen concentration (PFC) (Whiting *et al.*, 2015) and it was considered that they were performed only once during the procedure.

### Probabilities

Data on the probabilities of transfusion of RBC, FFP, platelets, fibrinogen and prothrombin complex, as well as the probabilities of death, reoperation from bleeding, acute kidney injury, and thromboembolic events, were taken from our meta-analysis. Data not available, such as the risk of infection, were derived from other studies published in the literature and duly explained and referenced (Supplementary Materials – Appendices 3). The risk of infection was estimated from a retrospective population-based study in the United Kingdom (Murphy *et al.*, 2007). The data by Murphy *et al.* (2007) specifically address the risk of infections generated by the transfusion of RBCs. Patients who had infections, after being treated, were considered to have the same life expectancy as other patients who had no complications. These infections refer to patients who did not die as a result of the procedure within a short-term follow-up.

### Outcomes

To calculate the clinical benefit of the technology, we used the population's life expectancy adjusted for complications. Thus, the results of the models were initially measured in terms of life-years gained (LYG). The life expectancy of patients with acute kidney injury was estimated based on the median survival observed in a study that evaluated the impact of the recovery of renal function on long-term mortality after coronary artery bypass grafting (Mehta *et al.*, 2010). The median age of patients in the study was 65 years (IQR = 57-73). The median survival of patients who had and did not have acute kidney injury was extracted from the Kaplan-Meier curve using the Engauge Digitizer® 12.0. It was assumed that patients who had a nosocomial infection and did not die had the same life expectancy as individuals who did not have this event. The life expectancy of individuals who experienced thromboembolic events was estimated based on another specific study for individuals who experienced ischemic stroke (AVEi) (Brønnum-Hansen *et al.*, 2001). In the study, about 72% of patients survived a stroke for more than 27 days, unlike the case of AKI in which few patients die at the beginning of the follow-up period (Mehta *et al.*, 2010). In 10 years, the risk of death was about 76%. As in-hospital and short-term mortality is considered in the model, the 10-year survival time was used to estimate the life expectancy of patients who had a thromboembolic event and survived. The life expectancy data used is available in Supplementary Materials – Appendix 4.

Quality of life data from patients undergoing cardiac surgery are available in the literature (Oddershede *et al.*, 2014; Heiskanen *et al.*, 2016; Izawa *et al.*, 2018). Izawa *et al.* (2018) examined age-related differences in health-related utility using the SF-6D scale in patients five months after cardiac surgery. They observed scores of  $0.72 \pm 0.14$  in middle-aged patients and  $0.71 \pm 0.10$  in elderly patients. These values are very close to the scores found by Oddershede *et al.* (2014) using the EQ-5D-3L. They found values of 0.72 (SD = 0.20; n = 233) and 0.73 (SD = 0.16; n = 149) for patients in the estimation group and the validation group, respectively. Heiskanen *et al.* (2016) found utility values of 0.795 (0.765-0.826), in the baseline, and +0.053 (0.017-0.088) after 12 months. Given the proximity of the numbers, we decided to adopt a conservative approach and assume the value found by Oddershede *et al.* (2014) for being the largest sample among the three studies, which is roughly equivalent to the study by Izawa *et al.* (2018) who is the most recent. Disutility values were used in long-term adverse events. These disutilities were specifically applied to cases of thrombotic events and acute kidney injury since it was considered that individuals who had an infection and did not die had the same outcome as individuals who did not have complications. These data were taken from a WHO report on the disabilities used in the Global Burden of Disease (World Health Organization, 2018). In this way, outcomes were measured in quality-adjusted life-years (QALYs). The data on utility and disutility used in the models are available in Supplementary Materials – Appendix 5 and 6.

### Costs

The costs with the equipment and its supplies were derived from a proposal made by the company that represents the product in Brazil (Biomig Brasil), varying by 20% for more or less for the sensitivity analysis. A triangular distribution was used for the probabilistic sensitivity analysis, which only represents that there is a greater probability that the value will be close to that provided by the company. It is not an attempt to estimate a distribution for the variable. The costs were estimated from the perspective of the public health system, considering the company's proposal to work with the ROTEM® Delta System 4-channel equipment in commodate with a minimum monthly purchase of \$7,242.88 PPP-USD in supplies. In commodate, there are no costs associated with the maintenance or depreciation of the equipment.

The cost of the cardiac procedure was estimated from a study of the literature for the public health system in Brazil (Titingier *et al.*, 2015). In the study, the cost is calculated from the patient's risk at low (34% of patients, 13,093.01 USD), moderate (39% of patients, 16,829.63 USD) and high (27% of patients, 20,876.06 USD). As data on mean and standard deviation for the procedures, in general, were not provided and the number of patients in each group is relatively close, instead of a gamma distribution, a triangular distribution

was used with the most likely value equal to the cost of the procedure in a moderate patient and the minimum and maximum costs equal to a 20% variation in this cost, adjusted to the value in PPP-USD (2019). The cost of reoperation for bleeding was not found directly in the literature. However, a study carried out in the USA estimated that the incremental cost of reoperation for bleeding is between 63 and 179% of the cost of the procedure (Gunnarsson *et al.*, 2015). Thus, the same value of the cardiac procedure was used to parameterize a triangular distribution with a more likely value equal to the value of the procedure.

The costs of thromboembolic events were estimated based on the cost of treating a stroke, as this is the event most reported by the studies that measured thrombotic complications (Shore-Lesserson *et al.*, 1995; Girdauskas *et al.*, 2010; Paniagua *et al.*, 2011; Weber *et al.*, 2012). About 45% of the direct costs of AVEi in the first year are associated with hospital treatment (Bergman *et al.*, 1995). Thus, the cost associated with the AVEi was estimated based on a study conducted in Brazil that evaluated the costs related to hospital treatment, considering the average and standard deviation data ([5,020 USD, SD = 3,065 USD (Safanelli *et al.*, 2019). The cost of treating AKI was estimated based on data from a cost-effectiveness study carried out in Brazil for a 5-year time horizon (Ramirez *et al.*, 2017).

No data were found on the treatment costs of cardiac surgery patients who had nosocomial infections in Brazil. Thus, the cost of nosocomial infections was estimated based on a study conducted in a philanthropic hospital in Belo Horizonte, Brazil. The study provided data on the median and interquartile range (Nangino *et al.*, 2012). The costs associated with platelet concentrate, RBCs and FFP were estimated from the Hemominas Foundation's table of products and services [ordinance no. 251/2019 (Hemominas, 2019)] and varied by 20% for more and less in a triangular distribution, and the volumes found in the previous meta-analysis (Supplementary Materials – Appendix 7). The costs associated with fibrinogen and prothrombin complex were estimated from the average value reported in the Price Panel of the Ministry of Planning. Individuals who needed fibrinogen and prothrombin complex were considered to have used a unit. The costs used in the model are available in Supplementary Materials – Appendix 8 and 9. Data in BRL was converted to USD using the OECD Purchase Parity Power conversion rate (2.071 in 2019).

### Data analysis

Most of the studies that provided data for this assessment were conducted in patients with age close to the median age of this population. In cases where the confidence interval of the analysis was not reported or there was no way to calculate it, a triangular distribution with a 20% variation in relation to the point estimate was considered, as previously stated.

The cost-effectiveness assessment was carried out using the expected value approach (Arrow & Lind, 1970). The outcome was reported in QALYs. A univariate sensitivity analysis was performed on the number of tests performed and on the cost variables of RBCs, FFP, platelets, fibrinogen, prothrombin complex, routine laboratory tests, ROTEM® tests and reoperation for bleeding. The result is reported in the form of a tornado diagram. The model variables were adjusted as distributions as instructed by Briggs *et al.* (2006), except when explicitly indicated, and a probabilistic sensitivity analysis (PSA) was conducted to assess the uncertainty in transition probabilities, costs and treatment outcomes through the simulation of 10,000 iterations. To determine the result of the study, various threshold values were considered (Pichon-Riviere *et al.*, 2017; Santos *et al.*, 2018, 2019). No discount rate was applied since the intervention was performed during a surgical procedure; *i. e.*, it is a one-off event that is not chronic or repetitive. The costs of outcomes that are chronic were incorporated into the model from the perspective of total treatment cost at present value.

The VHAs were associated with a statistically significant reduction in mortality, risk of acute kidney injury, transfused red cell volume, risk of platelet transfusion, risk of FFP transfusion, and volume of FFP transfusion and a non-statistically significant advantage in terms of risk of reexploration for bleeding, risk of RBC transfusion, the volume of platelets transfused, use of fibrinogen, use of prothrombin complex, use of factor VIIa, length of hospital stay or length of ICU stay (data from our own meta-analysis). Therefore, the higher the cost of adverse events is, the more the VHAs would be favored. Not to risk overestimating the cost of such adverse events, we conducted a secondary one-way sensitivity analysis dividing the costs of adverse events from 1 to 10. These values were chosen for convenience. We believe that a 10 times reduction in the costs of adverse events is already high enough to leave no doubt about the results.

### Budget impact analysis

According to the Ministry of Health's guideline, the cost of treating a disease consists of multiplying the population that would potentially benefit from the technology by the cost of the alternatives (Brasil, 2014a). The difference between these costs indicates the incremental budget impact. The budgetary impact analysis was carried out from the perspective of the budget holder, in this case, the public health system, like the cost-effectiveness analysis. As directed by the Ministry of Health, all direct costs related to technology for the payer were incorporated into the analysis (Brasil, 2014a). This includes differences in terms of the cost of adverse events and supplies used. The valuation was based on the company's minimum of \$7,242.88 USD minimum monthly purchase. In this way, the equipment can be supplied by commodate and there is no need to incorporate the equipment, maintenance

and depreciation costs to the analyses. The analyses were made by scenario, to make the report as clear as possible. The VHAs market share was varied between 10 and 100% with 10% jumps.

The decision tree used to evaluate the cost-effectiveness was adjusted to calculate the budget impact for the population of cardiac surgery patients with micro-simulation in a 5-year time horizon. The values for the five years were calculated at present value, there was no adjustment for the discount rate. The assessment of the number of cardiac procedures performed in Brazil was calculated using Datasus, a government-maintained database. Data on the number of approved cardiovascular surgeries were obtained between 2008 and 2018 (Supplementary Materials – Appendix 10). The projection data for the years 2020 to 2024 was calculated using simple linear regression. The data fit was good ( $R^2 = 0.945$ ; Supplementary Materials – Appendix 11).

## Results

### Cost-Effectiveness Analysis

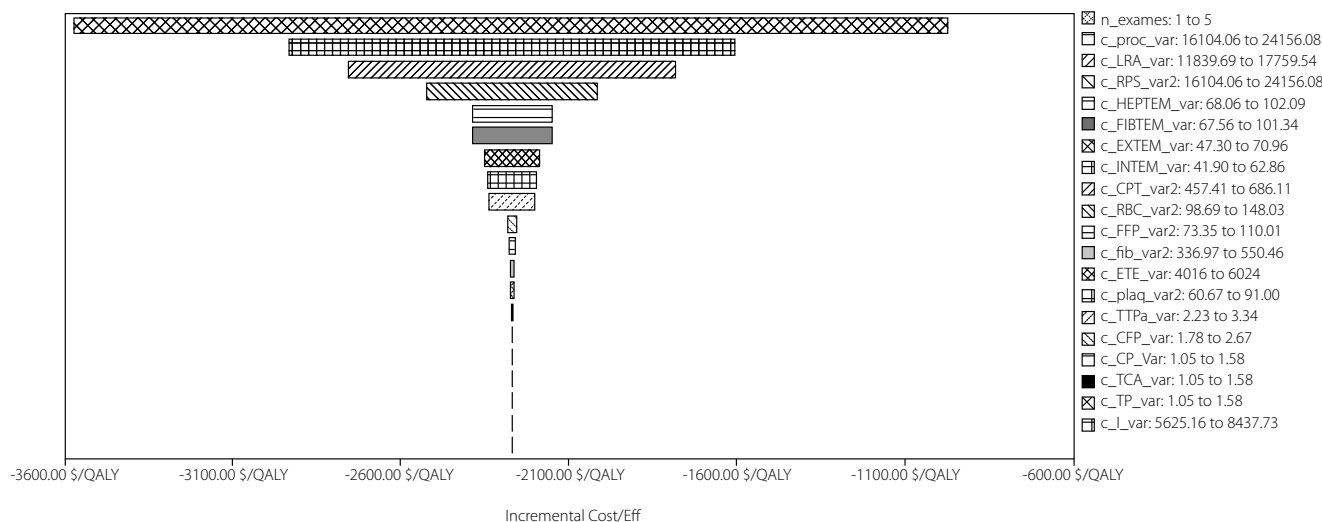
ROTEM® was considered dominant over SOC in the base case scenario. It was associated with a lower cost (\$25,440.07 USD vs. \$26,421.44 USD) and higher effectiveness (8.262 QALYs vs. 7.829 QALYs; Table 1). The tornado diagram of the

deterministic sensitivity analysis showed that the number of assays done during the perioperative period is the most influential variable to the ICER, followed by the cost of the procedure, cost of treatment of AKI, cost of reoperation for bleeding and the costs of the ROTEM® assays. Nevertheless, none of these variables turned the ICER positive; *i.e.* in all evaluated scenarios in this sensitivity analysis, ROTEM® is dominant to the SOC (Figure 2). The PSA showed strong robustness in the analysis (93.35% of the iterations fell on the forth quadrant; higher effectiveness and lower cost). A small proportion of the iterations fell in the first quadrant (higher effectiveness and higher cost; 6.26%). 5.95% fell in the area below a threshold of 0.5 GDP per capita/QALY (4,460.40 in 2018; data from the World Bank) and 0.31% over this threshold (Figure 3).

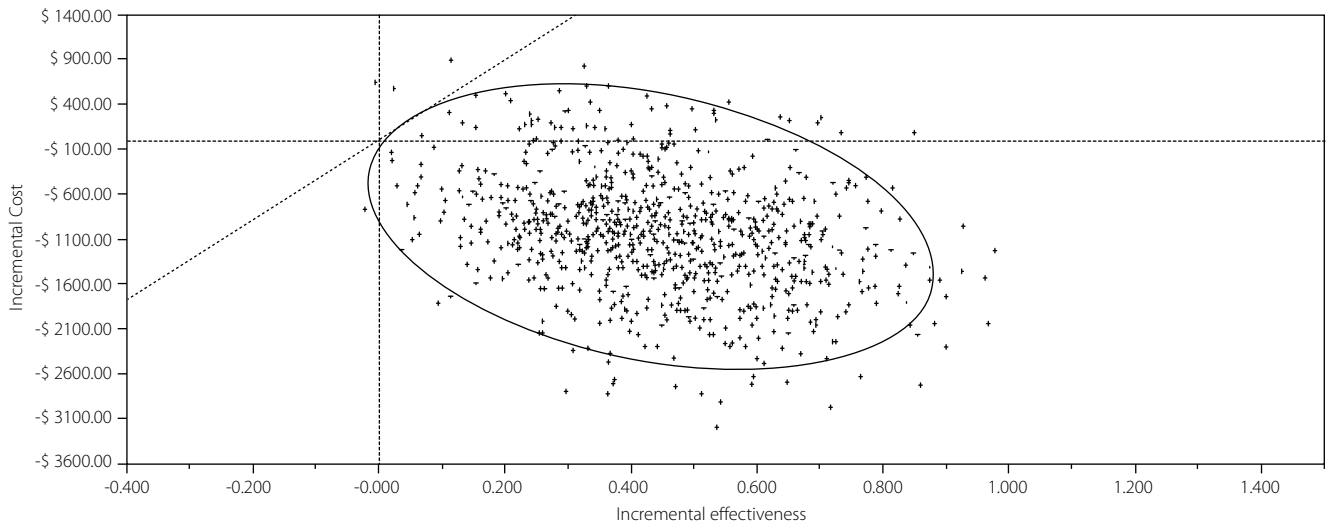
As can be seen, a good part of the most influential variables to the ICER is associated with the costs of adverse events. The one-way sensitivity analysis considering the division of the costs of adverse events between 1 and 10 showed that, in group, they could turn the ICER positive when this divisor is higher than  $\cong 2.55$  (Figure 4). Independently, even if the divisor is set to ten, the ICER would be equal to \$1,083.21 USD/QALY; that is, ROTEM® would still be considered cost-effective when compared to any previously suggested threshold [Materiais Suplementares – Apêndice 12; (Santos *et al.*, 2018, 2019)].

**Table 1.** Cost-effectiveness table of VHAs compared to SOC with outcomes measured in QALYs

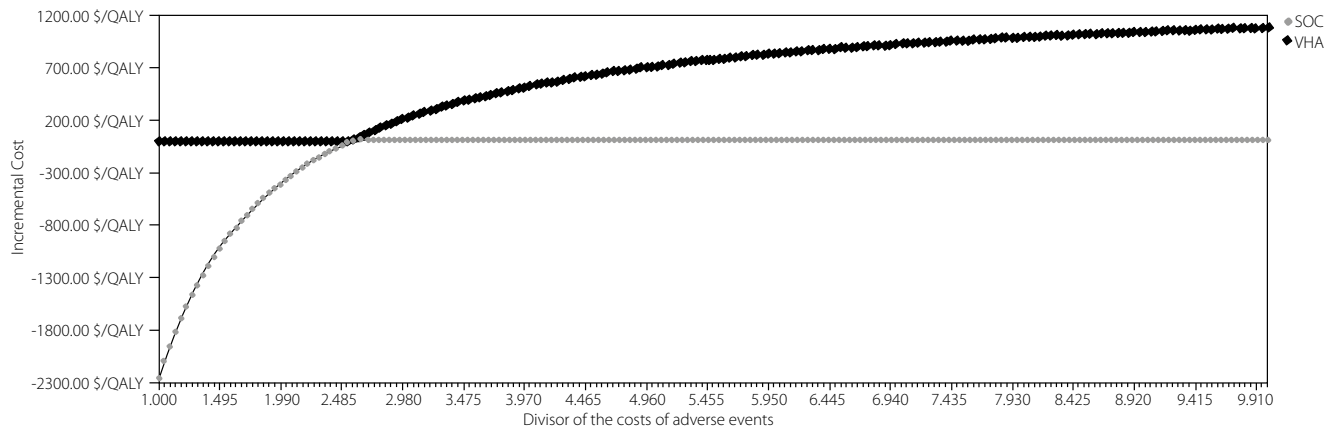
Technology	Cost (BRL)	Incremental cost (BRL)	Effectiveness (QALY)	Incremental Effectiveness (QALY)	CER (BRL/QALY)	ICER (BRL/QALY)
VHA	\$25,440.07		8.262		3079 \$/E	
SOC	\$26,421.44	\$981.36	7.829	-0.433	3375 \$/E	(Dominated)



**Figure 2.** Tornado diagram of the cost-effectiveness ratio varying costs variables and number of exams order by impact on the ICER.



**Figure 3.** Incremental cost-effectiveness scatterplot between the VHA and SOC with outcomes measured in QALY and the threshold defined at zero.



**Figure 4.** One-way sensitivity analysis considering that the costs of adverse event might not be totally imputed to the technologies and varying the divisor between 1 and 10.

### Budget impact analysis

The results here are presented in two tables, considering the divisor of the cost of adverse events equal to 1 (base case scenario) and to 10 (worst case scenario). Table 2 shows the results of the base case scenario. As expected, the VHA would provide savings varying between -\$90,237,868.62 and -\$902,378,686.20 for a market share of 10% and 100%, respectively, in five years. If the market share of the technology increased steadily absolute 10% per year, the budget impact would be a saving of -\$274,933,128.34 in five years.

Table 3 shows the result of the worst-case scenario considered. In this scenario, the budget impact would be between \$43,187,031.69 and \$431,870,316.85 for a market share of 10% and 100%, respectively, in five years. If the market share of the technology increased steadily absolute 10% per year, the budget impact would be \$131,624,071.34 in five years.

### Discussion

The efficiency analysis presented data favorable for the recommendation of the technology. The ICER showed dominance for ROTEM® in the base case scenario and cost-effectiveness in the worst-case scenario compared to any previously suggested threshold. In the base case scenario, the VHA is very cost-saving (around -\$902 million USD). In the worst-case scenario, it has a maximum budget impact of about \$432 million USD. These scenarios with 100% market share are very unlikely, though. A more reasonable estimative for the base case scenario and the worst-case scenario are about -\$275 and \$132 million USD, respectively.

Health Technology Assessment agencies around the world have previously evaluated the cost-effectiveness of protocols based on VHAs in comparison to protocols based

**Table 2.** Incremental budget impact of the VHA for cardiac procedures considering the total costs of adverse events

Market Share ROTEM	2020	2021	2022	2023	2024	Total
0.1	-\$17,250,860.53	-\$17,451,222.50	-\$18,149,388.72	-\$18,600,327.69	-\$18,786,069.18	-\$90,237,868.62
0.2	-\$34,501,721.06	-\$34,902,445.01	-\$36,298,777.43	-\$37,200,655.38	-\$37,572,138.35	-\$180,475,737.24
0.3	-\$51,752,581.59	-\$52,353,667.51	-\$54,448,166.15	-\$55,800,983.08	-\$56,358,207.53	-\$270,713,605.86
0.4	-\$69,003,442.12	-\$69,804,890.02	-\$72,597,554.87	-\$74,401,310.77	-\$75,144,276.70	-\$360,951,474.48
0.5	-\$86,254,302.65	-\$87,256,112.52	-\$90,746,943.58	-\$93,001,638.46	-\$93,930,345.88	-\$451,189,343.10
0.6	-\$103,505,163.19	-\$104,707,335.03	-\$108,896,332.30	-\$111,601,966.15	-\$112,716,415.06	-\$541,427,211.72
0.7	-\$120,756,023.72	-\$122,158,557.53	-\$127,045,721.02	-\$130,202,293.85	-\$131,502,484.23	-\$631,665,080.34
0.8	-\$138,006,884.25	-\$139,609,780.04	-\$145,195,109.73	-\$148,802,621.54	-\$150,288,553.41	-\$721,902,948.96
0.9	-\$155,257,744.78	-\$157,061,002.54	-\$163,344,498.45	-\$167,402,949.23	-\$169,074,622.59	-\$812,140,817.58
1	-\$172,508,605.31	-\$174,512,225.05	-\$181,493,887.16	-\$186,003,276.92	-\$187,860,691.76	-\$902,378,686.20

**Table 3.** Incremental budget impact of the VHA for cardiac procedures considering the costs of adverse events divided by ten

Market Share ROTEM	2020	2021	2022	2023	2024	Total
0.1	\$8,235,621.49	\$8,413,328.88	\$8,634,957.27	\$8,858,699.95	\$9,044,424.09	\$43,187,031.69
0.2	\$16,471,242.98	\$16,826,657.76	\$17,269,914.53	\$17,717,399.91	\$18,088,848.19	\$86,374,063.37
0.3	\$24,706,864.47	\$25,239,986.64	\$25,904,871.80	\$26,576,099.86	\$27,133,272.28	\$129,561,095.06
0.4	\$32,942,485.96	\$33,653,315.52	\$34,539,829.07	\$35,434,799.81	\$36,177,696.38	\$172,748,126.74
0.5	\$41,178,107.45	\$42,066,644.40	\$43,174,786.33	\$44,293,499.76	\$45,222,120.47	\$215,935,158.43
0.6	\$49,413,728.94	\$50,479,973.28	\$51,809,743.60	\$53,152,199.72	\$54,266,544.57	\$259,122,190.11
0.7	\$57,649,350.43	\$58,893,302.16	\$60,444,700.87	\$62,010,899.67	\$63,310,968.66	\$302,309,221.80
0.8	\$65,884,971.92	\$67,306,631.04	\$69,079,658.13	\$70,869,599.62	\$72,355,392.76	\$345,496,253.48
0.9	\$74,120,593.41	\$75,719,959.93	\$77,714,615.40	\$79,728,299.57	\$81,399,816.85	\$388,683,285.17
1	\$82,356,214.90	\$84,133,288.81	\$86,349,572.67	\$88,586,999.53	\$90,444,240.95	\$431,870,316.85

on SOC (Craig *et al.*, 2008; Whiting *et al.*, 2015). Whiting *et al.* (2015) made an indirect assessment of the effect of reducing the volume of transfusion with clinical outcomes of patients based on data of strong associations presented in the literature. With that, they concluded the “probable” cost-effectiveness of the procedure. For the cardiac surgery model, savings of £43 GBP were observed with the use of ROTEM®, £79 GBP with the use of TEG®, and £132 GBP with the use of the Sonoclot Analyzer (Whiting *et al.*, 2015). The results found in Scotland are similar (Craig *et al.*, 2008). The analysis of the scenarios suggested that VHAs remain cost-effective, except in two cases: when the number of tests per year is small or when VHAs are used as a complement to routine tests and not as substitutes (Craig *et al.*, 2008; Whiting *et al.*, 2015). These results are in consonance with ours, however, they were obtained from assumptions made based on intermediate outcomes, like the risk of transfusions. We used final outcomes and intermediate outcomes for our analysis.

It is very unlikely, given the results observed in our meta-analysis and other previously published studies, that this

technology is not effective. A recent systematic review published by the Cochrane Collaboration reported that VHAs reduce mortality (7.4% vs. 3.9%; RR = 0.52; 95% CI = 0.28-0.95;  $I^2 = 0\%$ ; p-value = 0.033; 8 studies; 717 participants; low level of evidence), the proportion of patients receiving RBC (RR = 0.86; 95% CI = 0.79-0.94; p-value = 0.001;  $I^2 = 0\%$ ; 10 studies; 832 participants; low level of evidence), FFP (RR = 0.57; 95% CI = 0.33-0.96; p-value=0.034;  $I^2 = 86\%$ ; 8 studies; 761 participants; low level of evidence), platelets (RR = 0.73; 95% CI = 0.60-0.88; p-value = 0.0012;  $I^2 = 0\%$ ; 10 studies; 832 participants; low level of evidence) and the risk of dialysis-dependent kidney failure (RR = 0.46; 95% CI = 0.28-0.76; p-value = 0.0028;  $I^2 = 0\%$ ; three studies; 200 patients) (Wikkelsø *et al.*, 2016; Wikkelsø *et al.*, 2017). Other subsequent reviews, however, showed less favorable results for the technology (Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Lodewyckx *et al.*, 2018).

Wikkelsø *et al.* (2016) included different populations to be able to demonstrate a significant benefit in terms of mortality with the use of VHAs. The problem with the demonstration of some of the beneficial effects of the VHAs seems to

be the small samples included in the randomized controlled trials. Even clinically relevant improvements in final outcomes, such as mortality, could be difficult to demonstrate if the optimal information size is not achieved. Mortality is the most important final outcome included in all these meta-analyses. Another five systematic reviews assessed mortality outcomes. None of them reported statistically significant advantage with the use of VHA at a 5% significance level, but most of them suffer from imprecision associated to small sample sizes and short follow-up periods (Deppe *et al.*, 2016; Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019). Some of them were able to demonstrate statistically significant results at a 10% significance level (Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017). An important distinction here is that cardiac patients with high risk of bleeding or coagulopathies seem to be the most favored by the intervention in terms of short-term mortality [6.6% vs. 20.6%; RR = 0.33, 95% CI = 0.12-0.91, p-value = 0.03;  $I^2 = 0\%$ , p-value = 0.34; two studies, 144 patients; random-effects model; (Santos *et al.*, 2020)]. Another difficulty associated to the demonstration of relevant clinical results is the highly variable transfusion protocols used in different health services (Görlinger *et al.*, 2013).

All previous meta-analysis found in the literature demonstrated significant advantages in terms of AKI (Deppe *et al.*, 2016; Wikkelsø *et al.*, 2016; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017). The advantage for VHAs in the risk of reoperation for bleeding was only showed by meta-analyses that included observational studies, which would be expected since their samples are much bigger (Bolliger & Tanaka, 2013; Deppe *et al.*, 2016; Li *et al.*, 2019). What is odd is that the relative risks are much more favorable for the VHAs in these studies [0.42 to 0.67 vs. 0.75 to 0.82; (Bolliger & Tanaka, 2013; Deppe *et al.*, 2016; Wikkelsø *et al.*, 2016; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2019)]. The results on the risk of transfusion are also much more favorable for the VHAs in meta-analysis that included observational studies (Bolliger & Tanaka, 2013; Deppe *et al.*, 2016; Wikkelsø *et al.*, 2016; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019). There might be an overutilization of blood, blood products and blood components in the SOC group in observational studies. Since we might not be sure, we chose to use only data from randomized controlled trials in our meta-analysis. This "extra" advantage of the VHAs in meta-analyses that include observational studies is not seen for the mortality outcome (Deppe *et al.*, 2016; Wikkelsø *et al.*, 2016; Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019).

All models are simplifications of reality and, therefore, decisions about the essential elements of an assessment must be made to ensure that a model is useful for decision making (Briggs *et al.*, 2006). Complications resulting from the procedure or transfusions were not separated and were

considered to have occurred within the hospitalization period, being attributed according to the result of the meta-analysis within each treatment arm. In incremental terms, it provides an assessment of how much has been gained in terms of clinical outcomes with the use of technology. The entire cost of treatment and loss of survival time associated with complications were considered within the arm of each technology. Considering the limitation of the minimum purchase of \$7,242.88 USD per month for supplies in commodate situations, the model is only valid if the technology is used in at least 8 patients per month, considering that the assays will be performed three times during the perioperative period. The cost data for adverse events were estimated from the medical literature. The LRA cost data were taken from the economic modeling study by Ramirez *et al.* (2017) from the perspective of the Supplementary Health System in Brazil over a five-year time horizon due to the lack of more precise data. Some cost data were estimated from triangular distributions due to a lack of data on mean and standard deviation to generate a normal or gamma distribution. The assumption adopted that the risk of infection is due to RBC only, which could be estimated from the study Murphy *et al.* (2007), may not be true. However, this assumption is quite conservative, given that the RR of platelet and plasma transfusion favor the intervention a lot. A patient could use more than one vial of prothrombin complex or fibrinogen. But, since we did not have the average consumption in the literature, we assumed one unit per patient. This is a conserved assumption given that it favors the SOC as well. The economic evaluation was carried out only considering ROTEM<sup>®</sup>. However, no important difference has been demonstrated between TEG<sup>®</sup> and ROTEM<sup>®</sup>. The effect of both seems similar in relation to the outcomes (Wikkelsø *et al.*, 2016; Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017; Lodewyks *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019). The cost associated with TEG<sup>®</sup>, though, is lower than the costs of ROTEM<sup>®</sup>. That way, considering the costs of ROTEM<sup>®</sup> as VHA is also a conservative approach (Whiting *et al.*, 2015).

## Conclusion

A recent systematic review states that, currently, the benefits shown by VHAs are not sufficient to allow a recommendation for incorporation (Lodewyks *et al.*, 2018). We respectfully disagree. Deppe *et al.* (2016) argue that the use of viscoelastic tests leads to a balanced transfusion regimen, decreases the amount of transfused products and can lead to a decrease in the rate of clinical complications. The authors also state and we agree that longer studies may be necessary to definitively demonstrate the effects of VHAs on mortality. Nevertheless, we would argue that (i) this is a technology that has been proven to be efficacious for final and intermediate outcomes by different meta-analyses (Deppe *et al.*, 2016; Wikkelsø

*et al.*, 2016; Fahrendorff *et al.*, 2017; Serraino & Murphy, 2017; Wikkelsø *et al.*, 2017; Lodewyckx *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2019), (ii) has been found cost-saving by different studies (Craig *et al.*, 2008; Whiting *et al.*, 2015), and (iii) has no adverse effects for patients. If this technology is not to be recommended, what is? Therefore, we conclude that the VHAs are cost-effective and should be recommended for the use in the perioperative period of cardiac surgeries, especially for patients with a high risk of hemorrhage or coagulation problems.

## Referências

- Andrade C. Propensity Score Matching in Nonrandomized Studies: A Concept Simply Explained Using Antidepressant Treatment During Pregnancy as an Example. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(2):e162-5.
- Aronson D, Dann EJ, Bonstein L, Blich M, Kapeliovich M, Beyar R, et al. Impact of Red Blood Cell Transfusion on Clinical Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2008;102(2):115-9.
- Arrow KJ, Lind RC. Uncertainty and the evaluation of public investment decisions. *Am Econ Rev*. 1970;60(3):364-78.
- Benes J, Zatloukal J, Kletecka J. Viscoelastic Methods of Blood Clotting Assessment – A Multidisciplinary Review. *Front Med (Lausanne)*. 2015;2:62.
- Bergman L, van der Meulen JH, Limburg M, Habbema JD. Costs of Medical Care After First-Ever Stroke in the Netherlands. *Stroke*. 1995;26(10):1830-6.
- Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of Blood Product Transfusion on Short and Long-Term Survival After Cardiac Surgery: More Evidence. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(2):460-7.
- Bolliger D, Tanaka KA. Roles of thrombelastography and thromboelastometry for patient blood management in cardiac surgery. *Transfus Med Rev*. 2013;27(4):213-20.
- Braille DM. Extracorporeal circulation. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2010;25(4):III-V.
- Brasil. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a.
- Brasil. Diretrizes Metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014b. Available from: [http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/diretrizes\\_metodologicas\\_diretriz\\_avaliacao\\_economica.pdf](http://bvsmis.saude.gov.br/bvsmis/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf).
- Brasil. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. Available from: <https://www.ispor.org/peguidelines/source/economic-evaluation-guidelines-in-brazil-final-version-2009.pdf>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. 2019. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>.
- Brasil. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022. Brasília-DF: Ministério da Saúde; 2011.
- Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation, Oxford handbooks in health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P; Danish MONICA Study Group. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2131-6.
- Costa F, et al. Hemotransfusão no pós-operatório de cirurgia. 2012.
- Craig J, Aguiar-Ibanez R, Bhattacharya S, Downie S, Duffy S, Kohli H, et al. The clinical and cost effectiveness of thromboelastography/thromboelastometry. Glasgow. 2008. Available from: <http://healthcareimprovementscotland.org/his/idoc.ashx?docid=4c42dd97-4305-4f33-ad82-29ce13a398d1&version=-1>
- DANTPS/SVS/MS, D. de V. de D. e A. não T. e P. da S. Principais causas de morte - GBD/Brasil - Mortalidade - Painéis de Monitoramento - Centrais de Conteúdos - DASNT - SVS/MS; 2019.
- Dellinger EP, Anaya DA. Infectious and immunologic consequences of blood transfusion. *Crit Care*. 2004;8 Suppl 2(Suppl 2):S18-23.
- Deppe AC, Weber C, Zimmermann J, Kuhn EW, Slottosch I, Liakopoulos OJ, et al. Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*. 2016;203(2):424-33.
- Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(4):1180-6.
- Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products – A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017;25(1):39.
- Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(5):1117-24.e2.
- Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between Intraoperative Blood Transfusion and Mortality and Morbidity in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2011;114(2):283-92.
- Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA. Rotational Thromboelastometry (ROTEM®). In: Gonzalez E, Moore HB, Moore EE. *Trauma Induced Coagulopathy*. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. 267-98.
- Görlinger K, Shore-Lesserson L, Dirkmann D, Hanke AA, Rahe-Meyer N, Tanaka KA. Management of Hemorrhage in Cardiothoracic Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013;27(4 Suppl):S20-34.
- Gunnarsson C, Lim S, David G, Riebmán J, Martin L, Kocharian R. The Incremental cost of reoperations for bleeding events in cardiac and vascular reconstructive surgery. *Value Health*. 2015;18(3):A140.
- Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der Thrombelastographie, einem neuen Untersuchungsverfahren. *Klinische Wochenschrift*. 1948;26(37-38):577-83.
- Heiskanen J, Tolppanen AM, Roine RP, Hartikainen J, Hippeläinen M, Miettinen H, et al. Comparison of EQ-5D and 15D instruments for assessing the health-related quality of life in cardiac surgery patients. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2016;2(3):193-200.
- Hemominas. Tabela de produtos e serviços hemoterápicos. Portaria PRE/Hemominas nº 251/2019, de 22 de julho de 2019. Available from: <http://www.hemominas.mg.gov.br/transparencia#dados-abertos>. Accessed on: Nov 21, 2019.
- Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, et al. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95(6):2194-201.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*. 2013;346:f1049.
- Izawa KP, Kasahara Y, Hiraki K, Hirano Y, Oka K, Watanabe S. Relationship between daytime sleepiness and health utility in patients after cardiac surgery: A preliminary study. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(12):2716.
- Keene DD, Nordmann GR, Woolley T. Rotational thromboelastometry-guided trauma resuscitation. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(6):605-12.
- Li C, Zhao Q, Yang K, Jiang L, Yu J. Thromboelastography or rotational thromboelastometry for bleeding management in adults undergoing cardiac surgery: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1170-81.

- Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Essener Runde algorithm. *Hamostaseologie*. 2013;33(1):51-61.
- Lodewyckx C, Heinrichs J, Grocott HP, Karkouti K, Romund G, Arora RC, et al. Point-of-care viscoelastic hemostatic testing in cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2018;65(12):1333-47.
- Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry. *Clin Lab Haematol*. 2005;27(2):81-90.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36(9):2667-74.
- Massa KHC, Duarte YAO, Chiavegatto Filho ADP. Análise da prevalência de doenças cardiovasculares e fatores associados em idosos, 2000-2010. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2019;24(1):105-14.
- Mehta RH, Honeycutt E, Patel UD, Lopes RD, Shaw LK, Glower DD, et al. Impact of recovery of renal function on long-term mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1728-34.
- Miana LA, Atik FA, Moreira LFP, Hueb AC, Jatene FB, Auler Junior JO, et al. Fatores de risco de sangramento no pós-operatório de cirurgia cardíaca em pacientes adultos. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2004;19(3):280-6.
- Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015;372(11):997-1008.
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
- Nangino GO, Oliveira CD, Correia PC, Machado NM, Dias ATB. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):357-61.
- Oddershede L, Andreassen JJ, Ehlers L. Estimation of utility values from visual analog scale measures of health in patients undergoing cardiac surgery. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:21-7.
- Paniagua P, Koller T, Requena T, Gil JM, Campos JM, Galan J. Randomized controlled trial to evaluate postoperative coagulation management with bed-side trombelastometry (Rotem) compared with a transfusion protocol based on laboratory measurements in bleeding patients after cardiac surgery: preliminary data. *Eur J Anaesthesiol*. 2011;28:94.
- Pichon-Riviere A, Augustovski F, Marti SG. The efficiency path to universal health coverage: derivation of cost-effectiveness thresholds based on health expenditures and life expectancy. Updated country-level estimates for 194 countries [Internet]. 6th ISPOR Latin America. Sao Paulo: ISPOR; 2017. Available from: [https://www.ispor.org/conferences/2017SaoPaulo/Conference\\_Research\\_Abstracts.pdf](https://www.ispor.org/conferences/2017SaoPaulo/Conference_Research_Abstracts.pdf)
- Prince MJ, Wu F, Guo Y, Gutierrez Robledo LM, O'Donnell M, Sullivan R, et al. The burden of disease in older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 2015;385(9967):549-62.
- Ramirez MG, Costa MC, Costa MDM. Análise de custo-efetividade da terapia renal substitutiva contínua versus intermitente para pacientes graves com lesão renal aguda, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2017;9(2):152-8.
- Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo T, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(6):404-11.
- Santos AA, Sousa AG, Piotto RF, Pedroso JC. Mortality risk is dose-dependent on the number of packed red blood cell transfused after coronary artery bypass graft. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2013;28(4):509-17.
- Santos AS, Guerra-Junior AA, Godman B, Morton A, Ruas CM. Cost-Effectiveness Thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18(3):277-88.
- Santos AS, Guerra-Junior AA, Noronha KVMS, Andrade MV, Ruas CM. The Price of Substitute Technologies. *Value Health Reg Issues*. 2019;20:154-8.
- Santos AS, Noronha KVMS, Andrade MV. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery. Response to Br J Anaesth 2017; 118: 823-33. *Br J Anaesth*. 2020;124(1):e1-e2.
- Santos ATL, Spletstosser JC, Warpechowski P, Gaidzinski MMP. Antifibrinolíticos e cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. *Rev Bras Anesthesiol*. 2007;57(5):549-64.
- Santos MAS, Oliveira MM, Andrade SSCA, Nunes ML, Malta DC, Moura L. Tendências da morbidade hospitalar por doenças crônicas não transmissíveis no Brasil, 2002 a 2012. *Epidemiol Serv Saúde*. 2015;24(3):398-89.
- Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2017;118(6):823-33.
- Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analg*. 1995;81(2):229-35.
- Silva FCR, Totó YR, Lima LR de, Brandão GMON. Hemotransfusão no pós-operatório de cirurgia cardíaca. [Internet]. Anapolis, GO; 2012. Available from: [http://www.unievangelica.edu.br/anais/enfermagem/14\\_semana/trabalhos/06.pdf](http://www.unievangelica.edu.br/anais/enfermagem/14_semana/trabalhos/06.pdf)
- Simioni P, Spiezia L, Radu C, Bertini D. New rotation thromboelastography (ROTEM) in thrombotic and haemorrhagic disorders: lights and shadows. *Hematol Meet Rep*. 2008;2(1).
- Siqueira ASE, Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46.
- Souza DK, Peixoto SV. Estudo descritivo da evolução dos gastos com internações hospitalares por condições sensíveis à atenção primária no Brasil, 2000-2013. *Epidemiol Serv Saúde*. 2017;26(2):285-94.
- Souza MHL, Elias DO. Fundamentos da circulação extracorpórea. 2ª ed. Rio de Janeiro: Centro Editorial Alfa Rio; 2006
- Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, Tomlinson J, George A, Bacal F. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(1):29-36.
- Tem International GmbH. Targeted therapy stops the bleeding. ROTEM® delta ROTEM® platelet. 2016.
- Theme Filha MM, Souza Junior PRB, Damascena GN, Szwarcwald CL. Prevalência de doenças crônicas não transmissíveis e associação com autoavaliação de saúde: Pesquisa nacional de saúde, 2013. *Rev Bras Epidemiol*. 2015;18:83-96.
- Titinger DP, Lisboa LA, Matrangola BL, Dallan LR, Dallan LA, Trindade EM, et al. Cardiac surgery costs according to the preoperative risk in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):130-8.
- Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc*. 2010;42(7):2590-3.
- Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Moritz A, et al. Point-of-care testing: a prospective, randomized clinical trial of efficacy in coagulopathic cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. 2012;117(3):531-47.
- Whiting P, Ai M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228, v-vi.

Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery: Its prevention and treatment - An evidence-based review. *Crit Care Clin.* 2005;21(3):589-610.

Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72(4):519-31.

Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(8):CD007871.

World Health Organization. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2016. Geneva. 2018. Available from: [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GlobalDALY\\_method\\_2000\\_2016.pdf](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GlobalDALY_method_2000_2016.pdf).

Zamper RPC, Amorim TC, Costa LGVD, Takaoka F, Serpa A Neto. The role of thromboelastometry in the assessment and treatment of coagulopathy in liver transplant patients. *Einstein (Sao Paulo).* 2017;15(2):243-6.

## APPENDICES

### 1. Characteristics of participants in the primary studies included

Randomized Controlled Trial	Viscoelastic Haemostatic Assay	N	Conditions	Country	Hemorrhage or coagulopathy as an inclusion criterion?	Age range	Mean age	Proportion of males (%)	Mean BMI	ASA score	euroSCORE
Ak <i>et al.</i> , 2009	TEG	224	C	Turkey	No	NA	64.5	86.5	NA	NA	2.9
Avidan <i>et al.</i> , 2004	TEG	210	C	United Kingdom	No	NA	64	78	27.55	NA	NA
Cao <i>et al.</i> , 2015 <sup>1</sup>	TEG	60	O	China	Yes	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cui <i>et al.</i> , 2010	TEG	31	C	China	No	NA	38.36	NA	NA	NA	NA
De Pietri <i>et al.</i> , 2016	TEG	60	H	Italy	Yes	18 a 80	58.2	63.3	NA	NA	NA
Girdauskas <i>et al.</i> , 2010	ROTEM	56	C	Germany	No	>18	61.64	57.55	27.26	NA	NA
Gonzalez <i>et al.</i> , 2015	TEG	111	T	USA	Yes	>18	39.51	70.21	25.70	NA	NA
Karkouti <i>et al.</i> , 2016	ROTEM	7402	C	Canada	No	NA	67	74.96	NA	NA	NA
Kempfert <i>et al.</i> , 2011 <sup>1</sup>	ROTEM	104	C	Germany	Yes	NA	67.2	NA	NA	NA	7
Khalaf Adeli <i>et al.</i> , 2017 <sup>1</sup>	ROTEM	80	C	Iran	No	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Kultufan Turan <i>et al.</i> , 2006	ROTEG	40	C	Turkey	No	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Lehmann <i>et al.</i> , 2019	ROTEM	26	C	Germany	Yes	≥18	70.75	67	NA	NA	5.5
Nakayama <i>et al.</i> , 2015	ROTEM	100	C	Japan	No	3 to 28 months	11.5 months	64	16.3	NA	NA
Nuttall <i>et al.</i> , 2001	TEG	92	C	USA	Yes	≥30	68.5	72.6	27.4	NA	NA
Paniagua <i>et al.</i> , 2011 <sup>1</sup>	ROTEM	22	C	Spain	Yes	≥18	NA	NA	NA	NA	NA
Royston & Von Kier, 2001	TEG	60	C	United Kingdom	No	21 A 83	NA	NA	NA	NA	NA
Schaden <i>et al.</i> , 2012	ROTEM	30	Q	Austria	No	17 A 87	52.75	60	26.8	NA	NA
Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999	TEG	105	C	USA	No	49.5 A 81.6	52.75	57.69	NA	NA	NA
Wang <i>et al.</i> , 2010	TEG	28	H	Taiwan	No	38.8 A 63.8	65.8	64.28	24.2	NA	NA
Weber <i>et al.</i> , 2012	ROTEM	100	C	Germany	Yes	≥18	71	62	26	3	6.7
Westbrook <i>et al.</i> , 2009	TEG	60	C	Australia	No	NA	63.65	70.25	NA	NA	NA

C: cardiac procedures; H: hepatic procedures; Q: burned victims procedures; O: orthopedic procedures; Ob: obstetric procedures; T: trauma patient procedures. <sup>1</sup> Full text unavailable.

**2. Cost of supplies to perform ROTEM tests on cardiac patients considering that the equipment will be provided by commodatum**

Tests	Reagents needed per test	Number of tests	Unit cost (USD)	Total Cost (USD)	Reference
INTEM	INTEM, STARTEM, cup/pin e 2 pipette tips	3	52.38	157.14	Company proposal and (Whiting <i>et al.</i> , 2015)
EXTEM	EXTEM, STARTEM, cup/pin e 2 pipette tips	3	59.130	177.39	
FIBTEM	FIBTEM, EXTEM, cup/pin e 3 pipette tips	3	84.45	253.34	
APTEM	APTEM, EXTEM, cup/pin e 3 pipette tips	0	85.074	0	
HEPTEM	HEPTEM, INTEM, cup/pin e 3 pipette tips	3	83.06	249.18	
<b>Total</b>				<b>837.05</b>	

**3. Distribution of transition probabilities**

Name	Description	Distribution	r	n	References
p_death_VHA	Probability of death with the use of VHAs.	Beta	12	350	Own meta-analysis
p_death_soc	Probability of death with the use of SOC	Beta	23	339	Own meta-analysis
p_RBC_VHA	Probability of transfusion of RBCs with the use of VHAs.	Beta	2025	4306	Own meta-analysis
p_RBC_soc	Probability of transfusion of RBCs with the use of SOC.	Beta	1887	4003	Own meta-analysis
p_FFP_VHA	Probability of transfusion of FFP with the use of VHAs.	Beta	1024	4269	Own meta-analysis
p_FFP_soc	Probability of transfusion of FFP with the use of SOC.	Beta	906	3969	Own meta-analysis
p_plaq_VHA	Probability of transfusion of platelets with the use of VHAs.	Beta	1036	4306	Own meta-analysis
p_plaq_soc	Probability of transfusion of platelets with the use of SOC.	Beta	1090	4003	Own meta-analysis
p_LRA_VHA	Probability of acute kidney injury with the use of VHAs.	Beta	24	228	Own meta-analysis
p_LRA_soc	Probability of acute kidney injury with the use of SOC.	Beta	39	221	Own meta-analysis
p_ETE_VHA	Probability of thrombotic events with the use of VHAs.	Beta	5	156	Own meta-analysis
p_ETE_soc	Probability of thrombotic events with the use of SOC.	Beta	5	149	Own meta-analysis
p_RPS_VHA	Probability of reoperation for bleeding with the use of VHAs.	Beta	36	444	Own meta-analysis
p_RPS_soc	Probability of reoperation for bleeding with the use of SOC.	Beta	48	443	Own meta-analysis
p_I_trans	Probability of infections in patients that received RBCs.	Beta	596	4842	(Murphy <i>et al.</i> , 2007)
p_I_ntrans	Probability of infections in patients that did not receive RBCs.	Beta	141	3674	(Murphy <i>et al.</i> , 2007)
p_CPT_VHA	Probability of use of prothrombin complex with the use of VHAs.	Beta	26	91	Own meta-analysis
p_CPT_soc	Probability of use of prothrombin complex with the use of SOC.	Beta	52	95	Own meta-analysis
p_fib_VHA	Probability of fibrinogen use in patients who used VHAs.	Beta	53	77	Own meta-analysis
p_fib_soc	Probability of fibrinogen use in patients who used SOC.	Beta	56	79	Own meta-analysis

**4. Distributions of patients' life expectancy data depending on complications**

Variable	Description	Distribution	Min	Most likely	Max	References
o_LRA	Life expectancy of patients with acute kidney injury.	Triangular	8.7	10.9	13.1	(Mehta <i>et al.</i> , 2010)
o_ETE	Patients' life expectancy after a thromboembolic event.	Triangular	8	10	12	(Brønnum-Hansen <i>et al.</i> , 2001)
o_I	Patients' life expectancy after nosocomial infection.	Triangular	9.8	12.3	14.8	(Mehta <i>et al.</i> , 2010)
o_SC	Life expectancy of patients without complications.	Triangular	9.8	12.3	14.8	(Mehta <i>et al.</i> , 2010)

**5. Distribution of quality of life of patients who have undergone cardiac surgery**

Variable	Description	Distribution	$\bar{x}$	SE	References
o_qol	Quality of life of patients after uncomplicated cardiac surgery	Normal	0.72	0.01310244	(Oddershede <i>et al.</i> , 2014)

## 6. Disutility variables used in the model

Variable	Description	$\bar{x}$	References
o_qol_LRA	Disutility associated with acute kidney injury.	0.104	WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2016 in Chronic kidney disease (stage IV)
o_qol_ETE	Disutility associated with thromboembolic events.	0.070	WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2016 in Stroke: long-term consequences, moderate
o_qol_I	Disutility associated with infections.	0	Oddershede <i>et al.</i> (2014)

## 7. Distribution of transfused volume variables

Variable	Description	Distribution	$\bar{x}$	SE	References
v_RBC_VHA	Volume of RBCs transfused in patients using VHAs.	Normal	1.416	0.2676	(Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999)
v_RBC_soc	Volume of RBCs transfused in patients using SOC.	Normal	1.9	0.3289	(Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999)
v_FFP_VHA	Volume of FFP transfused in patients using VHAs.	Normal	0.133	0.0723	(Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999)
v_FFP_soc	Volume of FFP transfused in patients using SOC.	Normal	0.804	0.2378	(Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999)
v_plaq_VHA	Volume of platelets transfused in patients using VHAs.	Normal	0.1	0.0379	(Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999)
v_plaq_soc	Volume of platelets transfused in patients using SOC.	Normal	0.244	0.0653	(Shore-Lesserson <i>et al.</i> , 1999)

## 8. Distribution of the cost analysis variables of the exams and adverse events

Variable	Description	Distribution	Min	Most likely	Max	References
c_INTEM	Unit cost of INTEM*	Triangular	41.90	52.38	62.86	Biomig Materiais Médico-Hospitalares Ltda.
c_EXTEM	Unit cost of EXTEM*	Triangular	47.30	59.13	70.96	Biomig Materiais Médico-Hospitalares Ltda.
c_FIBTEM	Unit cost of FIBTEM*	Triangular	67.56	84.47	101.34	Biomig Materiais Médico-Hospitalares Ltda.
c_HEPTEM	Unit cost of HEPTEM*	Triangular	68.06	85.07	102.09	Biomig Materiais Médico-Hospitalares Ltda.
c_TP	Unit cost of the PT test	Triangular	1.05	1.32	1.58	SigTap; procedure 02.02.02.014-2
c_TTPa	Unit cost of the aPTT test	Triangular	2.23	2.79	3.34	SigTap; procedure 02.02.02.013-4
c_TCA	Unit cost of the ACT test	Triangular	1.05	1.32	1.58	SigTap; procedure 02.02.02.007-0
c_CP	Unit cost of the PC test	Triangular	1.05	1.32	1.58	SigTap; procedure 02.02.02.002-9
c_CFP	Unit cost of the PFC test	Triangular	1.78	2.22	2.67	SigTap; procedure 02.02.02.029-0
c_I	Cost of treatment of infections	Triangular	5625.16	7031.44	8437.73	(Nangino <i>et al.</i> , 2012)
c_LRA	Cost of treatment of acute kidney injury	Triangular	11839.69	14799.61	17759.54	(Ramirez <i>et al.</i> , 2017)
c_proc	Cost of cardiac procedures	Triangular	16104.06	20130.07	24156.08	(Titinger <i>et al.</i> , 2015)
c_RPS	Cust of reoperation for bleeding	Triangular	16104.06	20130.07	24156.08	(Gunnarsson <i>et al.</i> , 2015; Titinger <i>et al.</i> , 2015)
c_RBC	Cost of RBC units	Triangular	98.69	123.36	148.03	Hemominas, 2019
c_FFP	Cost of FFP units	Triangular	73.35	91.68	110.01	Hemominas, 2019
c_plaq	Cost of platelet units	Triangular	60.67	75.84	91.00	Hemominas, 2019
c_CPT	Cost of prothrombin complex unit	Triangular	457.41	571.76	686.11	Ministry of Planning, search carried out on 11/29/2019, via price panel, for the last 180 days.
c_fib	Cost of fibrinogen unit	Triangular	366.97	458.72	550.46	Ministry of Planning, search carried out on 11/29/2019, via price panel, for the last 180 days.

\*Data from the Ministry of Health's price panel were obtained from the website [paineldepregcos.planejamento.gov.br/](http://paineldepregcos.planejamento.gov.br/).

## 9. Distribution of cost of thromboembolic events

Variable	Description	Distribution	$\alpha$	$\lambda$	References
c_ETE	Cost of treatment of thromboembolic events	Gamma	525.7782	0.1047367	(Safanelli <i>et al.</i> , 2019)

## 10. Population undergoing cardiac surgery in Brazil per year, according to data from Datasus

SUS hospital procedures - by place of stay – Brazil

AIH approved by Year attendance

Procedure group: 04 Surgical procedures

Organization form: 040601 Cardiovascular surgery, 040603 Interventional cardiology

Period: Jan/2008-Sep/2019

Year of service	AIH_approved	Reference
2008	113,819	Ministry of Health
2009	122,380	Ministry of Health
2010	128,739	Ministry of Health
2011	138,254	Ministry of Health
2012	144,990	Ministry of Health
2013	148,149	Ministry of Health
2014	152,840	Ministry of Health
2015	152,775	Ministry of Health
2016	156,196	Ministry of Health
2017	160,595	Ministry of Health
2018	164,882	Ministry of Health
2019	171,089	Estimated by linear regression
2020	175,472	Estimated by linear regression
2021	179,856	Estimated by linear regression
2022	184,239	Estimated by linear regression
2023	188,623	Estimated by linear regression
2024	193,006	Estimated by linear regression
Total	2,675,904	

Fonte: Ministry of Health - SUS Hospital Information System (SIH/SUS)

## 11. Linear regression data used to estimate the population undergoing cardiac procedures

### Regression statistics

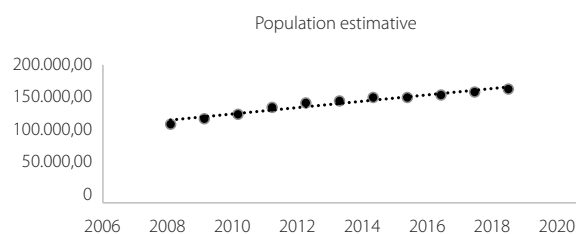
Multipl R	0.971932384
R <sup>2</sup>	0.944652558
Adjusted R <sup>2</sup>	0.937734128
Standard Error	3407.287727
Observations	10

### ANOVA

	df	SS	MS	F	Significance F
Regression	1	1585193051	1585193051	136,5414599	2,6248E-06
Residual	8	92876877,22	11609609,65		
Total	9	1678069928			

	Coefficient	Standard Error	t Stat	P-value	Lower 95%	Upper 95%
b	-8679056.915	755325.0889	-11.49049203	2.98188E-06	-10420839.69	-6937274.137
a	4383.430303	375.1300325	11.68509563	2.6248E-06	3518.378897	5248.481709

Formula:  $ax+b$ 

## 12. Comparison of the ICER with various cost-effectiveness thresholds previously proposed

Parameter	Value in USD	Would VHAs be cost-effective at this threshold?
3 GDP per capita/QALY <sup>a</sup>	26,762.40	Yes
1.05 GDP per capita/QALY <sup>a</sup>	9,366.84	Yes
1 GDP per capita/QALY <sup>a</sup>	8,920.80	Yes
0.62 GDP per capita/QALY <sup>a</sup>	5,530.90	Yes
0.5 GDP per capita/QALY <sup>a</sup>	4,460.40	Yes
50,000 USD/QALY	50,000.00	Yes
20,000 BRP/QALY <sup>b</sup>	29,027.58	Yes
CER of the SOC	3,079	Yes

<sup>a</sup>GDP per capita taken from the World Bank data in <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD>. <sup>b</sup>Converted with the OCDE Purchase Power Parity rate (2019). CER: cost-effectiveness ratio; SOC: Standard-of-care; QALY: quality-adjusted life year.

## REFERENCES

- Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P; Danish MONICA Study Group. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke*. 2001;32(9):2131-6.
- Gunnarsson C, Lim S, David G, Riebmán J, Martin L, Kocharian R. The Incremental cost of reoperations for bleeding events in cardiac and vascular reconstructive surgery. *Value Health*. 2015;18(3):A140.
- Mehta RH, Honeycutt E, Patel UD, Lopes RD, Shaw LK, Glower DD, et al. Impact of recovery of renal function on long-term mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2010;106(12):1728-34.
- Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. 2007;116(22):2544-52.
- Nangino GO, Oliveira CD, Correia PC, Machado NM, Dias ATB. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(4):357-61.
- Oddershede L, Andreasen JJ, Ehlers L. Estimation of utility values from visual analog scale measures of health in patients undergoing cardiac surgery. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014;6:21-7.
- Ramirez MG, Costa MC, Costa MDM. Análise de custo-efetividade da terapia renal substitutiva contínua versus intermitente para pacientes graves com lesão renal aguda, na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2017;9(2):152-8.
- Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo T, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: a one-year prospective study. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019;77(6):404-11.
- Shore-Lesserson L, Reich DL, DePerio M, Silvay G. Autologous platelet-rich plasmapheresis: risk versus benefit in repeat cardiac operations. *Anesth Analg*. 1995;81(2):229-35.
- Titinger DP, Lisboa LA, Matrangolo BL, Dallan LR, Dallan LA, Trindade EM, et al. Cardiac surgery costs according to the preoperative risk in the Brazilian public health system. *Arq Bras Cardiol*. 2015;105(2):130-8.
- Whiting P, Al M, Westwood M, Ramos IC, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2015;19(58):1-228, v-vi.

# Análise de custo por desfecho das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida para o mieloma múltiplo recidivado/refratário no Brasil

*Cost by outcomes analysis of novel triple-combination therapies with lenalidomide for relapsed/refractory multiple myeloma in Brazil*

Straus Tanaka<sup>1</sup>, Rana Maroun<sup>2</sup>, Carolina Martinez<sup>1</sup>, Danielle Nascimento<sup>1</sup>, Guilherme Aratangy<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p189-94

## Palavras-chave:

mieloma múltiplo, carfilzomibe, daratumumabe, elotuzumabe, ixazomibe, análise econômica, custo por desfecho, sistema de saúde privado, Brasil

## RESUMO

**Objetivo:** Estimar o custo de tratamento das novas terapias de combinação tripla com lenalidomida no manejo dos pacientes com mieloma múltiplo recidivado/refratário (MMRR) sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. **Métodos:** Os custos associados da combinação de lenalidomida + dexametasona com carfilzomibe (KRd), daratumumabe (DRd), elotuzumabe (ERd) e ixazomibe (IRd) foram comparados. Para cada terapia, a duração de tratamento foi estimada pela média do tempo de sobrevivência livre de progressão (SLP) restrita a três anos a partir de dados de SLP dos estudos pivotais das respectivas terapias. Os custos de tratamento foram estimados para a duração de tratamento, considerando a posologia específica dos regimes terapêuticos. Os preços dos medicamentos foram baseados no preço fábrica de abril de 2020. Não foi considerado o compartilhamento de doses. O custo total do tratamento, o custo médio por ciclo e o custo por taxa de resposta objetiva (TRO) em três anos foram comparados. **Resultados:** A duração de tratamento no período de três anos foi de 23,3, 27,6, 20,3 e 20,9 meses para KRd, DRd, ERd e IRd, respectivamente. O custo médio total de tratamento foi estimado em 975.557 reais (BRL) para KRd, 1.507.544 BRL para DRd (+55% versus KRd), 1.207.899 BRL para ERd (+24% versus KRd) e 983.917 para IRd (+1% versus KRd). KRd teve o menor custo médio por mês de SLP (horizonte de três anos) entre as terapias, 41.957 BRL versus 54.709 BRL para DRd (+30% versus KRd), 59.635 BRL para ERd (+42% versus KRd) e 47.147 para IRd (+12% versus KRd). Similarmente, o custo por TRO foi 31% menor para KRd (1.119.770 BRL), comparado ao DRd (1.621.015 BRL), 27% menor, comparado ao ERd (1.528.986 BRL), e 11% menor, comparado ao IRd (1.256.064). **Conclusões:** Resultados da presente análise indicam que KRd está associado a um menor custo médio de tratamento, acompanhado de maior previsibilidade, menor custo por TRO e por mês de SLP, comparado ao DRd, ERd e IRd no horizonte de três anos sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. Os resultados estão associados com alguma incerteza em razão das diferenças nas populações dos estudos, desenho dos estudos (duração fixa de carfilzomibe vs. tratamento até a progressão para daratumumabe, elotuzumabe e ixazomibe) e porque a duração de tratamento é tipicamente menor do que a SLP.

Recebido em: 13/08/2020. Aprovado para publicação em: 23/08/2020.

1. Amgen, São Paulo, SP, Brazil.

2. Amgen, Zug, Switzerland.

Fonte de financiamento: Este trabalho foi patrocinado pela Amgen, Inc.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Rochavera Corporate Towers. Av. das Nações Unidas, 14.171 – 22º andar – São Paulo – SP – 04794-000. E-mail: syoshito@amgen.com

## Keywords

multiple myeloma, carfilzomib, daratumumab, elotuzumab, ixazomib, economic analysis, cost per outcome, private healthcare, Brazil

## ABSTRACT

**Objective:** To estimate treatment costs for novel triple-combination therapies with lenalidomide in the management of relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) patients from the Brazilian private healthcare perspective. **Methods:** Treatment costs associated with lenalidomide + dexamethasone combinations with carfilzomib (KRd), daratumumab (DRd), elotuzumab (ERd) and ixazomib (IRd) were compared. For each therapy, treatment duration was estimated as the mean progression-free survival (PFS) time restricted to three years using published PFS data from pivotal trials available for these treatments. Treatment costs were estimated for the modeled treatment duration considering therapy-specific dosing schedules. Drug prices were based on April 2020 Brazilian list prices. No vial sharing was assumed. Total treatment costs, average cost per cycle, and cost per overall response rate (ORR) over the three-year period were compared. **Results:** Modeled treatment duration over the three-year period was 23.3, 27.6, 20.3 and 20.9 months for KRd, DRd, ERd and IRd respectively. Corresponding average total treatment costs were estimated to be 975,557 Brazilian Real (BRL) for KRd; 1,507,544 BRL for DRd (+55% versus KRd); 1,207,899 BRL for ERd (+24% versus KRd) and 983,917 for IRd (+1% versus KRd). KRd had the lowest average cost per month of restricted PFS (3-year time frame) among the therapies, 41,957 BRL versus 54,709 BRL for DRd (+30% versus KRd); 59,635 BRL for ERd (+42% versus KRd); and 47,147 for IRd (+12% versus KRd). Similarly, the cost per achieved ORR was lower for KRd (1,119,770 BRL) than that for DRd (1,621,015 BRL); ERd (1,528,986 BRL); and IRd (1,256,064) by 31%, 27% and 11%, respectively. **Conclusions:** Results of the present analysis indicate that KRd is associated with lower mean treatment costs and more predictable costs, lower cost per ORR and per month in PFS than DRd, ERd and IRd over a relevant three-year time horizon from the Brazilian private healthcare perspective. The results are associated with some uncertainty due to differences in trial populations, trial design (fixed duration for carfilzomib vs treatment till progression for daratumumab, elotuzumab and ixazomib) and because treatment duration is typically shorter than PFS.

## Introdução

Mais de 150.000 novos casos de mieloma múltiplo (MM) foram reportados em 2018 no mundo todo, com mais de 100.000 mortes no mesmo ano (IARC, 2018). Em 2020, 32.700 novos casos são esperados nos EUA, com quase 40% de casos compreendendo adultos em idade produtiva (20-65 anos de idade) (SEER, 2020).

Embora o MM responda a uma variedade de tratamentos, a doença é geralmente considerada incurável, com a maioria dos pacientes com doença recidivada ou refratária (MMRR) apresentando a necessidade de linhas de terapia subsequentes. De acordo com dados de mundo real dos EUA, 37% a 61% dos pacientes com MM progridem após a primeira linha de terapia e seguem para a linha subsequente de terapia, enquanto 22% a 43% dos pacientes necessitam de uma terceira linha ou linhas posteriores (Rifkin *et al.*, 2019).

A duração do tratamento diminui inversamente à medida que se aumenta o número de tratamentos anteriores. Além disso, a cada recaída, não apenas o estado de saúde do paciente pode piorar em decorrência da progressão da doença e das toxicidades relacionadas ao tratamento, mas também os custos podem aumentar à medida que a doença progride (Armoiry *et al.*, 2011).

A introdução de novos medicamentos e regimes para o tratamento na segunda e na terceira linha terapêutica de MMRR proporciona benefícios clínicos, prolongando a sobrevida livre de progressão (SLP) e melhorando a qualidade de vida (Carlson *et al.*, 2018).

O *guideline* de práticas clínicas da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) recomenda que a escolha da terapia para pacientes refratários depende de uma série de

parâmetros como a idade, o estado de saúde, a comorbidade, o tipo, eficácia e tolerância de tratamentos prévios, o número de tratamentos prévios, os tratamentos restantes disponíveis, o intervalo desde a última terapia e o tipo de recaída. Nesse contexto, para os pacientes previamente expostos a regimes com imunomoduladores (IMiDs) (lenalidomida + dexametasona [Rd] ou combinado) em primeira linha, após a primeira recaída, é recomendado o tratamento com regimes baseados sem a presença de lenalidomida (inibidores de proteassoma [IP] e/ou anticorpo monoclonal [mAb]), já para os pacientes que utilizaram bortezomibe prévio (sem associação a Rd) é recomendado o tratamento com regimes associados a lenalidomida (IP+ Rd ou mAb + Rd) (Moreau *et al.*, 2017).

Em mesma consonância com o *guideline* da ESMO, combinações triplas com carfilzomibe (K), lenalidomida (R) e dexametasona (d) (KRd); daratumumabe (D), bortezomibe (V) e dexametasona (DVd); daratumumabe, lenalidomida e dexametasona (DRd); elotuzumabe (e), lenalidomida e dexametasona (ERd) são todas classificadas como regimes preferenciais para pacientes com MM previamente tratados de acordo com o *guideline* da *National Comprehensive Cancer Network* – NCCN (NCCN, 2020).

Embora a eficácia seja primordial, ao se considerar a melhor opção para o paciente, o profissional da saúde também deve buscar a sustentabilidade, especialmente considerando as restrições orçamentárias enfrentadas por muitos sistemas de saúde.

Assim, é ideal o foco em tratamento que proporcione um balanço entre um maior tempo para o próximo tratamento (TTNT), maior SLP e sobrevida global, menor toxicidade, como também uma melhor relação de custo-benefício.

Assim, o objetivo desta análise foi estimar o custo de tratamento e o custo por desfecho dos novos regimes terapêuticos tripos no manejo de pacientes com MMRR sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.

## Métodos

Um modelo econômico foi desenvolvido para estimar: (1) o custo do tratamento em três anos considerando as posologias terapêuticas específicas de cada terapia; (2) o custo para alcançar a resposta objetiva e o custo por mês de média de SLP.

Os custos de tratamento dos regimes KRd, DRd, ERd e IRd foram estimados considerando: o custo da aquisição dos medicamentos Kyprolis®, Dalinvi®, Empliciti®, Ninlaro® e Revlimid® de acordo com o preço fábrica (PF 18%) publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em abril de 2020; as posologias previstas em suas respectivas bulas; a média de SLP em um horizonte de três anos como duração de tratamento. A duração dos regimes foi estimada pela área da curva de SLP até três anos.

Para o custo da aquisição de medicamento, foi considerado o preço fábrica (PF 18%) publicado pela CMED em abril de 2020 para todos os produtos considerados na análise (Tabela 2).

O custo por desfecho (média de SLP e taxa de resposta objetiva [TRO]) no horizonte de três anos foi calculado como segue:

$$\text{Custo por desfecho} = \frac{\text{Custo médio estimado de tratamento}}{\text{Desfecho clínico}}$$

**Tabela 1.** Média de sobrevida livre de progressão (SLP) e taxa de resposta objetiva (TRO)

Regime	Média SLP (Horizonte de 3 anos; meses)	TRO
KRd (Stewart <i>et al.</i> , 2015)	23,3	87,1%
DRd (Bahlis <i>et al.</i> , 2020)	27,6	93,0%
ERd (Dimopoulos <i>et al.</i> , 2017)	20,3	79,0%
IRd (Moreau <i>et al.</i> , 2016)	20,9	78,3%

**Tabela 2.** Lista de preços de medicamentos (CMED, abril 2020)

Molécula	Apresentação	PF 18%
Carfilzomibe	60 MG PO LIOF SOL INJ CT FA VD TRANS	5.852,79
Daratumumabe	400 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 20 ML	7.571,15
Daratumumabe	100 MG SOL DIL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML	1.892,79
Elotuzumabe	400 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS	9.085,36
Elotuzumabe	300 MG PO LIOF SOL INJ CT 1 FA VD TRANS	6.814,03
Ixazomibe	4 MG CAP DURA CT BL AL X 3	23.107,03
Lenalidomida	25 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 21	20.264,66

## Resultados

### Custo de tratamento

O custo médio de tratamento ao final do primeiro ano foi menor para o regime IRd, seguido por KRd e ERd, com ambas as terapias apresentando similaridade nos custos e o regime DRd se apresentando como a terapia mais custosa.

Apesar de ao final do segundo ano não se observar mudança na sequência em termos de custos entre as terapias, após o 18º ciclo observou-se uma nova tendência para o KRd, contribuindo para uma aproximação com o custo de IRd.

Ao final do terceiro ano, o regime KRd se apresentou como a terapia menos custosa, seguida de IRd, ERd e DRd (Figura 1).

### Custo por ciclo ao longo do tempo

Enquanto o custo por ciclo de IRd permanece constante ao longo do tempo, o custo por ciclo de KRd, DRd e ERd diminuiu ao longo do tempo em até 63%, 61% e 38%, respectivamente, em resultado da redução na frequência de administração medicamentosa e também pela descontinuação de carfilzomibe após o 18º ciclo (Figura 2).

Por exemplo, para o regime ERd, o elotuzumabe deve ser administrado semanalmente nos dois primeiros ciclos e em seguida a cada duas semanas até a progressão da doença (Figura 2). Entretanto, no estudo ASPIRE, o carfilzomibe foi administrado por apenas 18 ciclos de acordo com o protocolo, e a partir do 13º ciclo em diante o carfilzomibe foi administrado a cada duas semanas, sendo omitido nos dias 8 e 9 da dosagem.

### Custo por desfecho

Entre as terapias triplas combinadas com lenalidomida, KRd apresentou o menor custo por TRO (1.119.770 BRL). O custo por TRO foi 45% maior para DRd, 37% maior para ERd e 12% maior para IRd.

KRd se apresentou com o menor custo por mês de média de SLP (até 30% menor do que ERd), seguido de IRd, DRd e ERd (Figura 4).

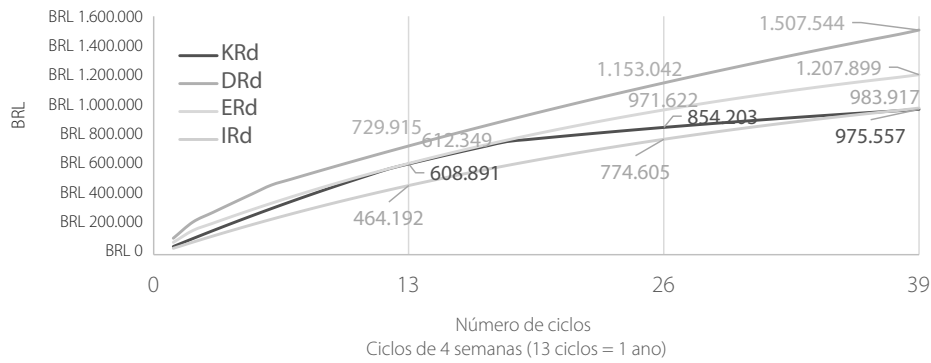


Figura 1. Custo acumulado ao longo do tempo (número de ciclos) para KRd, DRd, ERd e IRd.

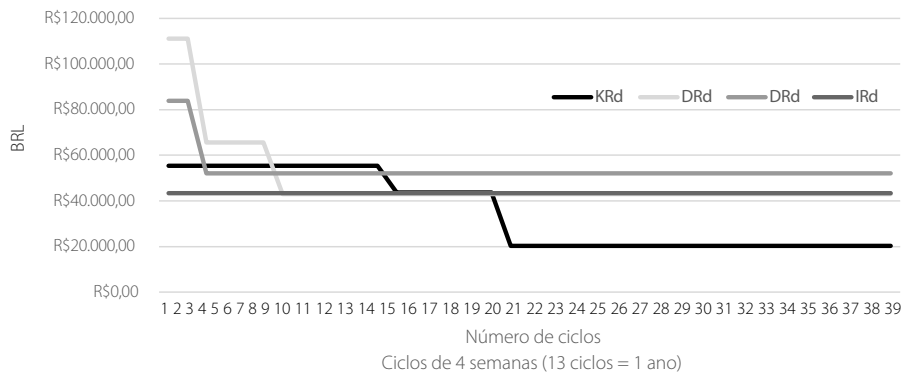
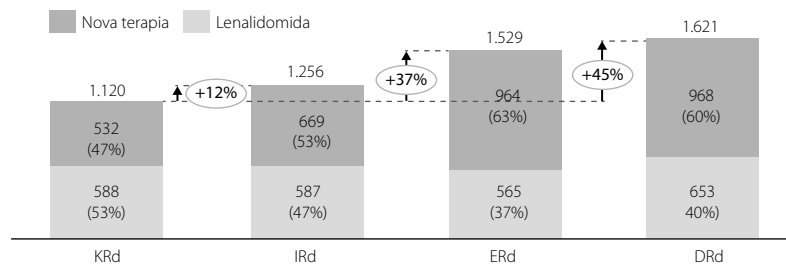
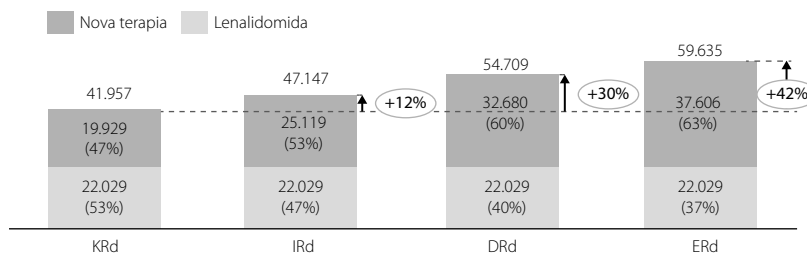


Figura 2. Custo por ciclo ao longo do tempo (número de ciclos) para KRd, DRd, ERd e IRd.



\* Nova terapia se refere a carfilzomibe, ixazomibe, elotuzumabe ou daratumumabe.

Figura 3. Custo por taxa de resposta objetiva (x 1,000) para KRd, DRd, ERd e IRd.



\* Nova terapia se refere a carfilzomibe, ixazomibe, elotuzumabe ou daratumumabe.

Figura 4. Custo por mês de média de SLP para KRd, DRd, ERd e IRd.

## Discussão

Os novos regimes terapêuticos melhoraram dramaticamente os desfechos de sobrevida para pacientes com MM. A lenalidomida combinada com dexametasona (Rd) apresentou excelentes resultados em pacientes com MM que receberam pelo menos uma terapia anterior (NCCN) e é considerada uma terapia categoria 1 para pacientes com MMRR (NCCN, 2020). Além disso, foi relatado que o uso de carfilzomibe combinado com lenalidomida e dexametasona reforça e amplia as evidências do uso de regimes triplos compostos por um inibidor de proteassoma, um agente imunomodulador e dexametasona em pacientes com MM recidivado (Stewart *et al.*, 2015; Jakubowiak *et al.*, 2012).

Dados do estudo ASPIRE mostraram que a adição de carfilzomibe à lenalidomida e dexametasona levou a uma melhora significativa nos desfechos em pacientes com MMRR, com uma relevante redução de 32% no risco de progressão da doença ou morte e um aumento de 8,7 meses na mediana de progressão livre de sobrevida (26,3 meses no grupo carfilzomibe vs. 17,6 meses no grupo controle; risco relativo [RR]: 0,69; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,57-0,83; P = 0,0001) (Stewart *et al.*, 2015). Outros estudos comparando lenalidomida associada a dexametasona também demonstraram resultados positivos, como POLLUX – DRD vs. Rd (mediana de SLP 44,5 vs. 1,5 meses; RR: 0,44; IC 95%: 0,35-0,55; P < 0,0001), TOURMALINE-MM1 – IRd vs. Rd (mediana de SLP 20,6 vs. 14,7; RR: 0,74; IC 95%: 5,59-0,94; P = 0,01) e ELOQUENT-2 – ERd vs. Rd (mediana de SLP 19,4 vs. 14,9; RR: 0,73; IC 95%: 0,60-0,89; P < 0,0014) (Bahlis *et al.*, 2020; Moreau *et al.*, 2016; Richardson *et al.*, 2015; Dimopoulos *et al.*, 2017).

Esses medicamentos são relacionados a melhora significativa de sobrevida e na qualidade de vida dos pacientes com MM e, de forma não surpreendente, a um custo considerável (Perry *et al.*, 2019).

Nesse contexto e considerando um cenário de orçamento limitado, essa análise teve como objetivo aumentar o conhecimento dos custos relacionados aos novos regimes triplos combinados com Rd, contribuindo para uma melhor alocação dos escassos recursos baseados em evidências clínicas e econômicas.

Nos resultados da análise de custo de tratamento cumulativo, o regime KRd se apresentou como o menor custo por paciente no horizonte de três anos.

Esse resultado é parcialmente explicado pela posologia de KRd. Em seu estudo ASPIRE, embora a terapia com lenalidomida e dexametasona fosse continuada até a progressão da doença (Stewart *et al.*, 2015), o tratamento com carfilzomibe foi reduzido após 12 ciclos e descontinuado após 18 ciclos de acordo com o protocolo. Entretanto, em outros estudos randomizados de fase III, como o TOURMALINE-MM1, o ELOQUENT-2 e o POLLUX, com populações de pacientes similares à população do estudo ASPIRE, o tratamento foi

continuado até a progressão da doença (Moreau *et al.*, 2016; Richardson *et al.*, 2015; Dimopoulos *et al.*, 2016). Essa descontinuação de carfilzomibe após 18 ciclos leva o regime KRd a custos mais previsíveis.

Em adição, o regime KRd apresentou o menor custo por TRO e menor custo por mês de média de SLP. Esses resultados da análise são consistentes com os resultados apresentados do estudo de Santana *et al.* (2019). Os resultados deste estudo apresentaram o regime KRd com o menor custo de tratamento em dois anos e o menor custo por mês de mediana de SLP.

## Limitações

Os resultados estão associados a alguma incerteza em razão da diferença nas populações dos estudos clínicos e desenhos do estudo. Em adição, a duração de tratamento é tipicamente menor que a SLP, e dados de mundo real para MMRR que levassem em consideração as práticas clínicas brasileiras e desfechos clínicos não estavam disponíveis no momento da análise.

## Conclusão

Os resultados desta análise sugerem o regime KRd com o menor custo por paciente no tratamento do MMRR acompanhado de maior previsibilidade e também podem estar associados com menor custo por desfecho sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.

## Referências bibliográficas

- Armoiry X, Fagnani F, Benboubker L, Facon T, Fermand JP, Hulin C, et al. Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs: a multi-centre retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther.* 2011;36(1):19-26.
- Bahlis NJ, Dimopoulos MA, White DJ, Benboubker L, Cook G, Leiba M, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: extended follow-up of POLLUX, a randomized, open-label, phase 3 study. *Leukemia.* 2020;34(7):1875-84.
- Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of Drugs to Treat Relapsed/Refractory Multiple Myeloma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24(1):29-38.
- Dimopoulos MA, Lonial S, White D, Moreau P, Weisel K, San-Miguel J, et al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol.* 2017;178(6):896-905.
- Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2016;375(14):1319-31.
- IARC. Multiple Myeloma Statistics. Global Cancer Observatory. 2018. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/35-Multiple-myeloma-fact-sheet.pdf>. Accessed on: May 14, 2020.
- Jakubowiak AJ, Dytfeld D, Griffith KA, Lebovic D, Vesole DH, Jagannath S, et al. A phase 1/2 study of carfilzomib in combination with lenalidomide and low-dose dexamethasone as a frontline treatment for multiple myeloma. *Blood.* 2012;120(9):1801-9.

- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv52-iv61.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Multiple Myeloma. NCCN Guidelines. 2020. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf). Accessed May 14th, 2020.
- Perry S. Cost effectiveness of novel agents in the treatment of multiple myeloma: a systematic review. *Blood*. 2019;134(Suppl 1):4738.
- Richardson PG, Jagannath S, Moreau P, Jakubowiak AJ, Raab MS, Facon T, et al. Elotuzumab in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: final phase 2 results from the randomised, open-label, phase 1b-2 dose-escalation study. *Lancet Haematol*. 2015;2(12):e516-27.
- Rifkin RM, Medhekar R, Amirian ES, Aguilar KM, Wilson T, Boyd M, et al. A real-world comparative analysis of carfilzomib and other systemic multiple myeloma chemotherapies in a US community oncology setting. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:2040620718816699.
- Santana P, Saad R, Koloanian A, Fioratti C, Junqueira M, Decimoni T. Cost per Progression Free Survival (PFS) of Daratumumab, Elotuzumab, Carfilzomib and Ixazomib Combinations with Lenalidomide/ Dexamethasone (DRd, ERd, KRd, IRd) in Patients with Relapsed/ Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *Blood*. 2019;133(Suppl 1):3149.
- SEER – Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Stat Fact Sheets: Myeloma. 2020. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.

# Cost-effectiveness analysis and budgetary impact of antipsychotics available in the Brazilian Unified Health System

*Análise de custo-efetividade e impacto orçamentário dos antipsicóticos disponíveis no Sistema Único de Saúde brasileiro*

Cid Manso de Mello Vianna<sup>1</sup>, Ricardo Ribeiro Alves Fernandes<sup>2</sup>,  
Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui<sup>3</sup>, Valéria Queiroz Pagnin<sup>3</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p195-205

## Keywords

schizophrenia, cost-benefit analysis, antipsychotic agents, technology assessment, biomedical

## Palavras-chave:

esquizofrenia, análise de custo-benefício, agentes antipsicóticos, avaliação de tecnologia, biomédico

## ABSTRACT

**Objective:** To carry out a cost-effectiveness and budget impact analysis of antipsychotic use in adults to treat schizophrenia from the perspective of the Unified Health System (SUS). **Methods:** A Markov model simulated the treatment of schizophrenic patients with an initial average age of 25 years and a lifetime horizon. The possibility of combining drugs resulted in 20 pharmacotherapeutic strategies. **Results:** The lowest-cost strategy, risperidone/olanzapine, obtained values of \$45,092.77 with effectiveness of 15.97 QALY. The incremental cost-effectiveness ratio in dollars/QALY of olanzapine/risperidone was 2,470.24, and risperidone/ziprasidone was 352,671.90, compared to the first option. All other therapeutic combinations were dominated. The budgetary impact assessment indicated that the most cost-effective choice could generate savings of US\$ 1,555.00 on average, per patient, over five years. **Conclusion:** The therapeutic proposal with the lowest cost per patient was risperidone combined with olanzapine, revealing these two drugs as a strategy with lower budgetary impact and better cost-effectiveness.

## RESUMO

**Objetivo:** Realizar uma análise de custo-efetividade e impacto orçamentário do uso de antipsicóticos em adultos para o tratamento da esquizofrenia, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Um modelo de Markov simulou o tratamento de pacientes com esquizofrenia, com idade média inicial de 25 anos e horizonte *lifetime*. Analisaram-se 20 estratégias farmacoterapêuticas. **Resultados:** A estratégia de menor custo – risperidona/olanzapina – obteve valores de US\$ 45.092,77, eficácia de 15,97 QALY. A relação custo-efetividade incremental em dólares/QALY da olanzapina/risperidona foi de 2.470,24, e de 352.671,90 para risperidona/ziprasidona, em comparação com a primeira opção. Todas as outras combinações terapêuticas foram dominadas. A avaliação do impacto orçamentário indicou que a escolha mais econômica geraria economia de US\$ 1.555,00 em média, por paciente, ao longo de cinco anos. **Conclusão:** A proposta terapêutica de menor custo por paciente foi a risperidona associada à olanzapina, estratégia de menor impacto orçamentário e melhor custo-efetividade.

Received on: 08/30/2020. Approved for publication on: 10/18/2020.

1. Social Medicine Institute, Rio de Janeiro State University (UERJ), Rio de Janeiro, Brazil, RJ, Brazil.
2. Health Technology Assessment Unit, Population Research Division, National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
3. Community Health Institute, Fluminense Federal University (UFF), Niterói, RJ, Brazil.

**Institution where the work was performed:** Work developed at Rio de Janeiro State University (UERJ).

**Funding:** This work was financed by the Institutional Development Support Program of the Unified Health System (Proadi-SUS) – Hospital Alemão Oswaldo Cruz.

**Congresses where the study was presented:** This study was not presented at congresses or seminars.

**Corresponding author:** Cid Manso de Mello Vianna, Social Medicine Institute, Rio de Janeiro State University (UERJ). Rua São Francisco Xavier, 524, 7º andar, sala 7.015, bloco D, Maracanã, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP: 20550-900. Telephone/Fax: +55 (21) 2334-0235. E-mail: cdvianna@gmail.com

## Introduction

Schizophrenia (S) is a severe mental disorder that, according to the World Health Organization (WHO), affects more than 21 million people worldwide (OMS, 2018). It is more frequent in men (12 million) than in women (9 million), who develop the disease when they are younger (Howes & Murray, 2014). In Brazil, its prevalence seems to be about 1% of the population, mainly young adults; 50%–60% of patients have a chronic and limiting case (Andrade *et al.*, 2002; Leitão *et al.*, 2006).

Its symptoms can be controlled, with improved quality of life, using medications. According to the Ministry of Health's Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines (PCDT) (Brasil, 2013) for schizophrenia, all antipsychotics except clozapine can be used in patients who meet the inclusion criteria, in no order of preference (Brasil, 2013). Monotherapy is indicated according to the patient's safety profile and tolerability. In turn, therapeutic failure (Leitão *et al.*, 2006) with the first and second generations of antipsychotics after six weeks of use without improvement of at least 30% of the symptoms on the Brief Psychiatric Assessment scale (Elkis *et al.*, 2016) is not uncommon. In this case, a second attempt with another antipsychotic should be made, and associations are recommended (Brasil, 2013). More rational use of these agents not only improves therapeutic results but also reduces costs (Lubinga *et al.*, 2015; Razzouk, 2017).

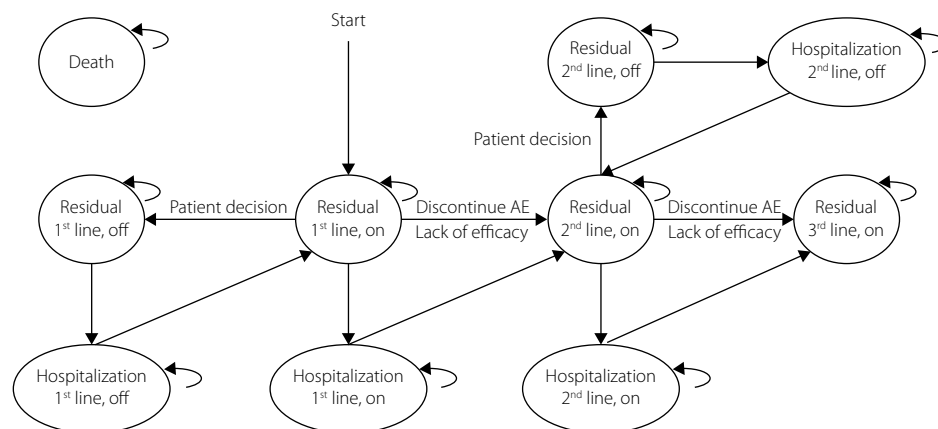
Studies on disease cost reveal a significant burden for patients and society from prolonged hospitalizations, treatment, and productivity losses related to disease and early mortality (Goeree *et al.*, 2005; Leitão *et al.*, 2006). However, studies of complete economic evaluation, such as cost-effectiveness analyses that address the widespread use of antipsychotics in the first and second treatment lines, are still scarce (Brasil, 2013; Zhou & Millier, 2018).

An evaluation that compares all the alternatives available in the health system has the potential to optimize the disease treatment protocol. This study sought to conduct cost-effectiveness and incremental budgetary impact analyses of the use of antipsychotics in adults for the treatment of schizophrenia, from the perspective of the Brazilian Unified Health System (SUS).

## Methods

A Markov chain simulation model performs the cost-effectiveness evaluation and budget impact analysis of the pharmacological treatment of schizophrenia. The therapeutic scenarios for the treatment and the transition stages of the disease are showing in Figure 1.

The model has four states where the individual has symptoms and lives in the community using one or none of the treatment lines and death. Using TreeAge Pro® software version 2019, a Markov model simulated a hypothetical cohort of 1,000 individuals diagnosed according to the criteria used in the PCDT (Brasil, 2013). The study population consisted of men and women aged 25 years and older (Lubinga *et al.*, 2015) who had been diagnosed according to criteria based on the International Statistical Classification of Diseases and Health-Related Problems (ICD-10). The transition states simulated adherence to treatment, where the change of state occurred due to hospitalization, side effects – diabetes, weight gain, and extrapyramidal syndrome (Lubinga *et al.*, 2015) – therapeutic failure, and the patient's decision and shifts in the therapy line with a reduction in utility. Mortality encompasses deaths related to schizophrenia (Lubinga *et al.*, 2015) and the probabilities of dying from all causes (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2010). The probabilities in the first and second lines of treatment (Citrome & Jaffe, 2003; Lubinga *et al.*,



Source: Lubinga *et al.* (2015)

**Figure 1.** Schematic representation of the disease stages of the simulation model.

2015) are the same for each drug. Hospitalization information (Barbosa, 2015) validated the model, except for quetiapine in the first line, which is not included in PCDT (Brasil, 2013).

The interventions and dosages purchased are those recommended by PCDT (Brasil, 2013). A specialist in the field validated the average daily doses and dosages indicated for maintaining the treatment. We used risperidone (R) 3 mg, quetiapine (Q) 400 mg, ziprasidone (Z) 80 mg, olanzapine (O) 20 mg, clozapine (C) 400 mg, chlorpromazine (CO) 600 mg, and haloperidol (H) 10 mg. The possibility of combining resulted in 20 pharmacotherapeutic treatments. These strategies result from matching four drugs (haloperidol, ziprasidone, risperidone, and olanzapine) in the first; six in the second (haloperidol, ziprasidone, risperidone, olanzapine, quetiapine, and chlorpromazine); and one, clozapine, in the third treatment line. Chlorpromazine is not in the first line of treatment due to its adverse effects (Teixeira & Rocha, 2006). We assumed a lifetime horizon for the CEA, with cycles of 1-year duration, corresponding to the natural history of schizophrenia (Goeree *et al.*, 2005), and the discount rate was 5% per year for both costs and outcomes.

Estimates referring to direct medical costs included the identification, measurement, and valuation of resources used, such as materials and drugs used, health professionals involved, and hospitality in case of hospitalization, with outpatient and hospital services for patients with schizophrenia who used antipsychotics in the SUS from January 2000 to December 2010 (Barbosa, 2015). This survey integrated the

databases of the Outpatient Information System (SIA/SUS) and the Hospital Information System (SIH/SUS) using the deterministic-probabilistic relationship technique of administrative records. The patients diagnosed according to ICD-10 received one or more of the following medications: clozapine, quetiapine, olanzapine, risperidone, and ziprasidone. The resources designed for the users of the different drugs were a product of the weighting of outpatient and hospital expenses (Table 1). The monetary values of the resources for the 174,310 patients were updated according to the Broad National Consumer Price Index (IPCA) to values for January 2015 from the study by Barbosa (Barbosa, 2015). The average of the values for patients using olanzapine, quetiapine, and risperidone estimated the employment of resources; the annual mean values per patient per year for the drugs chlorpromazine and haloperidol were not included in the study. The sensitivity analysis included variations of 50% to assess the uncertainties associated with this estimate. The perspective was of the SUS, and the indirect costs were not considered.

The annual cost of each medication considered the daily dosages for maintaining treatments (Brasil, 2013), and the prices were from the Health Price Bank (BPS) (Brasil, 2019). All the resources used are valued in dollars, starting on September 11, 2019, when R\$1 (1 BRL) = US\$ 0.25 (Banco Central do Brasil, 2019).

The effectiveness of the treatment of the disease was measured in quality-adjusted life-years (QALYs). The main parameters used in the model are in Table 1.

**Table 1.** Model parameters

Parameters	Baseline	Interval		Distribution	Reference
<b>Utilities</b>					
Residual state	0.424*	0.38	0.5		(Salomon <i>et al.</i> , 2012)
Impatient state	0.256*	0.18	0.35		(Salomon <i>et al.</i> , 2012) <sup>a</sup>
<b>Disutilities</b>					
Extrapyramidal effects	0.074	0.053	0.090	Beta	(Lenert <i>et al.</i> , 2004)
Weight gain	0.031	0.016	0.046	Beta	(Lenert <i>et al.</i> , 2004)
Diabetes	0.06**	0.042	0.078	Gamma	(De Oliveira <i>et al.</i> , 2015)
<b>Probability</b>					
<b>Chlorpromazine</b>					
Hospitalization	0.304	0.242	0.367	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (AE)	0.107	0.069	0.144	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Ineffectiveness)	0.177	0.130	0.223	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Other reasons)	0.211	0.161	0.261	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
<b>Haloperidol</b>					
Hospitalization	0.219	0.162	0.275	Dirichlet	(Kahn <i>et al.</i> , 2008)
Discontinuation (AE)	0.117	0.055	0.178	Dirichlet	(Kahn <i>et al.</i> , 2008)
Discontinuation (Ineffectiveness)	0.330	0.239	0.421	Dirichlet	(Kahn <i>et al.</i> , 2008)
Discontinuation (Other reasons)	0.155	0.085	0.225	Dirichlet	(Kahn <i>et al.</i> , 2008)

Parameters	Baseline	Interval	Distribution	Reference
<b>Olanzapine</b>				
Hospitalization	0.077	0.048 0.105	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (AE)	0.130	0.093 0.166	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Ineffectiveness)	0.099	0.067 0.132	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Other reasons)	0.165	0.125 0.205	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
<b>Risperidone</b>				
Hospitalization	0.102	0.061 0.144	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (AE)	0.069	0.042 0.097	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Ineffectiveness)	0.192	0.149 0.234	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Other reasons)	0.214	0.170 0.258	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
<b>Quetiapine</b>				
Hospitalization	0.140	0.103 0.176	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (AE)	0.102	0.069 0.135	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Ineffectiveness)	0.235	0.189 0.281	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Other reasons)	0.196	0.153 0.239	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
<b>Ziprasidone</b>				
Hospitalization	0.123	0.076 0.11	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (AE)	0.102	0.359 0.53	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Ineffectiveness)	0.167	0.152 0.22	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Discontinuation (Other reasons)	0.241	0.1176 0.176	Dirichlet	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
<b>Other</b>				
Hospitalization if untreated	0.733	0.586 0.879	Beta	(Weiden & Olfson, 1995)
Recovery (AP 1st line)	0.788	0.698 0.877	Beta	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
<b>Side effects</b>				
<b>Extrapyramidal Symptoms (SE)</b>				
Chlorpromazine (OR)	0.064	0.046 0.083	Beta	(Adams <i>et al.</i> , 2003)
Haloperidol (OR)	1.79	1.00 3.57	Log-normal	(Leucht <i>et al.</i> , 2013)
Olanzapine OR	0.42	0.20 0.77	Log-normal	(Leucht <i>et al.</i> , 2013)
Risperidone OR	0.78	0.42 1.61	Log-normal	(Leucht <i>et al.</i> , 2013)
Quetiapine OR	0.37	0.20 0.78	Log-normal	(Leucht <i>et al.</i> , 2013)
Ziprasidone	0.58	0.3 1.29	Log-normal	(Leucht <i>et al.</i> , 2013)
Clozapine	0.12	0.05 0.68	Beta	(Leucht <i>et al.</i> , 2013)
<b>Weight gain (&lt;7%)</b>				
Chlorpromazine	0.095	0.076 0.115	Beta	(Dossenbach <i>et al.</i> , 2007)
Haloperidol	0.141	0.112 0.170	Beta	(Dossenbach <i>et al.</i> , 2007)
Olanzapine	0.211	0.167 0.255	Beta	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Risperidone	0.096	0.064 0.127	Beta	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Quetiapine	0.110	0.076 0.144	Beta	(Lieberman <i>et al.</i> , 2005)
Clozapine***	0.211	0.167 0.255	Beta	(Bagnal <i>et al.</i> , 2003)
Ziprasidone	0.16	0.08 0.28	Beta	(Lin <i>et al.</i> , 2016)
<b>Diabetes</b>				
Haloperidol	0.052	0.044 0.054	Beta	(Citrome & Jaffe, 2003)
Chlorpromazine RR	1.41	1.13 1.69	Log-normal	(Yood <i>et al.</i> , 2009)
Olanzapine RR	1.77	1.32 2.37	Log-normal	(Yood <i>et al.</i> , 2009)
Risperidone RR	1.22	0.89 1.67	Log-normal	(Yood <i>et al.</i> , 2009)
Quetiapine RR	1.21	0.89 1.66	Log-normal	(Yood <i>et al.</i> , 2009)
Ziprasidone RR	1.02	0.61 1.71	Log-normal	(Yood <i>et al.</i> , 2009)
Clozapine RR	2.28	1.24 4.2	Log-normal	(Yood <i>et al.</i> , 2009)

Annual cost of daily maintenance dose (Brasil, 2013) (USD\$)	Baseline	Interval	Distribution	Reference
Chlorpromazine 600 mg	87.60	61.32	113.88	(Brasil, 2019)
Clozapine 400 mg	748.25	523.78	972.73	(Brasil, 2019)
Haloperidol 10 mg	12.78	8.95	16.61	(Brasil, 2019)
Olanzapine 20 mg	100.38	70.27	130.49	(Brasil, 2019)
Quetiapine 400 mg	136.88	95.82	177.94	(Brasil, 2019)
Risperidone 4 mg	16.43	11.50	21.36	(Brasil, 2019)
Ziprasidone 80 mg	1,806.75	1,264.73	2,348.76	(Brasil, 2019)

Costs of Procedures per medication (Barbosa, 2015) (USD\$)	Psychiatric outpatient clinic (± CI)	Psychiatric hospitalization (± CI)	Other high-cost drugs (± CI)	Other hospitalizations (± CI)	Other Outpatient Procedures (± CI)
Chlorpromazine	808.76 ± 177.10	2,168.78 ± 319.54	824.20 ± 244.57	1,166.12 ± 307.06	297.84 ± 69.44
Clozapine	1,069.46 ± 229.01	3,395.29 ± 826.45	1,150.97 ± 163.07	1,250.46 ± 632.91	353.37 ± 173.98
Haloperidol	808.76 ± 177.10	2,168.78 ± 319.54	824.20 ± 244.57	1,166.12 ± 307.06	297.84 ± 69.44
Olanzapine	804.46 ± 218.81	2,388.73 ± 294.38	867.65 ± 200.79	1,112.58 ± 206.88	308.61 ± 62.10
Quetiapine	802.65 ± 184.14	1,917.09 ± 330.80	742.99 ± 386.50	861.95 ± 146.40	651.52 ± 291.63
Risperidone	819.17 ± 128.33	2,200.52 ± 333.42	1,078.57 ± 345.95	1,307.21 ± 368.33	954.01 ± 164.78
Ziprasidone	704.58 ± 324.43	2,797.99 ± 1,462.04	222.73 ± 104.61	362.19 ± 41.60	260.54 ± 110.51

Source: The authors. AE: adverse event; OR: odds ratio; RR: relative risk. \* Estimated utility as a complement to the values (Salomon *et al.*, 2012). \*\* Disutility calculated from utility data (De Oliveira *et al.*, 2015). \*\*\* The weight gain RR of Olanzapine compared to clozapine is equal to 1 (Bagnall *et al.*, 2003).

The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) showed the comparative efficiencies of alternative treatment strategies. A performed deterministic and probabilistic sensitivity analysis modified the parameters according to a 95% confidence interval and when not available, 50%-150% of their base value. The acceptability threshold employed was 1 GDP per capita, or R\$ 30,548.40 in 2016 (US\$ 7,637.1) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2019). The utilities of patients with weight gain and diabetes were correlated proportionately, as well as the average medical costs.

The analysis of the budgetary impact used the method of measured demand, where the base was the alternative with the best cost-effectiveness ratio. Ten thousand simulations in a hypothetical cohort over a 5-year horizon provided the average cost and standard deviation over the period. This information estimated the savings per patient produced by changing his or her therapeutic strategy to the least expensive one in this period (5 years) and to the most cost-effective one. The construction of alternative scenarios measured the uncertainties in the research results using sensitivity analysis (deterministic and probabilistic).

## Results

The data made it possible to examine and compare the costs and health outcomes that occurred throughout the patients'

lives. The risperidone/olanzapine (R/O) option resulted in the lowest cost, and the non-dominated alternatives showed greater effectiveness, with a higher average cost. The olanzapine/risperidone (O/R) and risperidone/ziprasidone (R/Z) regimens achieved incremental effectiveness of 0.01 and 0.02 QALYs and an average incremental cost of \$15.89 and \$5,190.21, respectively to R/O. All other therapeutic combinations have been dominated.

The results for the probabilistic simulation (Monte Carlo 2nd-order) with 10,000 simulations showed an ICER of US\$ 2,470.24/QALY for O/R. Table 2 shows the results of this simulation.

### Sensitivity analysis

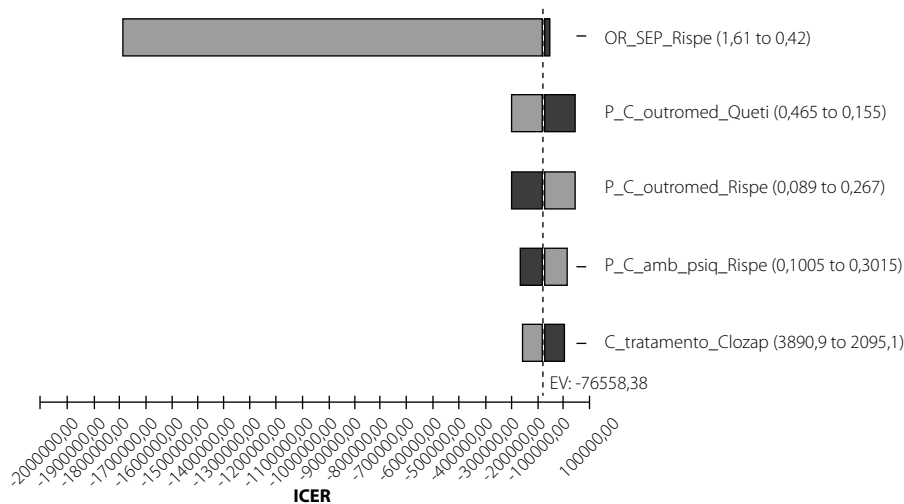
Deterministic sensitivity analysis measured the effect of variables on model responses. The incremental cost-effectiveness ratios of the different strategies, assessed against the R/O scheme, verified the impact on the dominated alternatives, or with a high ICER at a value below an acceptable threshold.

The variables capable of transforming the dominated to non-dominated alternatives were an increase in the annual proportion of outpatients treated with risperidone or a decrease in those who used quetiapine. In these cases, the alternative olanzapine/quetiapine (O/Q) is now not dominated. The tornado diagram (Figure 2) shows this variation.

**Table 2.** Incremental cost-effectiveness ratio

Strategy	Cost (USD)	Incremental Cost (USD)	Eff (QALY)	Incremental Eff (QALY)	Incremental C/E (USD/QALY)
Excluding dominated					
Risperidone and Olanzapine	45092.77		15.97052		
Olanzapine and Risperidone	45108.67	15.89619	15.97696	0.006435	2470.24399
Risperidone and Ziprasidone	50298.89	5190.219	15.99167	0.014717	352671.9018
<b>All</b>					
Risperidone and Olanzapine	45092.77	0	15.97052	0	0
Olanzapine and Risperidone	45108.67	15.89619	15.97696	0.006435	2470.24399
Olanzapine and Quetiapine	45298.8	190.1325	15.95874	-0.01821	-10439.53128
Olanzapine and Haloperidol	45577.41	468.7399	15.92521	-0.05175	-9058.520874
Haloperidol and Olanzapine	45671.3	562.6318	15.90717	-0.06978	-8062.626879
Risperidone and Quetiapine	45835.08	726.4083	15.96874	-0.00821	-88453.0348
Olanzapine and Chlorpromazine	45903.43	794.7603	15.92314	-0.05382	-14767.87103
Risperidone and Haloperidol	46115.51	1006.843	15.9354	-0.04156	-24227.54943
Haloperidol and Risperidone	46224.89	1116.224	15.92223	-0.05472	-20397.66443
Haloperidol and Quetiapine	46423.8	1315.133	15.90564	-0.07132	-18441.14246
Risperidone and Chlorpromazine	46441.01	1332.338	15.93275	-0.04421	-30139.61264
Haloperidol and Chlorpromazine	47030.86	1922.19	15.86721	-0.10974	-17515.06785
Olanzapine and Ziprasidone	49748.52	4639.85	15.98203	0.00507	915096.4141
Ziprasidone and Olanzapine	49821.44	72.91946	15.97252	-0.0095	-7673.854884
Risperidone and Ziprasidone	50298.89	550.3686	15.99167	0.009647	57053.66405
Ziprasidone and Risperidone	50372.71	73.82213	15.98872	-0.00296	-24963.74908
Ziprasidone and Quetiapine	50564.85	265.9687	15.97075	-0.02092	-12713.38249
Ziprasidone and Haloperidol	50846.01	547.1206	15.93745	-0.05422	-10090.89265
Haloperidol and Ziprasidone	50929.94	631.059	15.92601	-0.06566	-9610.529093
Ziprasidone and Chlorpromazine	51171.55	872.6618	15.93465	-0.05702	-15303.25589

Source: The authors.



Source: The authors. Caption: OR\_SEP\_Rispe – Odds Ratio of Risperidone Extrapyramidal Syndrome; P\_C\_outromed\_Queti – Proportion of users of quetiapine using other drugs; P\_C\_outromed\_Rispe – Proportion of Risperidone users using other drugs; P\_C\_amb\_psiq\_Rispe – Proportion of Risperidone users using a psychiatric clinic; C\_tratamento\_Clozap – Cost of Clozapine treatment.

**Figure 2.** Tornado Diagram (ICER) – olanzapine/quetiapine vs risperidone/olanzapine

The probabilistic sensitivity analysis performed 10,000 simulations when comparing the 20 strategies. The acceptability curve (Figure 3) suggests that at thresholds around US\$ 2,500/QALY, the use of R/O and its inverse, that is, O/R, is cost-effective in 50% of the simulations. With the increase in willingness to pay, the O/R combination has a higher proportion of cost-effective iterations. The risperidone/ziprasidone alternative does not reveal a cost-effective amount higher than 1% at willingness-to-pay thresholds below \$2,500/QALY.

The incremental cost-effectiveness between R/O and O/R (Figure 4) points to a more significant number of more effective results from the second drug strategy. Forty percent of them show greater effectiveness at a lower cost, with 10.37% below a willingness-to-pay threshold of US\$ 3,500/QALY (0.5 GDP per capita). Still, in this quadrant, 26.28% are above this cost-effectiveness threshold. Of the total O/R simulations, 21.55% have a higher cost and lower effectiveness than R/O.

### Budgetary impact

The parameters used in this analysis were the same as those used in cost-effective analyse. For a cohort of patients, for 5 years (10,000 simulations), the alternative O/R had the lowest cost of the non-dominated strategies. Savings per patient were US\$ 150.74 and US\$ 1,886.56, respectively, for the R/O

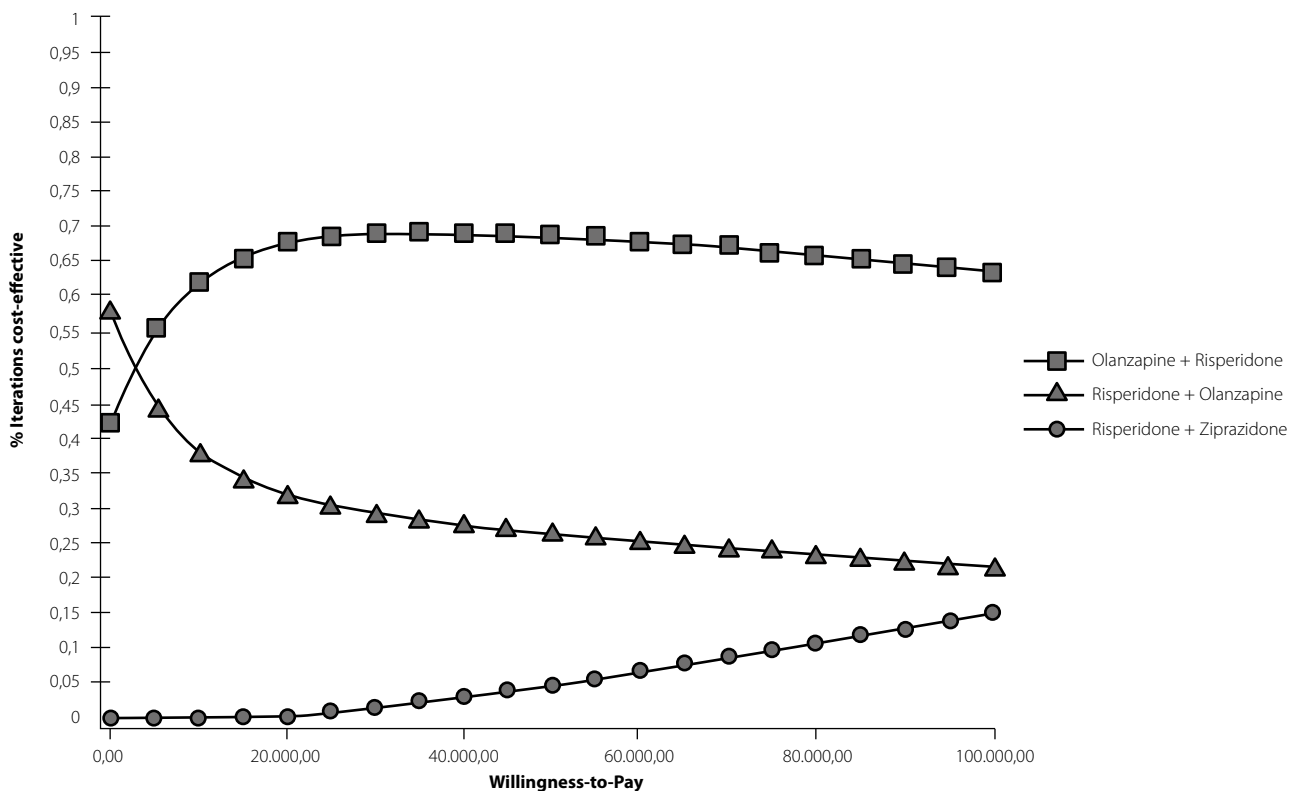
and R/Z options. However, in the simulation over the entire lifetime horizon, the most cost-effective option is R/O. The results produced by changing a patient from his or her therapeutic scheme to O/R, as well as to R/O, were calculated as possible scenarios for all alternatives (Appendix Table 1).

### Discussion

There are numerous approaches to pharmacological treatment related to schizophrenia. Except for clozapine, there is no evidence of statistically significant differences between existing therapeutic approaches (Linder *et al.*, 2009; Brasil, 2013).

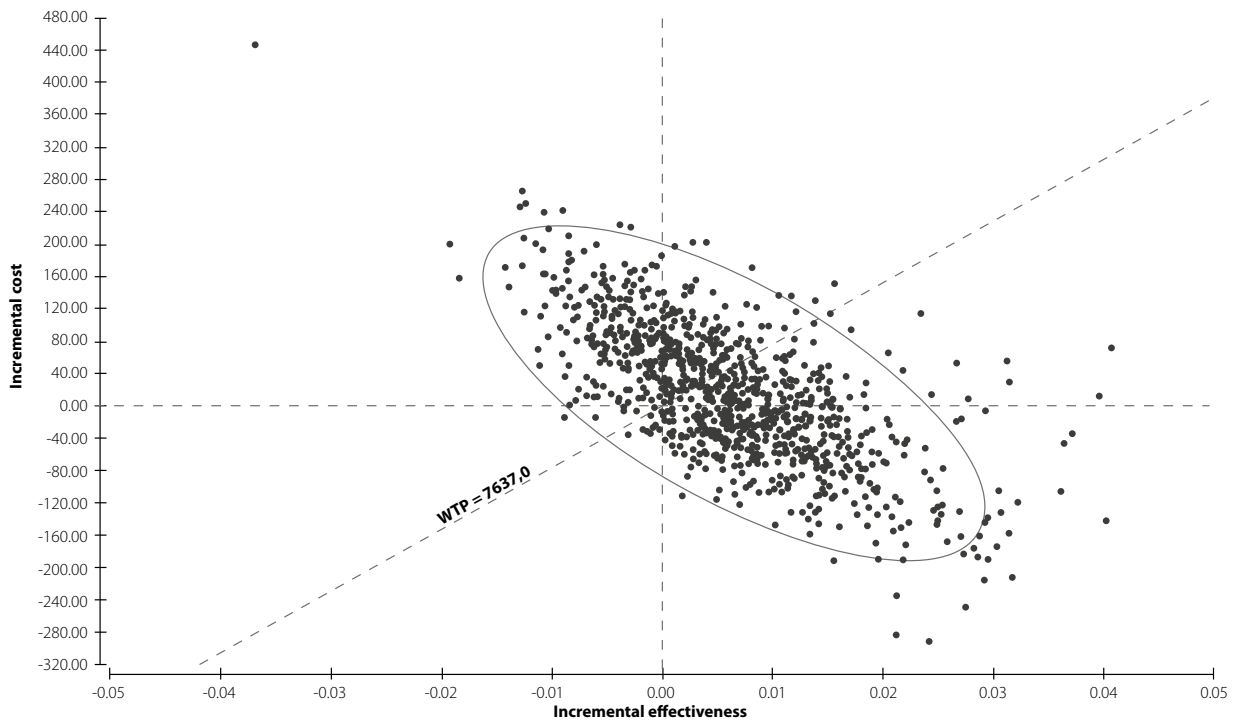
The probabilistic sensitivity analysis showed differences related mainly to the costs of the strategies, parameters with less uncertainty in the analysis. Regardless of the therapeutic line, the drugs risperidone and olanzapine were confirmed to have superior results. The option containing ziprasidone, although not dominated, given its high cost, obtained outcomes where the incremental cost-effectiveness ratio made it unfeasible with acceptable willingness-to-pay thresholds.

A systematic review on the topic found 79 cost-effectiveness assessments (Zhou & Millier, 2018) with several designs, of which 36 adopted cohort modeling through the Markov



Source: The authors

Figure 3. Acceptability Curve.



Source: The authors

**Figure 4.** Incremental cost-effectiveness scatter plot between O/R and R/O.

chain model chosen in this study. Studies in which comparisons were made between few medications (Zhou & Millier, 2018) (3 or 4) or with products not incorporated into SUS were not analyzed (Bagnall *et al.*, 2003).

For Lin *et al.* (2016) (Lin *et al.*, 2016), olanzapine was dominant over all other alternatives analyzed, while in García-Ruiz *et al.* (2012) (García-Ruiz *et al.*, 2012), risperidone dominated haloperidol, and olanzapine dominated all drug strategies except for risperidone.

Lindner *et al.* (2009) (Linder *et al.*, 2009) performed a cost-effectiveness analysis of antipsychotics from the perspective of SUS, evaluating haloperidol, clozapine, olanzapine, and risperidone. The answers found differ slightly from those of our study, since haloperidol was the least expensive alternative per patient, followed by risperidone and olanzapine. The incremental cost-effectiveness ratios are small and would be within acceptable thresholds (US\$ 353.72 and US\$ 617.64), suggesting olanzapine and risperidone are still therapeutic alternatives with good cost-effectiveness for the health system.

Lubinga *et al.* (2015) (Lubinga *et al.*, 2015) used the most comprehensive spectrum of drugs, similar to those incorporated into SUS (except for ziprasidone including chlorpromazine, which is rarely studied), and built a more complete model, considering side effects, therapy changes, and hospitalized or socially living patients. In this study, the only

non-dominated therapeutic alternatives were olanzapine and risperidone. The present study found a similar conclusion and suggests incorporating risperidone through a budgetary impact assessment. Our results point to this drug as one of the most worthwhile alternatives for the health system, as shown by the fact that it is in the two most cost-effective and lowest-cost alternatives.

The budgetary impact revealed that there could be savings of US\$ 25.68 to US\$ 4,731.56 in 5 years, depending on which therapeutic line, risperidone or olanzapine, is allocated. Average costs per patient over 5 years of treatment have measures mildly different from those for a lifetime. However, alternatives involving olanzapine and risperidone present the best solutions, although, in this short time horizon, quetiapine appears as a possibility. However, there is uncertainty regarding the choice of olanzapine/quetiapine, since in 5 years of treatment, they present values lower than the R/O, but not to the O/R. This information, added to the lifetime costs of the patient choice containing quetiapine, seems to be sufficient to consider this second option with risperidone and olanzapine. Lindner *et al.* (2009) (Linder *et al.*, 2009) adopted only a 5-year time horizon, and in 2009, the prices of olanzapine and risperidone were higher than they are today. These two variables are the most likely to impact the differences found. Besides, the author did not consider adverse

effects produced by treatments such as extrapyramidal effects, weight gain, and diabetes.

The deterministic sensitivity analysis showed that the proportions of risperidone users who utilize the psychiatric clinic annually and those who use non-psychiatric drugs are the most sensitive parameters. They can transform therapeutic options into non-dominated ones. All other variables were not able to alter the model's final responses in the deterministic sensitivity analysis. The annual numbers of users of the psychiatric outpatient clinic and other medications were taken from a cohort study conducted from 2000 to 2010 with 241,079 patients diagnosed with schizophrenia from all regions of the country (Barbosa, 2015; Barbosa *et al.*, 2018). Due to the representativeness of the study sample, the average value measured is close to the real measurement and produces an uncertainty lower than the 20% entered in the model for exploratory purposes. The variation attributed to the parameters in the deterministic sensitivity analysis was higher than that of the other drugs (50%) to explore the uncertainties and does not modify the final response of the model.

This study has limitations, in addition to the hypotheses assessed in the sensitivity analysis. Some of them are inherent to the modeling process, which can oversimplify the progression of the disease due to its divergence from real-world circumstances, and the use of more than one medication in the same treatment line (polypharmacy) was not considered. Different sources of international data were the basis for estimating the values of quality of life and disutility (Lubinga *et al.*, 2015; Banco Central do Brasil, 2019; Vilela *et al.*, 2005). In the sensitivity analysis, these variables showed no impact on the results. Another limitation was the possibility that any exacerbation of schizophrenia would produce hospitalization, which may not be accurate in all cases, even though it occurs in most of them (Bagnall *et al.*, 2003; NICE, 2014).

## Conclusion

The analytical decision model estimated the main costs and consequences of therapeutic options for the treatment of schizophrenia in SUS. The results indicate that risperidone and olanzapine are the most cost-effective drugs for use in the first or second line of treatment. The budgetary impact assessment shows how much each therapeutic combination, when exchanged for the most cost-effective, could save per patient over 5 years. In this time horizon, the therapeutic proposal with the lowest cost per patient was olanzapine combined with risperidone; these two drugs appear to be a therapeutic strategy with less budgetary impact and a better cost-benefit ratio.

Although the combinations of other drugs used to control schizophrenia are not cost-effective, this does not necessarily mean that there is a need for disincorporation in the health system. Schizophrenia is a complex disease with no

cure. Different therapeutic schemes must be available for treatment in the event of discontinuation of the use of the most cost-effective drugs.

Finally, there is a significant knowledge gap in Brazil regarding the effectiveness outcome used, the QALY, obtained from economic evaluation studies carried out in other countries. The scarcity of parameters is the main barrier to the development of simulation models more compatible with the knowledge accumulated in clinical practice in our country.

## References

- Adams CE, Thornley B, Rathbone J, Awad G. Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD000284.
- Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2002;37(7):316-25.
- Bagnall AM, Jones L, Ginnelly L, Lewis R, Glanville J, Gilbody S, et al. A systematic review of atypical antipsychotic drugs in schizophrenia. *Health Technol Assess.* 2003;7(13):1-193.
- Banco Central do Brasil. Cotações e boletins. 2019 [cited 2019 Sep 10]. p. 1. Available from: <https://www.bcb.gov.br/acessoinformacao/legado?url=https:%2F%2Fwww4.bcb.gov.br%2Fpec%2Ftaxas%2Fport%2Ftaxnpsq.asp%3Fid%3Dtxcotacao>
- Barbosa WB, Costa JO, de Lemos LLP, Gomes RM, de Oliveira HN, Ruas CM, et al. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. *Appl Health Econ Health Policy.* 2018;16(5):697-709.
- Barbosa WB. Gastos com antipsicóticos atípicos, serviços ambulatoriais e hospitalares no tratamento da esquizofrenia: uma coorte de onze anos no Brasil. Universidade Federal de Minas Gerais; 2015. Available from: <http://hdl.handle.net/1843/BUOS-AT3KU8>
- Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. 2019 [cited 2019 Sep 10]. Available from: <http://bps.saude.gov.br/login.jsf>
- Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. Esquizofrenia. Portaria SAS/MS, de 9 de abril de 2013. Brasília, DF; 2013. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-esquizofrenia-livro-2013.pdf>
- Citrome LL, Jaffe AB. Relationship of atypical antipsychotics with development of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother.* 2003;37(12):1849-57.
- Dossenbach M, Treuer T, Kryzhanovskaya L, Saylan M, Dominguez S, Huang X. Olanzapine versus chlorpromazine in the treatment of schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(4):329-37.
- Elkis H, Alves TM, Santos B, Freitas RR. Escala breve de avaliação psiquiátrica – ancorada (BPRS-A). In: Gorentein C, Wang YP, Hungerbühler I (Orgs.) Instrumentos de avaliação em saúde mental. Porto Alegre: Artmed; 2016. p. 189-93.
- García-Ruiz AJ, Pérez-Costillas L, Montesinos AC, Alcalde J, Oyagüez I, Casado MA. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. *Health Econ Rev.* 2012;2(1):1-12.
- Goere R, Farahati F, Burke N, Blackhouse G, O'Reilly D, Pyne J, et al. The economic burden of schizophrenia in Canada in 2004. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(12):2017-28. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079905X75087>
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet.* 2014;383(9929):1677-87.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Censo Demográfico. 2010.

- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto (PIB) 2019 [cited 2019 Sep 10]. p. 1. Available from: <https://www.ibge.gov.br/explica/pib.php>
- Kahn RS, Fleischhacker W, Boter H, Davidson M, Vergouwe Y, Keet IPM, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008;371:1-13.
- Leitão RJ, Ferraz MB, Chaves AC, Mari JJ. Cost of schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. *Rev Saude Publica*. 2006;40(2):304-9.
- Lenert LA, Sturley AP, Rapaport MH, Chavez S, Mohr PE, Rupnow M. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. *Schizophr Res*. 2004;71(1):155-65.
- Leucht S, Cipriani A, Spineli L, Mavridis D, Örey D, Richter F, et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: A multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013;382(9896):951-62.
- Lieberman J, Stroup T, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1209-23.
- Lin L, Zhao YJ, Zhou HJ, Khoo AL, Teng M, Soh LB, et al. Comparative cost-effectiveness of 11 oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia within Singapore using effectiveness estimates from a network meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31(2):84-92.
- Linder LM, Marasciulo AC, Farias MR. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare. *Rev Saude Pública*. 2009;43(Suppl 1):62-9.
- Lubinga SJ, Mutamba BB, Nganizi A, Babigumira JB. A cost-effectiveness analysis of antipsychotics for treatment of schizophrenia in Uganda. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(5):493-506.
- NICE – National Institute of Health and Clinical Excellence. Psychosis and schizophrenia in adults. NICE Guidel treatment Manag. 2014. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg178/evidence/full-guideline-490503565>
- De Oliveira B. Qualidade de vida relacionada à saúde e seus fatores associados: Uma análise dos usuários da atenção básica à saúde no Brasil. Universidade Federal de Minas Gerais; 2015. Available from: <https://repositorio.ufmg.br/handle/1843/BUOS-AT3LRU>
- OMS – Organização Mundial da Saúde. Esquizofrenia. Notas descritivas. 2018 [cited 2003 Sep 20]. p. 3. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
- Razzouk D. Cost variation of antipsychotics in the public health system in Brazil: the implication for health resource use. *J Bras Econ da Saúde*. 2017;9(Suppl. 1):49-57.
- Salomon JA, Vos T, Hogan DR, Gagnon M, Naghavi M, Mokdad A, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2129-43.
- Teixeira PJR, Rocha FL. Efeitos adversos metabólicos de antipsicóticos e estabilizadores de humor. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul*. 2006;28(2):186-96.
- Vilela JAA, Crippa JAS, Del-Ben CM, Loureiro SR. Reliability and validity of a Portuguese version of the Young Mania Rating Scale. *Brazilian J Med Biol Res*. 2005;38(9):1429-39.
- Weiden PJ, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1995;21(3):419-29.
- Yood M, DeLorenzo G, Quesenberry CP, Oliveira SA, Tsai A, Willey VJ, et al. The incidence of diabetes in atypical antipsychotic users differs according to agent – results from a multisite epidemiologic study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:791-9.
- Zhou J, Millier TM. Systematic review of pharmacoeconomic models for schizophrenia. *J Mark Access Heal Policy*. 2018;6(1):1508272.

## Appendix

**Table 1** Economy produced per patient by the use of O/R and R/O in relation to other therapeutic strategies

<b>Olanzapine/risperidone</b>			
<b>Strategies</b>	<b>Average (USD\$)</b>	<b>Lower limit (USD\$)</b>	<b>Upper limit (USD\$)</b>
Olanzapine/Quetiapine	92,465	-168,31	353,2425
Risperidone/Olanzapine	150,7375	-125,9125	427,3875
Olanzapine/Haloperidol	176,415	-77,645	430,4775
Olanzapine/Chlorpromazine	243,8725	-19,605	507,3525
Haloperidol/Olanzapine	343,955	78,4025	609,5075
Risperidone/Quetiapine	422,9625	124,075	721,85
Risperidone/Haloperidol	514,8375	223,1675	806,5075
Risperidone/Chlorpromazine	586,6525	284,4775	888,8275
Haloperidol/Risperidone	593,8275	311,58	876,075
Haloperidol+ Quetiapine	731,9325	430,6825	1033,1825
Haloperidol/Chlorpromazine	982,135	686,2025	1278,0675
Olanzapine/Ziprazidone	1479,7725	1035,3025	1924,2425
Risperidone/Ziprazidone	1886,56	1412,055	2361,0675
Haloperidol/Ziprazidone	2801,7525	2218,125	3385,38
Ziprazidone/Olanzapine	3355,47	2425,195	4285,7425
Ziprazidone/Risperidone	3533,29	2602,8575	4463,7225
Ziprazidone/Quetiapine	3632,2275	2697,1775	4567,2775
Ziprazidone/Haloperidol	3726,7125	2798,2625	4655,1625
Ziprazidone/Chlorpromazine	3799,685	2867,8125	4731,56
<b>Risperidone/olanzapine</b>			
<b>Strategies</b>	<b>Average (USD\$)</b>	<b>Lower limit (USD\$)</b>	<b>Upper limit (USD\$)</b>
Olanzapine/Risperidone	-150,7375	-397,7075	96,2325
Olanzapine/Quetiapine	-58,27	-319,0475	202,505
Olanzapine/Haloperidol	25,6775	-228,3825	279,74
Olanzapine/Chlorpromazine	93,135	-170,3425	356,615
Haloperidol/Olanzapine	193,2175	-72,335	458,77
Risperidone/Quetiapine	272,225	-26,6625	571,1125
Risperidone/Haloperidol	364,1	72,43	655,77
Risperidone/Chlorpromazine	435,915	133,74	738,09
Haloperidol/Risperidone	443,09	160,8425	725,3375
Haloperidol+ Quetiapine	581,195	279,945	882,445
Haloperidol/Chlorpromazine	831,3975	535,465	1127,33
Olanzapine/Ziprazidone	1329,035	884,565	1773,505
Risperidone/Ziprazidone	1735,8225	1261,3175	2210,33
Haloperidol/Ziprazidone	2651,015	2067,3875	3234,6425
Ziprazidone/Olanzapine	3204,7325	2274,46	4135,005
Ziprazidone/Risperidone	3382,5525	2452,12	4312,985
Ziprazidone/Quetiapine	3481,49	2546,44	4416,54
Ziprazidone/Haloperidol	3575,975	2647,525	4504,4275
Ziprazidone/Chlorpromazine	3648,9475	2717,075	4580,8225

Source: Authors

# Factors leading to increased operational costs in a public hospital in São Paulo, Brazil

*Fatores determinantes para o aumento dos custos operacionais em um hospital público de São Paulo, Brasil*

Janaína M. F. de Souza<sup>1,2</sup>, Adriano J. Pereira<sup>1,2,3</sup>, Eliezer Silva<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p206-12

## Keywords

cost analysis, hospital operational costs, cost factors in hospital administration

## Palavras-chave:

análise de custos, custos operacionais do hospital, fatores de custo na administração hospitalar

## ABSTRACT

**Objectives:** To quantify the operational costs of a municipal public hospital in the city of São Paulo (Brazil) and to identify factors that led to cost increases during the year of 2016 using the absorption method. **Methods:** This was a retrospective study conducted between January and December of 2016 at Vila Santa Catarina Municipal Hospital, a public tertiary hospital in São Paulo, Brazil. **Results:** We identified and analyzed a total of 8702 inpatient data. Average day cost per patient was US\$ 949, with a median of US\$ 1,825, and a total operating cost of US\$ 48,743,847. Transplant patients showed the highest median costs, while pregnant women had the lowest median costs, 69.9% of the 8,702 hospitalized patients was above the mean cost of US\$ 3,068 registered for 2016. Age was associated with a 6.6% increase in cost for each one-year increase in age, while the cost associated with female patients was 1.1 times that of men. Patients who died in the hospital were 8 times more likely to cost more than patients who were discharged from the hospital. Oncology, transplant, and clinical-surgical patients had 18.8 times the cost of patients in the maternity unit, respectively. **Conclusion:** We identify the operating costs of the Vila Santa Catarina Municipal Hospital, where the average cost for the operation of the unit was US\$ 133.179. The cost per patient was US\$ 1,825.91. We also concluded as to the second objective that the cost increase factors were age and death.

## RESUMO

**Objetivos:** Quantificar os custos operacionais de um hospital público municipal da cidade de São Paulo (Brasil) e identificar fatores determinantes no aumento de custos durante o ano de 2016. **Métodos:** Estudo retrospectivo realizado entre janeiro e dezembro de 2016 no Hospital Municipal Vila Santa Catarina, um hospital público terciário em São Paulo, Brasil. **Resultados:** Identificamos e analisamos um total de 8.702 dados de pacientes internados. O custo médio paciente-dia foi de US\$ 949, com mediana de US\$ 1.825 e um custo operacional de US\$ 48.743.847. O transplante teve os maiores custos médios, enquanto as gestantes apresentaram os menores, 69,9% dos 8.702 pacientes hospitalizados estavam acima do custo médio de US \$ 3.068 registrado em 2016. A idade foi associada a um aumento de 6,6% no custo para cada aumento de um ano na idade, enquanto o custo associado ao sexo feminino pacientes foi 1,1 vez maior do que os homens. Os pacientes que morreram no hospital tiveram uma probabilidade 8 vezes maior de custar mais do que os pacientes que receberam alta do hospital. Pacientes oncológicos, transplantes e clínico-cirúrgicos apresentaram 18,8 vezes o custo dos pacientes na maternidade, respectivamente. **Conclusão:** Identificamos os custos operacionais do Hospital Municipal de Vila Santa Catarina, onde o custo médio para a operação da unidade foi de US\$ 133.179. O custo por paciente foi de US\$ 1.825,91. Também concluímos quanto ao segundo objetivo que os fatores de aumento de custo foram idade e morte.

Received on: 04/30/2020. Approved for publication on: 09/14/2020.

1. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil.
2. Hospital Municipal da Vila Santa Catarina, São Paulo, SP, Brazil.
3. Universidade Federal de Lavras, Lavras, MG, Brazil.

**Funding:** This study only was possible thanks to the partnership with the Brazilian Ministry of Health, with resources from the Proadi-SUS (according to the Federal Act nº 12.101, de 2009). The general aim of the program is to transfer expertise from institutions with excellent management and health care practices to units of the public health system.

**Competing interests:** None of the researchers has any conflict of interest.

**Corresponding author:** Janaína Monique Ferreira de Souza. Hospital Municipal da Vila Santa Catarina. Av. Santa Catarina, 2.785, Vila Mascote, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04378-200. E-mail: janainamfsouza@gmail.com

## Introduction

According to the World Health Organization (WHO), about 9% of Brazilian GDP is allocated to the health sector, which is considerably lower than that allocated by the United States (17.1%) or Canada (10.4%). Although like the GDP percentage allocated by the United Kingdom (9.1%), the per capita values allocated by these two countries differ significantly (UK: US\$ 3,377 vs. Brazil: US\$ 1,318). Furthermore, health services in Brazil do not meet the required efficiency standards (Porter, 2010; WHO, 2017).

In Brazil, there are very few reports on the use of costing systems in hospitals belonging to the public health system (*Sistema Único de Saúde* – SUS). However, reports indicate that the most frequently used system is the macro-accounting method (Frank, 1976; Gomes *et al.*, 2017; Mauss *et al.*, 2015; Ministério da Saúde, 2013; Rocha, 2007). Studies published since 2009 report a growing concern with this scenario, as they suggest that the macro-accounting method can significantly distort the cost calculation (costs per department or procedure) by allowing or even indirectly encouraging cost variations and alterations among providers of the same service. In a country marked by budgetary and financial constraints, these distortions may result in unequal resource allocations, thus directly affecting the health system's universality and integrity (Fishman & Hornbrook, 2009; Porter & Kaplan, 2015).

In view of these problems, private institutions have begun to look for improved health financing models. Since 2014, *Hospital Israelita Albert Einstein* (HIAE), a private hospital in São Paulo, has adopted Triple Aim governance, an innovative program that has changed the approach, structuring and monitoring of health services while focusing on care and reducing per capita health service costs (Katz *et al.*, 2017). Hospital Municipal Vila Santa Catarina (HMVSC), a public hospital in São Paulo (Brazil), was inaugurated in July 2015 with a total of 170 beds and a budget of US\$ 50.1 million through a public/private partnership between HIAE and the Brazilian Ministry of Health. This partnership was established as part of a program called "*Programa de Apoio de Desenvolvimento Institucional ao SUS*" (Program for Institutional Development of the Unified Health System).

Thus, the aim of the present study was to quantify the operational costs of a municipal public hospital in the city of São Paulo (Brazil) and to identify factors that led to cost increases during the year of 2016.

## Methods

### Study design

The study was conducted from January to December 2016. Results from this retrospective study are reported following the Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) checklist (Augustovski *et al.*, 2013).

Data were obtained from Hospital Municipal Vila Santa Catarina's (HMVSC) hospital management system (*Sistema de Gerenciamento Hospitalar* – SGH). From this system, we selected all inpatients in the medical-surgical, maternity, oncology and transplant units. HIAE accounting department calculated all costs and cost drivers, obtaining the average cost per patient at the end of each month. All direct and indirect costs were measured by each department cost center and were extracted from the accounting sector database. With the exception of materials and drugs (for which real costs were calculated) all other costs were calculated using the absorption method. Costs data were obtained in Brazilian currency (R\$ – real) and converted to United States dollars (US\$) using currency converter from Central Bank of Brazil (Banco Central do Brasil, [s.d.]; Wilson *et al.*, 2016). Costs were calculated in the local currency (Brazilian Reais) and converted to USD at the rate of 3.26 BRL to 1 USD on December 30<sup>th</sup>, 2016.

The All Patients DRG (Diagnosis Related Group) system was used to group patients according to Major Diagnostic Categories (MDC). A Business Intelligence (BI) platform was used to integrate data from the different systems (SGH, DRG and cost databases), sobered in a Data Warehouse – DW (SQL) and using the QlikView visualization tool (Qlikview®, Radnor, PA, EUA).

We conducted statistical testing to determine whether cost increase was associated only with length of hospital stay or with other variables as well. Data extracted from the database were transferred to an Excel spreadsheet to calculate costs per patient, lengths of stay (LOS) and the factors associated with increased costs.

### Baseline measurements

From January 1 to December 31, 2016, there were 9,818 admissions corresponding to 8,702 patients. Our three set of data were analyzed, as follows: (1) clinical data (age, sex, race, length of stay, outcome hospital discharge); (2) type of MDC; and (3) cost drivers (Daily, Procedures [Blood Bank and Hemodynamics], surgical center, multiprofessional, dialysis, medical exams and honorariums).

We used the cost-efficiency model in R (R Core Team, 2016), version 3.4.1, and SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0) to identify factors leading to cost increases.

Patient operational and total costs, as well as hospitalization, are shown as percentages. Mean costs are shown as histograms or boxplots, together with standard deviation (SD), minimum and maximum limits, medians (MED) and quartiles. Categorical variables are described as absolute frequencies and percentages, and quantitative variables are described as medians and quartiles. Structured Equation Modeling (SEM) was adjusted to investigate associations among variables within and between departments; this provided a simple approach to verify the dependence among a single patient's hospitalizations during the study period. Results are

presented as odds ratios (RC) and 95% confidence intervals. The *high cost* and *not high cost* groups were compared relative to length of stay and costs by non-parametric Mann-Whitney tests, considering a significance level of 5%.

## Ethical considerations

The Research Ethics Committee of the HIAE and the Ethics Committee of the Municipal Health Department of the city of São Paulo approved and registered the study under number CAAE 55094716.2.0000.0071.

## Results

The total number of patients included in this study was 8,702, with a total of 9,602 hospitalizations (see Table 1). During 2016, only 6.7% of patients were hospitalized more than once. The death rate was 2.7%. The median length of hospital stay was three days and the third quartile were four days, indicating the predominance of shorter hospitalizations 2.95days [2.35; 4.22].

### Costs per patient

The median cost per patient was US\$ 1,825.91 (Table 1). The average operational cost per day was US\$ 133,179. Considering only fixed costs, the amount required to keep the hospital operating with its 1,052 employees and an average occupancy rate of 53.49% was US\$ 377,280 per day.

Patients 0-18 years old made up 41.78% of admissions and had an individual monthly cost of US\$197, while patients 59 or older (11.87% of patients) cost approximately 5.81 times as much, at US\$ 1,441/month. Monthly individual hospitalization costs rose linearly among patients 34 and older. Interestingly, mean costs per patient in the 49-53 and 54-58 age brackets were even higher than those for the 59 + group, but those patients comprised only a small percentage (around 2-2.5%) of hospitalizations.

The overall average hospitalization cost in 2016 was US\$ 1,891/day, but the mean was skewed by a single patient whose 170-day hospitalization cost was US\$ 613,666. In fact, 90.1% of all patients hospitalized in 2016 had costs below the mean of US\$ 18,409. While 69.9% of patients had daily hospitalization costs below US\$ 3,068 (19% of total HMVSC hospitalization costs), only 5.22% of patients had costs exceeding US\$ 18,409 (47.31% of the total cost).

The highest average hospitalization costs were those reported for the transplant unit (US\$ 17,708), whereas the maternity unit had the lowest average costs (US\$ 1,987). The Medical-Surgical and Medical Clinic Departments were the most cost-efficient, with 36% and 35% of total hospital costs, respectively.

The average hospitalization cost for the 236 patients who died in the hospital was much higher (US\$ 23,861) than the average cost of the 9,366 patients who were discharged after variable hospitalization periods (US\$ 4,603).

**Table 1.** Hospitalization, cost, and demographics data at HMVSC

Patient age (years)	
Median [1st; 3rd quartiles]	23.00 [1.00-36.00]
Minimum; Maximum	0.00; 98.00
Total cost per patient (US\$)	
Median [1st; 3rd quartiles]	1,825.91 [728.22-3,479.68]
Minimum; Maximum	2.36-763,308.15
Sex	
Female	5,849 (67.2) *
Male	2,853 (32.8)
Total number of patients	8,702
Race	
White	2,844 (32.7)
Brown	2,422 (27.8)
Black	855 (9.8)
Yellow	52 (0.6)
Indigenous	2 (0.0)
Uninformed	2,527 (29.0)
Hospital outcomes	
Death	236 (2.7)
Discharge from hospital	8,466 (97.3)
Number of admissions during the period studied	
1	8,086 (92.9)
2	445 (5.1)
3	97 (1.1)
4	48 (0.5)
Length of hospital stay (days)	
Median [1st; 3rd quartiles]	2.95 [2.35; 4.22]
Minimum; Maximum	1.00-230.70
Occupancy rate (%)	53.49

\* Numbers in parentheses indicate percentage of the total number of patients or admissions. Epidemiological data were obtained from the patients' admissions records, which included information provided by the patient or a relative. Analyses were based on patients' charts and the cost per patient was calculated from the cost charts of all hospital admissions.

### Hospitalization costs relative to Major Diagnostic Categories

A total of 204 Diagnosis Related Groups (DRG) were identified, and a clustering analysis was conducted using Major Diagnostic Categories (MDC). The highest average costs (US\$ 69,358) were recorded for three patients from the "*alcohol/drug use and alcohol/drug induced organic mental disorders*" group with three hospitalizations each during 2016 (cf. Table 2), and the second highest average cost was found for nine patients in the HIV group.

**Table 2.** Average costs per Major Diagnostic Categories<sup>†</sup>

MDC at Hospital Discharge	Average cost (US\$)*	Number of patients
Alcohol or drug-induced organic and mental conditions	69,358	3
Human immunodeficiency virus (HIV) infections	29,532	9
Factors that influence health status and other contacts with health services**	20,176	73
Infectious, parasitic or unspecified systemic or local diseases	19,775	196
Diseases and disorders of musculoskeletal and connective tissues	18,192	27
Diseases*** and disorders of blood, blood forming organs, and immunological disorders	16,281	32
Diseases and disturbances of the circulatory system	15,384	480
Mental disorders and diseases	13,678	13
Non-groupable diseases	12,659	11
Myeloproliferative disorders, poorly differentiated neoplasms	12,553	15
Diseases and disorders of the nervous system	12,385	100
Diseases and disturbances of the hepatobiliary system and pancreas	11,438	397
Diseases and disorders of the respiratory system	10,644	538
Diseases and disorders of the kidneys and urinary tract	10,426	426
Diseases and disorders of the ears, nose, mouth and throat	9,972	57
Injuries, poisonings and toxic drug effects	9,501	33
Endocrine diseases and nutritional and metabolic disorders	8,768	44
Diseases and disturbances of the female reproductive system	7,161	6
Diseases and disturbances of the digestive system	6,739	425
Diseases and disorders of the skin, subcutaneous tissue and breasts	6,513	88
Diseases and disturbances of the male reproductive system	4,500	143
Diseases and disorders of the eyes	3,389	2
Pregnancy, birth and puerperium	2,284	3,412
Newborn or neonate diseases of perinatal origin	1,587	3,072

<sup>†</sup> Using the median of the total cost of all admissions, we defined two groups of patients, those below the median cost (not high cost) and those above the median cost (high cost). Costs reported in US\$, at the exchange rate of 3.26 BRL to 1 USD (valid on December 30<sup>th</sup>, 2016). \*The mean cost was calculated using the sum of the cost of all MDCs of each grouping and divided by the number of patients in each Category. \*\* Refers to (International Classification Disease) ICD 10 for sequences Z 00-Z99. \*\*\* Refers to ICD 10 for sequences D50–D99

The department showing the lowest costs was the maternity unit, which had relatively shorter length of stay and a lower use of expensive materials and medications. The main cost driver for this unit was the use of the obstetrical center.

### Factors leading to increased operational costs

In terms of length of stay and Cost Drivers (CD) in the high-cost group, hypothesis testing showed that groups differed in terms of length of stay ( $p < 0.001$ ) and CDs ( $p < 0.001$ ), (cf. Tables 3 and 4).

Costs increased 6.6% for every one-year increase in age. Also, female patients presented an estimated odds ratio of 1.1 times the men's chance of increasing the cost ( $p = 0.013$ ). Relative to patients who were identified as brown, white patients had 1.4 times ( $p < 0.001$ ), Asian patients had 1.7 times

( $p = 0.078$ ), and black patients had 1.7 times the chance of high cost hospitalizations ( $p = 0.672$ ). In terms of lower costs, maternity unit, the oncology, transplant and medical-surgical clinics had estimated odds of 18.8, 15.8, and 13.7 times the median cost, respectively ( $p < 0.001$ ). When analyzed by MDC, "Newborns and other neonates with perinatal conditions" had significantly lower chances of increasing costs ( $p < 0.001$ ) relative to all other patient groups, presenting the lowest proportion of high-cost hospitalizations. Finally, patients who died during 2016 had eight times the chance of increasing costs compared to patients who were discharged ( $p < 0.001$ ).

Among the Major Diagnostic Categories, "Diseases and disorders of the male reproductive system" stood out as the major influence of cost increases.

**Table 3.** Relative distribution of the in-patient population relative to higher or lower hospitalization costs

	Higher cost*	Lower cost*
Age (years)	** 1.0 [1.0-25.0]	36.0 (24.0-59.0)
Sex n(%)***		
Female	3,140 (65.42%)	3,156 (65.72%)
Male	1,659 (34.56%)	1,645 (34.26%)
Race n(%)***		
White	14 (0.29%)	42 (0.87%)
Brown	965 (20.10%)	2,389 (49.75%)
Black	1 (0.02%)	3 (0.06%)
Yellow	347 (7.23%)	607 (12.64%)
Department n(%)***		
Mother-Child	4,419 (92.06%)	2,148 (44.73%)
Surgical Medical Clinic	246 (5.13%)	1,613 (33.59%)
Transplant	113 (2.35%)	851 (17.72%)
Oncology	22 (0.46%)	190 (3.96%)
Outcome n(%)***		
Death	20 (0.42%)	216 (4.50%)
Live	4,762 (99.21%)	4,551 (94.77%)
Uninformed	18 (0.38%)	35 (0.73%)
Length of hospital stay****	2.6 [2.3; 3.1]	3.9 [2.7; 8.3]
MDC Discharge from hospital n(%)		
Pregnancy, birth and puerperium	1644 (34.25%)	1768 (36.82%)
Diseases and disorders of the respiratory system	106 (2.21%)	432 (9.00%)
Diseases and disorders of the circulatory system	56 (1.17%)	424 (8.83%)
Diseases and disorders of the digestive system	49 (1.02%)	376 (7.83%)
Diseases and disorders of the hepatobiliary system and pancreas	48 (1.00%)	349 (7.27%)

\* Total population separated for median cost (in US\$), using Structured Equation Modeling. \*\* Median age in years. \*\*\* Represented sample and relative frequency. \*\*\*\* Median and 1st quartile, 3rd quartile, using non-parametric Mann-Whitney tests.

**Table 4.** Cost drivers distribution

Standard basic Day Care*	544 [431-714]	1,875 [789-509]
Medical exams*	22 [0-61]	208 [39-842]
Material*	14 [8-38]	135 [58-407]
Medications*	0 [0-17]	74 [31-298]
Operating room*	0 [0-0]	867 [0-1,428]

\* Structured Equation Modeling was used to identify median [1st quartile, 3rd quartile] and the distribution of cost drivers (cost drivers are the structural determinants of the cost of an activity) among the sample of high versus not high cost hospitalizations, in US\$.

## Discussion

In this first of its kind study, we introduced in a public hospital in a Brazil a system used in the private sector to analyze resources and cost management. The total operational costs at HMVSC in 2016 were US\$ 48.7 million (within the initially proposed budget of approximately US\$ 50.1 million). Overall, the factors that determined heightened hospital costs were age, disease severity and medical procedure complexity.

As stressed by Kaplan & Porter (Kaplan & Porter, 2011), understanding hospitalization profiles allows for a better allocation of increasingly finite resources. Given the financial restraints experienced in any current health care system in the world, such understanding is critical for resource planning and allocation. In its first year of operation, the HMVSC admitted oncology and transplant patients, which are mostly in the high cost group, since in this study we calculated costs associated with hospitalization pre-, during and

post-transplantation, and did not consider consultation and outpatient care costs.

A study conducted in Ontario, Canada, also labeled oncology patients as non-high cost group, reporting operational costs in the diagnostic investigation of outpatients with breast cancer (Elmi *et al.*, 2017). Omachonu *et al.* (2004) examined how patient characteristics and clinical indicators affected the length of stay for key DRG-related groups of Medicare patients in a teaching hospital in the United States. Using mathematical models, they found that age is associated with an increase in length of stay (LOS) for psychiatric DRGs and that men had longer LOS for three DRG-related conditions: heart failure and shock, psychiatric disorders, and rehabilitation. In our study, longer LOS increased costs in the high cost group (median: 3.9 days). In terms of age, each additional year was associated with up to 6.6% higher operating costs, consistent with Dormont *et al.* (2007) (Inokuchi *et al.*, 2013). However, unlike this last study, women and men in our study were equally represented in the higher cost group (Dormont *et al.*, 2007).

Ferraz *et al.* (Ferraz *et al.*, 2008) found that expenditures progressively increase over the four years prior to a patient's death. The highest average cost in our study was for patients who died during 2016. Thus, in line with Koenig *et al.* (Koenig *et al.*, 2010; Ferraz *et al.*, 2008), severely ill patients in our study resulted in higher relative costs.

In 2015, Sacks *et al.* showed that excess alcohol consumption represents 76.7% of health care costs, with an average government cost of US\$ 3.5 billion per US state (Ferraz *et al.*, 2008). In line with these findings, in our cohort, the highest average cost in the MDC "alcohol/drug use and alcohol drug induced organic mental disorders" group came from three patients who were awaiting an organ in the transplant unit.

Although here we only aimed to measure costs and to identify factors that increase them, we must recognize that the success of this model also depends on identifying the direct cost of labor per health care professional, an approach that employs the micro count methodology, which we intend to use in future studies (Kaplan & Porter, 2011).

The average length of stay of the DRG tool can be used to calculate outcome costs. This cost model remains controversial until fully evaluated, but it allowed us to verify the profile of hospitalizations, which followed HMVSC's intended criteria.

This work was the first to use the DRG system as a discharge diagnosis in a municipal public hospital, which would normally use the ICD (International Classification of Diseases; employed by the SUS for such purposes). The goal is to enable health policy makers to develop meaningful comparisons of the relative performance of hospitals in terms of efficiency and quality (Inokuchi *et al.*, 2013).

## Conclusions

We identify the operating costs of the Vila Santa Catarina Municipal Hospital, where the average cost for the operation

of the unit was US\$ 133.179. The cost per patient was US\$ 1,825.91. We also concluded as to the second objective that the cost increase factors were age and death.

Similar cost-efficiency studies should be performed in other public hospitals in Brazil to compare and quantify costs across several institutions. These studies are urgent to support needed changes in the present hospital financing model of the Brazilian public health system. Identifying factors leading to increased operating costs will allow, over time, to establish budget targets appropriate for individual hospital admissions profiles.

## Acknowledgments

We would like to acknowledge Guilherme de Paula Pinto Schettino, MD, Gabriela Sato, RN, and all the professionals from each of the HMVSC services who contributed to developing this study.

## References

- Augustovski F, García Martí S, Pichon-Riviere A. Estándares Consolidados de Reporte de Evaluaciones Económicas Sanitarias: Versión en Español de la Lista de Comprobación CHEERS. *Value Health Reg Issues*. 2013;2(3):338-41.
- Banco Central do Brasil. Conversor de Moedas. s.d. Available from: : <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>. Accessed on: Feb 3, 2018.
- Dormont B, Oliveira Martins J, Pelgrin F, Suhrcke M. Health Expenditures, Longevity and Growth. IX Annual Conference of the Fondazione Rodolfo de Benedetti on Health, Longevity and Productivity. May 2007. p. 1-98.
- Elmi M, Hussein H, Nofech-Mozes S, Curpen B, Leahey A, Look Hong N. Budget impact analysis of a breast rapid diagnostic unit. *Curr Oncol*. 2017;24(3):e214-9.
- Ferraz MB, Miranda IC, Padovan J, Soares PC, Ciconelli R. Health care costs in the last four years of life for private health plan beneficiaries in Brazil. *Rev Panam Salud Pública*. 2008;24(2):120-6.
- Fishman P, Hornbrook M. Assigning resources to health care use for health services research: options and consequences. *Med Care*. 2009;47(7 Suppl 1):S70-5.
- Frank WGA. Managerial accounting analysis of hospital costs. *Health Serv Res*. 1976;11(1):34-44.
- Gomes Y, Azevedo P, Gomes AM. Investigação dos métodos de custeio utilizados pelos hospitais públicos do município de Natal/RN. 2017;14:19-39.
- Inokuchi T, Ikegami N, Gupta V, Rao S, Anderson GF. Comparison of price, volume and composition of services provided to inpatients for two procedures between a US and a Japanese academic hospital. *Health*. 2013;5(4):703-11.
- Kaplan RS, Porter ME. From the Editor Getting to Good How to Solve the Cost Crisis in Health Care. *Harvard Business Rev*. 2011;(November):46-64.
- Katz M, Franken M, Makdisse M. Value-based health care in Latin America: an urgent discussion. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(7):904-6.
- Koenig A, Picon PD, Feijó J, Silva E, Westphal GA. Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepse grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(3):213-9.

- Mauss CV, Diecho CA, Bleil C. A gestão de custos como instrumento da eficiência público no Brasil e em outros países. *Revista Eletrônica de Administração e Turismo*. 2015;1:595-609.
- Ministério da Saúde. *Introdução à Gestão de Custos em Saúde Introdução à Gestão de Custos em Saúde*. 1ª ed. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2013.
- Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363(26):2477-81.
- Porter M, Kaplan RS. How should we pay for health care. 2015. Available from: [https://www.hbs.edu/faculty/Publication%20Files/15-041\\_1af09bde-47f9-4364-bad6-aaac464be909.pdf](https://www.hbs.edu/faculty/Publication%20Files/15-041_1af09bde-47f9-4364-bad6-aaac464be909.pdf)
- Rocha W. Da contabilidade de custos à gestão estratégica de custos. *Rev Contabilidade Finanças*. 2007;18(43):7.
- Sacks JJ, Gonzales KR, Bouchery EE, Tomedi LE, Brewer RD. 2010 National and State Costs of Excessive Alcohol Consumption. *Am J Prev Med* [Internet]. 2015;49(5):e73-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2015.05.031>
- WHO | Brazil. WHO [Internet]. 2017 [cited 2017 Nov 2]; Available from: <http://www.who.int/countries/bra/en/>
- Wilson EC, Mugford M, Barton G, Shepstone L. Efficient Research Design: Using Value-of-Information Analysis to Estimate the Optimal Mix of Top-down and Bottom-up Costing Approaches in an Economic Evaluation alongside a Clinical Trial. *Med Decis Making*. 2016;36(3):335-48.

# Arcabouço legal da incorporação e acesso a dispositivos médicos no Brasil: estrutura, tipos de avaliação e oportunidades para avanços

*Legal framework of adoption and access of medical devices in Brazil: structure, types of assessment and opportunities for advances*

Murilo Contó<sup>1</sup>, Luciene Fontes Schluckebier Bonan<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p213-25

## Palavras-chave:

dispositivos médicos, acesso a medicamentos essenciais e tecnologias em saúde, avaliação da tecnologia biomédica

## Keywords:

medical devices, access to essential medicines and health technologies, biomedical technology assessment

## RESUMO

**Objetivo:** Apresentar de forma estruturada o arcabouço legal brasileiro relacionado a classificação, nomenclaturas e etapas de incorporação de dispositivos médicos no SUS e na Saúde Suplementar. **Métodos:** Revisão e análise crítica de publicações oficiais e marcos legais aplicáveis a regulação, incorporação e acesso a dispositivos médicos no Brasil. **Resultados:** A partir dos achados, foi possível definir as classificações e nomenclaturas utilizadas pelos órgãos de governo e mapear o fluxo de incorporação tecnológica que compreende quatro etapas: um primeiro macroprocesso nacional de incorporação mercadológica a partir da obtenção do registro sanitário na Anvisa, quando o dispositivo é disponibilizado para comercialização no país; dois outros macroprocessos para as definições das políticas de reembolso e financiamento no SUS e na Saúde Suplementar que ocorrem a partir de submissões à Conitec e à ANS; e um processo de incorporação local, com a aquisição da tecnologia por estabelecimentos e serviços de saúde, representando o efetivo acesso da população. **Conclusão:** A ampla heterogeneidade dos dispositivos médicos torna a promoção do acesso a essas tecnologias mais desafiadora, exigindo, por parte de especialistas em Avaliação de Tecnologias em Saúde, uma compreensão mais ampla dos fluxos, classificações, estratégias de avaliação e possibilidades de financiamento e reembolso que possuem diferenças significativas daquelas aplicáveis a medicamentos. Este trabalho possibilitou identificar as principais etapas de incorporação, sugerindo a correção de fragilidades detectadas, bem como avanços no sentido de promover o acesso da população a dispositivos médicos com maior rapidez e eficiência.

## ABSTRACT

**Objective:** Present in a structured way the Brazilian legal framework related to the classification, nomenclatures and stages of adoption of medical devices into SUS and into Supplementary Health. **Methods:** Review and critical analysis of official publications and legal frameworks applicable to the regulation, adoption and access of medical devices in Brazil. **Results:** Based on the findings, it was possible to define the classifications and nomenclatures used by government agencies and mapping the flow of technological adoption, comprising four stages: a first national macroprocess of market incorporation from obtaining the health register at Anvisa, when the device becomes available for sale in the country; two other national macroprocesses for the definition of reimbursement and financing policies for the SUS and for the Supplementary Health that occur from submissions to Conitec and ANS; and, one process of local adoption with the acquisition by health facilities and services, representing the effective access to the population. **Conclusion:** The wide heterogeneity of medical devices makes the promotion of access to these technologies more challenging, requiring by Health Technology Assessment specialists a broader understanding of

Recebido em: 28/10/2020. Aprovado para publicação em: 27/11/2020.

1. Mestre em Avaliação de Tecnologias em Saúde pelo Instituto Nacional de Cardiologia.

2. Doutora em Oncologia, com ênfase em Epidemiologia pelo Instituto Nacional de Câncer.

**Financiamento:** Não houve financiamento para a elaboração deste estudo.

**Conflito de interesses:** Murilo Contó é funcionário da Boston Scientific do Brasil e professor do curso de Pós-graduação em Engenharia Clínica da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp); Luciene Fontes Schluckebier Bonan é servidora do Ministério da Saúde e professora do Mestrado Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Este material é uma produção técnica do INC e não há conflitos de interesses.

**Autor correspondente:** Murilo Contó. Alameda Santos, 75, Sorocaba, SP, Brasil. CEP: 18085-190. E-mail: murilo.conto@terra.com.br

flows, classifications, strategies of assessment and possibilities for financing and reimbursement that have significant differences from those applicable to medicines. This work allowed to identify the main stages of adoption, suggesting the correction of detected weaknesses, as well as advances in order to promote medical devices access to the population with greater speed and efficiency.

## Introdução

O acesso às tecnologias em saúde representa um dos elos mais frágeis na cadeia de cuidados em sistemas de todo o mundo, e a ausência de políticas e práticas adequadas para estabelecer sua regulação, incorporação e gestão agrava ainda mais esse problema (WHO, 2011). O acesso às tecnologias em saúde, incluindo-se aí os dispositivos médicos (DMs), deve seguir critérios bem estabelecidos para priorização e alocação racional dos recursos financeiros disponíveis, buscando potencializar ao máximo os benefícios para a população (WHO, 2010). Para promover a eficiência desejada na alocação de recursos, é imprescindível que os estudos de viabilidade técnica e econômica que subsidiam as tomadas de decisão estejam consonantes com os critérios e políticas de saúde, que, por sua vez, necessitam de transparência e publicidade. Publicações específicas sobre como o acesso aos DMs está organizado no Brasil são escassas, o que dificulta a preparação de estudos mercadológicos e avaliações sobre essas tecnologias. Este artigo consiste numa análise crítica da literatura oficial que estrutura o acesso aos DMs no Brasil, contemplando classificações, nomenclaturas, formas de financiamento e etapas de incorporação nas quais a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é aplicada.

## Métodos

Busca por marcos legais, definições e publicações oficiais sobre as etapas de acesso aos DMs no Brasil, priorizando-se como fontes primárias de informação os sistemas e páginas eletrônicas da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e do Ministério da Saúde (MS). A busca original foi realizada entre dezembro de 2017 e abril de 2018, sendo posteriormente revisada entre junho e setembro de 2020 para validação dos achados quanto às vigências e eventuais complementações ou substituições. Não foram incluídos instrumentos e flexibilizações transitórias aplicáveis no enfrentamento da COVID-19. Posteriormente à seleção de publicações e à extração de dados, foi elaborado um mapeamento do atual cenário do acesso aos DMs no Brasil. Os resultados foram revisados por colaboradores da Anvisa, da ANS e do MS.

## Resultados

Foram encontrados nove marcos legais principais (Quadro 1) que orientam as formas de identificação, avaliação, incorporação e financiamento de DMs tanto no Sistema Único de Saúde (SUS) como no Setor da Saúde Suplementar (SSS).

**Quadro 1.** Principais marcos legais para o acesso aos DMs no Brasil

Órgão	Marco Legal	Descrição
Anvisa	RDC nº 185/2001	Classificação e registro sanitário
	RDC nº 185/2006	Apresentação de informações econômicas
ANS	IN nº 44/2014	Incorporação de tecnologias no SSS-COSAÚDE
	RN nº 439/2018	Regras de atualização do Rol do SSS
	PT nº 34/2018	Cobertura de OPME no Rol do SSS
MS	Lei nº 12.401/2011	Incorporação de tecnologias no SUS-Conitec
	Decreto nº 7.646/2011	Processo administrativo para incorporação no SUS
	Decreto nº 7.508/2011	Ações e serviços em saúde do SUS-Renases e Sigtap
	Portaria nº 3.134/2013*	Equipamentos permanentes para o SUS-Renem e Sigem

Fonte: Elaboração própria.

RDC: Resolução de Diretoria Colegiada; RN: Resolução Normativa; IN: Instrução Normativa; SSS: Setor da Saúde Suplementar; PT: Parecer Técnico; Renases: Relação Nacional de Ações e Serviços em Saúde; Sigtap: Sistema de Gestão da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS; Renem: Relação Nacional de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS; Sigem: Sistema de Gestão de Equipamentos e Materiais permanentes para o SUS.

Nota: \* A Portaria MS/GM nº 3.134/2013 é o instrumento original da Renem e do Sigem, tendo posteriormente seu texto integralmente reproduzido na Portaria de Consolidação MS/GM nº 6, de 28 de setembro de 2017.

Os resultados colhidos a partir desses marcos legais e seus regramentos colaterais são explorados a seguir em tópicos quanto a classificações, nomenclaturas/códigos e processos de incorporação de acordo com os critérios e particularidades de cada órgão de governo.

### Classificações da Anvisa

Os DMs no Brasil estão inseridos nas definições de Produtos para a Saúde (ou Produto Médico), que, segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 185/2001 da Anvisa, podem ser um equipamento, aparelho, material, artigo ou sistema de uso ou aplicação médica, odontológica ou laboratorial, destinado a prevenção, tratamento, reabilitação ou anticoncepção e que não utiliza meio farmacológico, imunológico ou metabólico para realizar sua principal função em seres humanos, mas que pode ser auxiliado por esses meios em suas funções (Brasil, 2001b).

A RDC nº 185/2001 classifica os DMs conforme a natureza de aplicação/funcionamento (Quadro 2) e quanto ao risco intrínseco que representam à saúde do paciente, operador ou terceiros envolvidos (Brasil, 2001b). A classificação do produto em função de sua natureza e da sua classe de risco é determinante para identificar a necessidade de ensaios em laboratório para a certificação de eficácia e segurança. A apresentação dessa certificação é pré-requisito obrigatório para a obtenção do registro na Anvisa para diversos DMs. Tais ensaios podem compreender: testes de segurança elétrica para produtos ativos, testes de biocompatibilidade para produtos implantáveis, testes de validação de esterilidade em produtos invasivos, testes de fadiga e resistência em produtos ortopédicos, entre outros. Para esse processo de certificação, a Anvisa conta com a atuação de Laboratórios e Organismos Certificadores de Produtos (OCP) acreditados pelo Inmetro – Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (2011a).

De acordo com sua forma de atuação, aplicação e duração do uso, os DMs são classificados em quatro classes de risco distintas (Quadro 3). As regras de enquadramento nas classes de risco são definidas no Anexo II da RDC nº 185/2001, levando-se

em conta: se o produto é ativo quanto à atuação ou conversão de energia; se é invasivo ou não invasivo quanto à aplicabilidade; e em relação ao tempo de permanência no paciente, se é transitório, de curta ou longa duração (Brasil, 2001b). A apresentação de estudos clínicos para comprovação de eficácia e segurança é exigida apenas para os DMs de maior risco das classes III e IV (Brasil, 2001a). Produtos que se enquadram nas classes de risco I e II passam por um processo simplificado de notificação, e a apresentação de estudos clínicos, neste caso, é exigida apenas quando o produto for considerado inovador em desenho, matéria-prima ou indicação de uso (Brasil, 2016a).

**Quadro 3.** Definição de classes de risco de DMs conforme RDC nº 185/2001, Anexo II – Anvisa

Risco	Definição	Exemplos
Classe I	Baixo risco	Estetoscópio, Abaixador de língua
Classe II	Médio risco	Seringas e Equipos para bombas de infusão
Classe III	Alto risco	Hemodialisador, Canetas de insulina
Classe IV	Máximo risco	Válvula cardíaca, Marca-passo cardíaco

Fonte: Elaboração própria.

**Quadro 2.** Classificação dos Produtos para Saúde conforme RDC nº 185/2001, Anexo I – Anvisa

Classificação	Descrição	Exemplos
Produto médico ativo	Depende de fonte de energia elétrica ou qualquer outra de potência distinta da gerada pelo corpo humano ou gravidade e que funciona pela conversão dessa energia.	Equipamentos eletromédicos em geral
Produto médico ativo para diagnóstico	Destinado a proporcionar informações para a detecção, diagnóstico, monitoração ou tratamento das condições fisiológicas ou de saúde, enfermidades ou deformidades.	Eletrocardiógrafo, Raios X, Ultrassom diagnóstico
Produto médico ativo para terapia	Destinado a sustentar, modificar, substituir ou restaurar funções ou estruturas biológicas no tratamento ou alívio de uma enfermidade, lesão ou deficiência.	Ventilador pulmonar, Desfibrilador, Acelerador linear
Produto médico de uso único	Usado na prevenção, diagnóstico, terapia, reabilitação ou anticoncepção; utilizável somente uma vez.	Luvas, Seringas, Preservativos
Produto médico implantável	Totalmente introduzido no corpo humano ou para substituir uma superfície epitelial ou ocular, por meio de intervenção cirúrgica, e destinado a permanecer no local após a intervenção; ou parcialmente introduzido no corpo humano por meio de intervenção cirúrgica, permanecendo após essa intervenção por longo prazo.	Placas/parafusos para osteossíntese, Stents, Válvulas cardíacas
Produto médico invasivo	Que penetra total ou parcialmente no interior do corpo humano seja através de um orifício do corpo ou através da superfície corporal.	Agulhas, Tubos endotraqueais, Endoscópios
Produto médico invasivo cirurgicamente	Que penetra no interior do corpo humano através da superfície corporal por meio ou no contexto de uma intervenção cirúrgica.	Instrumentais cirúrgicos em geral, Cateteres, Fios de sutura, Grampos

Fonte: Elaboração própria.

De forma similar às exigências estabelecidas pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), a Anvisa exige, por meio da RDC nº 185/2006, a apresentação de um relatório de informações econômicas para uma relação de 40 DMs no ato da solicitação ou renovação do registro (Brasil, 2006a). É de caráter obrigatório às empresas detentoras de registros desses DMs a apresentação das seguintes informações: preço a ser praticado no mercado nacional, preço em outros países, carga tributária, previsão de gastos com o esforço de vendas e publicidade, quantidade potencial de pacientes e produtos similares já disponíveis no mercado com respectivos preços (Brasil, 2006b). A RDC nº 185/2006 é considerada atualmente ineficaz devido à significativa carga administrativa imposta ao setor regulado sem efetivamente trazer informações relevantes do ponto de vista econômico a médio e longo prazo (Brasil, 2018d). Por essa razão, a Anvisa vem buscando uma forma mais efetiva e menos custosa para obter informações econômicas dos DMs no mercado brasileiro. O modelo indicado como mais custo-efetivo para a substituição da atual RDC nº 185/2006 é o monitoramento de preços a partir da coleta estruturada de atributos e características técnicas dos DMs para formatar um painel de preços com informações obtidas em bases de compras, como o Comprasnet do Governo Federal (Brasil, 2019 b). Esse modelo já foi executado de forma exitosa pela Anvisa em um projeto piloto sobre *stents* coronários com a participação do setor regulado e de outros *stakeholders* (Brasil, 2019a). Uma consulta pública com a minuta de uma nova resolução baseada nesse método foi publicada em julho de 2020, propondo substituir a RDC nº 185/2006.

### Classificações do MS

A classificação dos DMs no âmbito do MS é dividida em dois grandes grupos, sendo um formado pelas Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME) vinculadas à Renases – Relação Nacional de Ações e Serviços em Saúde do SUS (Brasil, 2011c), e outro composto por equipamentos e materiais permanentes financiáveis que formam a Renem – Relação Nacional de Equipamentos e Materiais permanentes para o SUS (Brasil, 2013a). A Renases e a Renem, ao lado da Rename (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), são as listas que formam o arsenal tecnológico do SUS.

As OPME associadas à Renases representam dispositivos e materiais de uso individual que, sob a ótica da execução orçamentária, estão inseridos no Grupo de Natureza de Despesa (GND) das “Despesas Correntes”, para o custeio de materiais que não contribuem na formação de um bem de capital (não se somam ao patrimônio de uma instituição). Já a lista de DMs da Renem é composta por equipamentos e materiais permanentes relacionados ao GND “Investimento”, destinado à aquisição de bens de capital que são incorporados ao patrimônio das instituições (Brasil, 2020e). De modo simplificado, pode-se afirmar que o Sigtap (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS) gerencia os DMs destinados ao uso individual do paciente; já o Sigem (Sistema de Gerenciamento de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS) gerencia os equipamentos e materiais destinados a instituições de saúde para o uso coletivo. O Quadro 4 apresenta as definições dos DMs classificados como OPME e materiais permanentes (Brasil, 2016b).

**Quadro 4.** Definição de OPME e material permanente

Tipo de DM	Definição	Exemplos
Órtese	Peça ou aparelho de correção ou complementação de membros ou órgãos do corpo. Também definida como qualquer material permanente ou transitório que auxilie as funções de um membro, órgão ou tecido, sendo não ligados ao ato cirúrgico os materiais cuja colocação ou remoção não requeiram a realização de ato cirúrgico.	Marca-passo cardíaco, Lente de contato, Aparelho auditivo
Prótese	Peça ou aparelho de substituição dos membros ou órgãos do corpo. Compreende qualquer material permanente ou transitório que substitua total ou parcialmente um membro, órgão ou tecido.	Válvula cardíaca, Lente intraocular, Prótese de fêmur
Materiais Especiais	Quaisquer materiais ou dispositivos de uso individual que auxiliam um procedimento diagnóstico ou terapêutico e que não se enquadram nas especificações de órteses ou próteses, implantáveis ou não, podendo ou não sofrer reprocessamento, conforme regras determinadas pela Anvisa.	Cateteres diversos, Introdutores, Grampos
Materiais Permanentes	Todos os bens ou materiais que, em razão de sua utilização, não perdem sua identidade física ou característica, mesmo quando incorporados a outros bens, tendo durabilidade superior a dois anos.	Mamógrafo, Ultrassom, Tomógrafo

Fonte: Elaboração própria.

Para gerenciar os processos de reembolso e investimentos, o MS classifica os DMs de acordo com a aplicabilidade, sendo as OPME separadas também entre aquelas relacionadas e não relacionadas ao ato cirúrgico (Figura 1). O sistema utilizado para gestão das OPME é o Sigtap (Brasil, 2007), e o sistema dedicado à gestão dos materiais permanentes é o Sigem (Brasil, 2013a).

**Classificações da ANS**

A ANS adota as mesmas definições de OPME (Quadro 4) que o MS, mas só considera incorporável à lista de procedimentos obrigatórios ao SSS aquelas relacionadas ao ato cirúrgico (Brasil, 2018a).

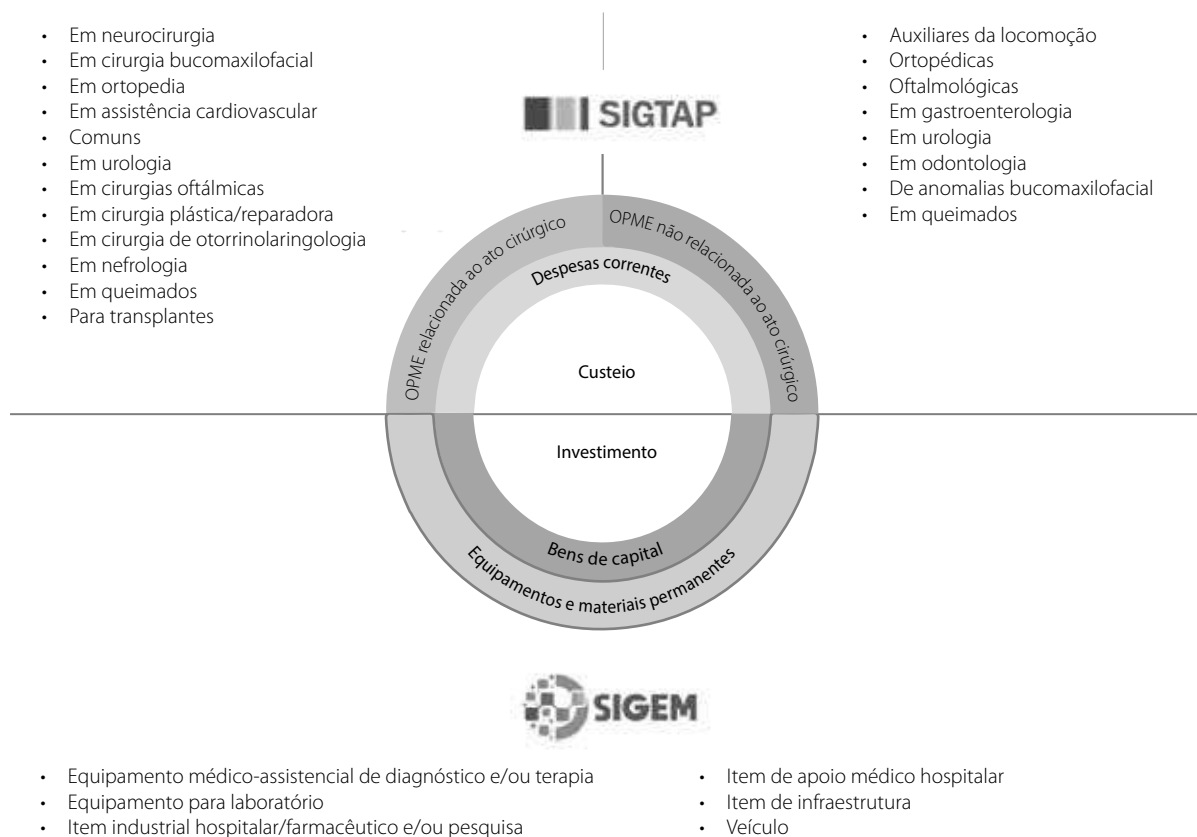
**Nomenclaturas e códigos no Brasil**

Foram identificadas distintas bases de códigos e nomenclaturas utilizadas pela Anvisa, ANS, MS e Ministério da Economia (ME). Algumas dessas bases não estão diretamente relacionadas ao processo de incorporação, no entanto servem como apoio ao acesso, tendo cada uma delas diferentes funções e capacidades de diferenciação dos DMs conforme a dimensão em que são aplicadas (Quadro 5). A capacidade de diferenciação de cada sistema está relacionada à possibilidade de se promover maior especificidade dos DMs pela expansão das

nomenclaturas ou de suas especificações. Um exemplo de sistema com pouca diferenciação é a Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM) utilizada pelo ME para definir alíquotas tarifárias para o comércio exterior de mercadorias em geral e para gerar indicadores de balança comercial pela Secretaria de Comércio Exterior (Secex). Por não haver necessidade de maior especificidade nos termos, a NCM mantém normalmente um padrão mais genérico, sem maior aprofundamento em relação à natureza ou às características técnicas dos DMs (Brasil, 2020c).

**Nomenclaturas e códigos – Anvisa**

Para o registro sanitário e rastreabilidade pós-mercado, a Anvisa adota um padrão de nomenclaturas internacional denominado GMDN (*Global Medical Device Nomenclature*). Os termos da GMDN, também chamados pela Anvisa por “nomes técnicos”, vêm sendo associados a uma codificação chamada UDI (*Unique Device Identification*), que, a partir de um código de barras (que representa um conjunto de caracteres numéricos ou alfanuméricos), permite identificar a marca, o modelo, a versão e o lote de fabricação do dispositivo. A utilização do código UDI foi definida no âmbito do IMDRF (*International Medical Devices Regulators Forum*) para estabelecer um padrão internacional de rastreabilidade, permitindo



Fonte: Elaboração própria.

**Figura 1.** Classificação de DMs entre OPME e materiais permanentes (Brasil, 2017a; 2017b)

uma tecnovigilância mais precisa e o intercâmbio de alertas sobre efeitos adversos entre as agências do IMDRF (Brasil, 2018d). O IMDRF é um fórum internacional que congrega as principais agências reguladoras de DMs no mundo, sendo a Anvisa um de seus membros (IMDRF, 2020).

### **Nomenclaturas e códigos – ANS**

Na ANS, a quantidade de termos e códigos em relação à base da Anvisa se multiplica de forma expressiva devido à necessidade de atender aos padrões da Terminologia Única da Saúde Suplementar (TUSS). A TUSS é uma iniciativa para padronizar termos para a troca de informações da população usuária de planos e seguros de saúde privados. A tabela adotada pela ANS para as informações relacionadas aos DMs é a Tabela de Materiais e OPME, também chamada Tabela 19 ou simplesmente TUSS-Materiais, que apresenta os produtos registrados na Anvisa em todas as suas configurações possíveis. A tabela TUSS-Materiais disponibilizada pela ANS em julho de 2019 possuía mais de 800.000 termos, representando as diversas formas de apresentação dos DMs no mercado brasileiro (Brasil, 2020a). Essa multiplicação de termos ocorre pela possibilidade de registrar os DMs em “família” na Anvisa (Brasil, 2001b), podendo um único termo/código registrado ter uma ampla variação de especificações e características contempladas. Essa variedade de especificações é listada individualmente na TUSS-Materiais, apresentando cada possibilidade de configuração do produto. O dispositivo *stent* coronário, por exemplo, possui apenas dois termos técnicos para registro na Anvisa, que se desmembram em mais de 5.400 variações de *stents* coronários na TUSS-Materiais (Brasil, 2020a).

### **Nomenclaturas e códigos – MS**

O MS é o órgão federal que possui mais bases de nomenclaturas e códigos de DMs para distintas finalidades. Além do Sigtap e do Sigem, que estão mais diretamente ligados ao registro de informações de reembolso e financiamento no SUS, existem ainda no âmbito do MS os seguintes sistemas:

- SCNES – Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde, que apresenta um relatório quantitativo de uma relação de equipamentos disponibilizados nos serviços de saúde do país;
- Somasus – Sistema de Apoio à Elaboração de Projetos de Investimentos em Saúde, que auxilia a elaboração de projetos para investimentos em construções, reformas e equipamentos para estabelecimentos de saúde;
- CATMAT – Catálogo de Materiais, utilizado para catalogar os materiais a serem comprados pela administração pública federal; e
- BPS – Banco de Preços em Saúde, que é um repositório para cadastramento e consulta de preços praticados em aquisições de produtos para saúde.

Com exceção do CATMAT e do BPS, que utilizam a mesma base, todos os demais sistemas do MS não possuem uma correlação sistematizada entre seus códigos e nomenclaturas, gerando divergências de terminologias.

### **Fluxo de incorporação de DMs no Brasil**

O fluxo de incorporação dos DMs no Brasil ocorre em até quatro etapas, sendo três delas consideradas macroprocessos de impacto nacional e um processo local que corresponde ao efetivo acesso da tecnologia à população (Figura 2).

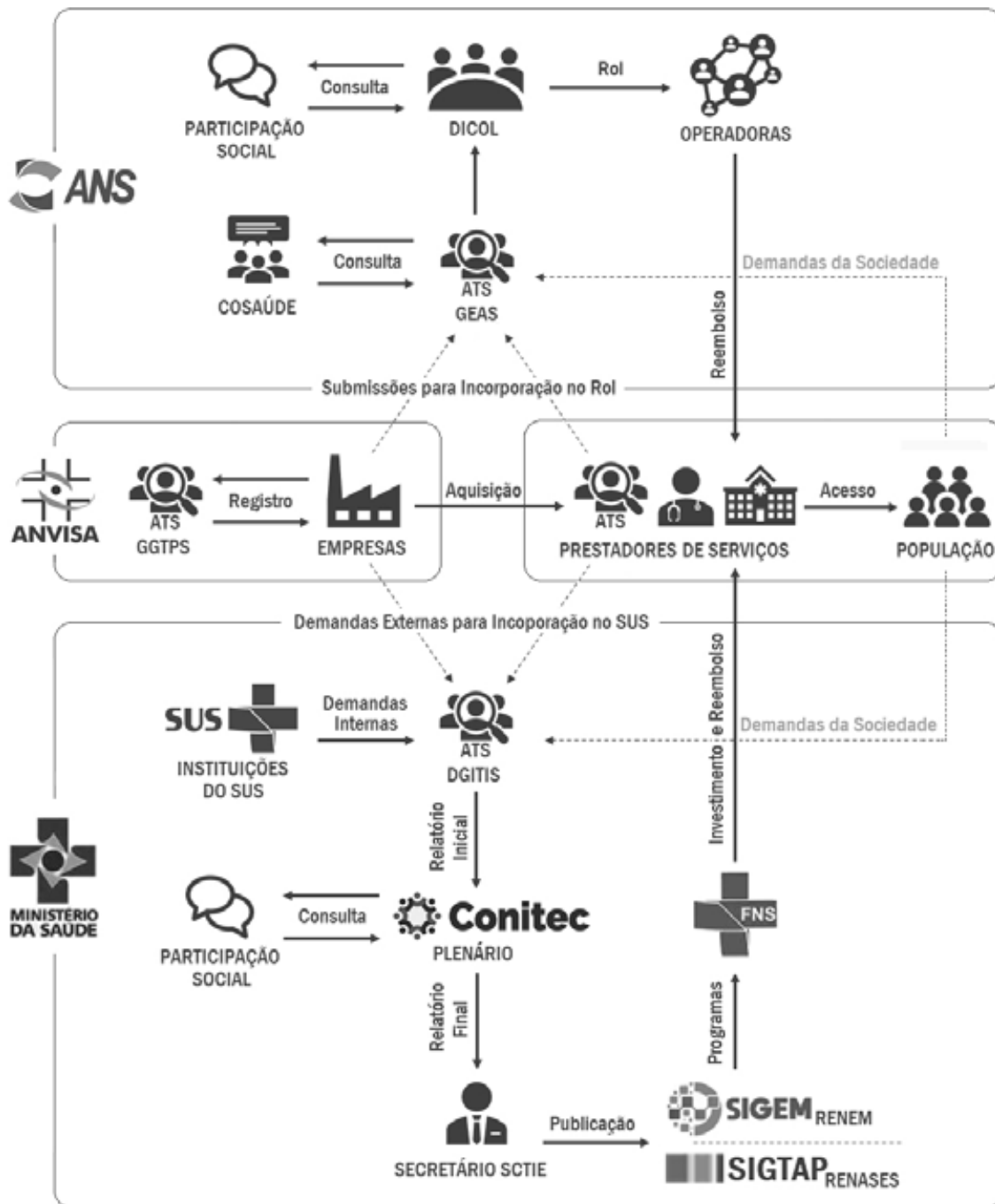
**Quadro 5.** Bases de nomenclaturas e códigos em DMs no Brasil

Órgão	Base/Sistema	Dimensão – Finalidade	Nível de Especificidade
ME	NCM	Tributação – Comércio exterior	Baixa*
Anvisa	GMDN	Regulação – Registro sanitário	Baixa
	UDI	Rastreabilidade – Vigilância pós-mercado	Alta
ANS	TUSS Materiais	Reembolso no SSS – Especificações	Alta
MS	SCNES	Acesso – Oferta de equipamentos	Baixa
	Somasus	Apoio – Projetos de investimentos	Médiat†
	Sigtap	Reembolso no SUS – Preços e indicações	Baixa
	Sigem	Financiamento no SUS – Preços e especificações	Alta
	CATMAT/BPS	Catálogo para compras – Preços praticados	Alta

Fonte: Elaboração própria.

ME: Ministério da Economia; NCM: Nomenclatura Comum do Mercosul; GMDN: *Global Medical Device Nomenclature*; UDI: *Unique Device Identification*; TUSS: Terminologia Única da Saúde Suplementar; SSS: Setor da Saúde Suplementar; MS: Ministério da Saúde; SCNES: Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde; Somasus: Sistema de Apoio à Elaboração de Projetos de Investimentos em Saúde; Sigtap: Sistema de Gestão da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS; Sigem: Sistema de Gestão de Equipamentos e Materiais Permanentes para o SUS; CATMAT: Catálogo de Materiais; BPS: Banco de Preços em Saúde.

Notas: \* A NCM é em geral bastante genérica, podendo eventualmente apresentar características específicas de certos DMs, causando problemas para o enquadramento de produtos similares; † O Somasus indica como um equipamento deve ser especificado, apontando genericamente quais características são mais relevantes, mas sem defini-las de forma objetiva normalmente.



Fonte: Elaboração própria.

**Figura 2.** Fluxograma das etapas de incorporação de DMs no Brasil

### **Incorporação no mercado pela Anvisa**

O primeiro macroprocesso nacional ocorre quando uma empresa solicita à Anvisa o registro sanitário para comercializar o produto no mercado brasileiro. Essa primeira etapa pode ser considerada a incorporação mercadológica do DM no Brasil na qual a ATS é realizada pela Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde (GGTPS) no sentido de avaliar evidências de eficácia e segurança do dispositivo, mas sem qualquer apreciação do ponto de vista econômico, exceto a coleta de

informações nos moldes da RDC nº 185/2006 (Brasil, 2006a) ou da futura RDC que a substituirá. O prazo legal para que a Anvisa emita um pronunciamento sobre a solicitação é de 90 dias (Brasil, 2016c). Caso existam exigências técnicas a serem atendidas, a empresa tem um prazo de 120 dias para cumpri-las e, após o atendimento das exigências, a Anvisa tem um novo prazo de 90 dias para emitir um novo posicionamento. Essa sequência poderá se repetir até que todas as exigências técnicas sejam sanadas e o registro, então, possa ser deferido.

### ***Incorporação na saúde suplementar pela ANS***

A incorporação dos DMs e suas respectivas Diretrizes de Utilização (DUT) no SSS correspondem a outro macroprocesso nacional. A lista oficial de tecnologias incorporadas no SSS é denominada pela ANS como “Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde” obrigatórios para os planos de saúde privados (Brasil, 2018b). O processo de atualização ocorre normalmente a cada dois anos a partir da publicação de uma Resolução Normativa (RN) com as regras e um cronograma definidos pela ANS. Incorporações excepcionais fora do calendário previsto também podem ocorrer em caráter excepcional, desde que justificáveis. A partir da RN nº 439/2018, a submissão de propostas para atualização do rol passou a ser permitida para qualquer pessoa física ou jurídica. Anteriormente, a Nota Técnica nº 196/2017 para atualização do Rol 2018 estabelecia que os pedidos de incorporação seriam realizados primeiramente por membros do Comitê Permanente de Regulação de Atenção à Saúde (Cosaúde), criado pela Instrução Normativa nº 44/2014 para assessorar a ANS na atualização do rol (Brasil, 2014); depois por profissionais de saúde não médicos, não dentistas e não membros efetivos do Comitê; e, por fim, pelos membros de um grupo de trabalho em genética (Brasil, 2017a). A solicitação para incorporação de um dispositivo no rol consiste na submissão de um dossiê com foco no procedimento que envolve o seu uso. O dossiê deve estar pautado nas diretrizes de ATS estabelecidas no país (diretrizes do MS) tanto em relação à síntese de evidências científicas como também em relação aos estudos econômicos. A responsabilidade das análises de ATS dos dossiês é da Gerência de Assistência à Saúde (GEAS), que conta, para essa tarefa, com o apoio de Núcleos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (NATS) da Rede Brasileira de ATS (Rebrats). Antes da decisão final, as tecnologias preliminarmente aprovadas ou recusadas pela Diretoria Colegiada da ANS (Dicol) são submetidas à participação da sociedade mediante uma consulta pública. Após as contribuições da sociedade, a Dicol emite sua decisão final, definindo em uma Nota Técnica quais tecnologias irão compor o novo rol de cobertura obrigatória para que operadoras de planos de saúde passem a reembolsar os prestadores de serviço (Brasil, 2018b).

### ***Incorporação no SUS pelo MS***

As incorporações tecnológicas no SUS e a elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são atribuições do MS, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), e consistem em mais um macroprocesso nacional (Brasil, 2011b). As submissões de demandas para a Conitec podem ocorrer a qualquer tempo e os prazos estabelecidos são de 180 dias (prorrogáveis por mais 90) para a tomada de decisão e outros 180 dias, no caso de aprovação, para o acesso à população. O processo de incorporação no SUS possibilita tanto demandas de origem externa, submetidas por pessoas físicas

ou jurídicas, como também demandas internas, submetidas pelo próprio MS, Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde ou por qualquer outra instituição vinculada ao SUS. A partir da apresentação de um dossiê com evidências científicas e estudos econômicos preparados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da Conitec, exercida pelo Departamento de Gestão, Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), fica responsável pela preparação de um relatório inicial de recomendação que será submetido à apreciação do plenário da Conitec. Para a elaboração desse relatório, o DGITIS conta com uma equipe interna de analistas e o apoio dos NATS da Rebrats. A decisão inicial do plenário é disponibilizada para consulta pública para a participação da sociedade e da comunidade científica que, por meio de dois canais distintos, podem enviar suas contribuições. Todas as contribuições recebidas são compiladas e submetidas novamente para a deliberação final do plenário, cuja decisão é reportada no relatório final de recomendação. De posse desse relatório, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos do MS decide se a tecnologia será incorporada no SUS (Brasil, 2011d). Os DMs aprovados para incorporação passam a fazer parte, dependendo de sua natureza, da Renases ou da Renem, onde terão suas respectivas indicações de uso e valores informados nos sistemas Sigtap ou Sigem. Uma vez incorporados nesses sistemas, os DMs passam a ser oficialmente reembolsáveis ou financiáveis por programas específicos do Fundo Nacional de Saúde (FNS). As OPMEs listadas como procedimentos no Sigtap são financiadas pelo MS geralmente pela transferência de recursos federais em conta própria e de forma automática aos estados, Distrito Federal e municípios para custeio do bloco de ações e serviços públicos de saúde. Os prestadores de serviços, sejam eles pertencentes à rede pública própria ou contratados pelas secretarias de saúde, faturam as OPMEs dispensadas em modalidade ambulatorial ou utilizadas em procedimentos cirúrgicos, mediante a emissão de instrumentos de registro conhecidos como Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade (Apac) e Autorização de Internação Hospitalar (AIH) (Brasil, 2008; 2012). Os equipamentos do Sigem são adquiridos, em sua maior parte, de forma descentralizada por instituições de saúde vinculadas ao SUS, utilizando recursos não reembolsáveis repassados pelo FNS após a aprovação de projetos de investimentos.

Embora não recorrente, existe também a possibilidade da realização de aquisições centralizadas pelo MS, que destina posteriormente as OPMEs e equipamentos diretamente aos prestadores de serviço dos estados, Distrito Federal e municípios. Esse modelo de compra ocorre com mais frequência em aquisições de maior volume e maior valor agregado para itens com especificações mais facilmente padronizáveis que atendam todo o país. Exemplos desse tipo de aquisição são os equipamentos e veículos para o Samu (Serviço de Atendimento Móvel de Urgência), ventiladores pulmonares

para o enfrentamento da COVID-19 e os Aceleradores Lineares do Plano de Expansão da Radioterapia no SUS (Brasil, 2020d).

Até o ano de 2019, a incorporação de alguns equipamentos e materiais permanentes poderia ser solicitada diretamente por prestadores de serviços do SUS ao FNS por meio de um formulário eletrônico (FormSUS). Essa possibilidade era prevista para equipamentos cujo procedimento e o valor de reembolso associado ao seu uso já existisse no Sigtap (Brasil, 2019c) ou equipamentos em que procedimentos específicos e valores de reembolso não fossem aplicáveis (por ex.: camas hospitalares, focos cirúrgicos, autoclaves etc.). Essa possibilidade estava estabelecida na cartilha do FNS para apresentação de propostas de investimentos até 2019, entretanto tal possibilidade foi suprimida da cartilha 2020 sem menção ou orientação da atual forma para se fazer esse tipo de solicitação (Brasil, 2020e).

### **Incorporação local pelos serviços e acesso à população**

A partir do registro emitido pela Anvisa, o produto já passa a estar disponível no mercado nacional, sendo o acesso à população promovido por prestadores de serviços de saúde como hospitais e clínicas, ou, no caso de dispositivos de menor complexidade e risco, pelo comércio varejista como lojas especializadas e farmácias. No processo de incorporação local, para definir a melhor opção técnico-econômica entre as alternativas disponíveis no mercado, os prestadores de serviço devem realizar também uma ATS de nível *meso*, conduzida sob a perspectiva da organização (Souza, 2009). Ao contrário do que ocorre nos macroprocessos de incorporação para fins de reembolso da ANS e do MS, que normalmente tratam apenas do reembolso de DMs com preços proeminentes em relação ao valor do procedimento associado, a ATS realizada pelos serviços de saúde pode ser realizada em uma gama maior de DMs para promoção de maior eficiência e sustentabilidade da instituição.

O acesso dos pacientes logo após a aprovação da Anvisa fica, num primeiro momento, restrito geralmente à população em condições de cobrir os custos de aquisição de forma particular (*out-of-pocket*). Poucas são as operadoras que autorizam procedimentos envolvendo o uso de DMs (principalmente de alto custo) não previstos no rol de cobertura obrigatória. Quando incorporado ao rol da ANS, o acesso é ampliado para as pessoas que possuem cobertura de planos de saúde privados, mas ainda assim restrito a aproximadamente 22% da população brasileira (Brasil, 2020b). O acesso universal a 100% da população só é garantido efetivamente quando o MS decide pela incorporação dos DMs no SUS, tornando-os reembolsáveis para os prestadores de serviço da rede.

## **Discussão**

Diferentemente do que ocorre com os medicamentos que são classificados sob um mesmo termo genérico desde que apresentem a mesma composição e princípio ativo não

importando a marca, os DMs, mesmo quando identificados sob uma mesma nomenclatura, podem ter uma série de características distintas entre eles, como detalhes construtivos, *softwares* ou *firmwares* embarcados que podem representar dificuldades para os processos de avaliação. A definição de comparadores apropriados e desfechos que orientam a busca por evidências, assim como os levantamentos de preços, procedimentos associados e eventuais efeitos adversos para subsidiar análises econômicas podem ser importantes fatores de confusão que devem ser observados atentamente. Esses aspectos se agravam com as assimetrias de informação causadas pela ausência de harmonização e detalhamento das bases de nomenclaturas utilizadas no país que podem comprometer criticamente a condução de uma ATS e a tomada de decisão. A harmonização das diversas bases existentes, estabelecendo uma correlação mínima entre elas e uma maior especificidade de cada termo, é, sem dúvida, uma necessidade premente (Brasil, 2015c).

Além do problema das nomenclaturas, os sistemas de informação que as utilizam também possuem deficiências de conteúdo e de integração que podem gerar impactos significativos e, por isso, também necessitam serem equalizadas. Um caso característico dessa falta de integração é o do equipamento CPAP (*continuous positive airway pressure*), que representa uma significativa demanda em judicializações (Moraes, 2016). Isso ocorre porque o CPAP não está incorporado no Sigtap para fornecimento direto a pacientes com apneia obstrutiva do sono, entretanto o fato de ser um equipamento financiável pelo Sigem, inclusive para atenção domiciliar (Brasil, 2015a), poderia representar uma sensível diminuição dessas demandas judiciais contra estados e municípios, uma vez que Secretarias Municipais e Estaduais de Saúde poderiam solicitar tais equipamentos por meio de propostas de projetos para financiamento submetidas ao FNS. A falta de interoperabilidade entre os sistemas também acarreta dificuldades em análises das especificações (permitidas e não permitidas) de equipamentos no Sigem, já que as características técnicas devem ser compatíveis com os procedimentos incorporados no Sigtap. Do mesmo modo, há possibilidade de haver uma defasagem entre os procedimentos incorporados no Sigtap e os equipamentos necessários para sua realização disponibilizados no Sigem. Como principais sistemas de informação em DMs do SUS, o Sigtap e o Sigem necessitam de atualizações e verificações constantes.

No que tange às avaliações e incorporações, o macroprocesso nacional da Anvisa poderia ter um papel fundamental como facilitador dos demais macroprocessos de definição de políticas de reembolso conduzidos pela ANS e MS. Por desconhecimento ou dificuldade em acessar determinadas informações, vários aspectos relevantes relacionados aos DMs acabam sendo negligenciados nos processos de ATS, que possuem resultados menos robustos do que poderiam ter (Drummond *et al.*, 2009). Em uma ATS envolvendo DMs,

existem particularidades (não aplicáveis a medicamentos) que devem ser consideradas por possuírem impacto direto tanto na efetividade como nos custos, como, por exemplo, a curva de aprendizagem (capacitações), manutenções, requisitos de infraestrutura e vida útil (Brasil, 2013b). Como o processo da Anvisa é o primeiro passo da incorporação dos DMs no país, várias dessas informações relevantes para as etapas seguintes poderiam ser colhidas já na petição do registro sanitário e disponibilizadas em sua base pública.

Para captar essas informações, a Anvisa poderia aplicar o mesmo método já utilizado no projeto piloto de *stents* coronários (Brasil, 2019a), onde foram coletados de forma estruturada os atributos e características técnicas relacionadas aos DMs. Esse método, que poderá ser adotado em substituição à atual RDC nº 185/2006, é uma alternativa para fornecer informações técnicas mais precisas, incluindo as indicações de uso de forma padronizada. Com isso, a base de dados de produtos para saúde da Anvisa poderia se transformar em uma poderosa ferramenta, promovendo soluções como:

- Identificação de particularidades que impactam nos custos e na efetividade dos DMs, como necessidades de treinamentos, manutenções e dispositivos periféricos essenciais para o correto funcionamento durante toda vida útil;
- Possibilidade de identificar soluções similares disponíveis no mercado (com a mesma indicação de uso) para mitigar demandas judiciais envolvendo DMs;
- Escolhas mais precisas de comparadores nas avaliações para incorporação;
- Geração eletrônica dos termos da TUSS-Materiais da ANS por meio da combinação automática dos atributos e variáveis técnicas.

Outro ganho possível, considerando uma maior cooperação da Anvisa com a Conitec, seria a possibilidade de acelerar a promoção do acesso dos DMs à população, antecipando o início das avaliações por meio do Monitoramento de Horizonte Tecnológico (MHT). O MHT realizado pela Conitec tem por finalidade detectar de forma precoce tecnologias novas ou emergentes que sejam promissoras para uma futura incorporação no sistema de saúde ou demonstrem algum tipo de ameaça potencial (Brasil, 2018e). A geração de informes e pareceres de MHT poderia ter como “gatilho” as petições de registro na Anvisa, nas quais a apresentação de estudos clínicos para a comprovação de eficácia e segurança é exigida. Como essa exigência está atrelada aos DMs com características inovadoras ou àqueles que possuem maior risco, pode-se presumir que esses DMs seriam os de maior potencial para um acompanhamento precoce. O compartilhamento desses estudos e de outras informações dos DMs ainda na etapa de registro da Anvisa poderia diminuir o lapso temporal existente entre o registro sanitário e o acesso. Um exemplo de como essa sinergia pode acelerar o acesso ocorreu em 2015 durante o processo de registro na Anvisa

e incorporação no SUS dos medicamentos para tratamento da hepatite C (sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir). Na ocasião, a Anvisa e a Conitec trabalharam de forma sincronizada, compartilhando estudos e informações necessárias para que as avaliações ocorressem simultaneamente. O resultado dessa parceria foi a incorporação no SUS em menos de 90 dias após o último desses três medicamentos ser registrado na Anvisa. O registro do sofosbuvir na Anvisa foi publicado em 30/03/2015, e a Portaria de incorporação no SUS foi publicada no dia 22/06/2015 (Brasil, 2015b). Ações desse tipo podem promover mais rapidamente acesso a tecnologias por grande parte da população.

Ainda sobre promover maior rapidez no acesso, embora a ANS venha obtendo avanços significativos em seus processos para a incorporação de tecnologias no SSS, há de se considerar outros avanços no atual formato de atualização do rol. O método corrente, baseado em ciclos que preveem novas incorporações somente a cada dois anos, pode representar uma defasagem tecnológica significativa para os usuários do SSS, pelo fato de o ciclo de vida da inovação de muitos DMs ser inferior a esse período (Brasil, 2015c). Outro fator crítico em se trabalhar com um cronograma predefinido para o ciclo de atualização do rol é que o tempo estabelecido para a avaliação dos dossiês é limitado independentemente da quantidade de tecnologias submetidas, o que pode comprometer a qualidade das análises técnicas e, conseqüentemente, as tomadas de decisão. Traçando um paralelo e observando-se o modelo adotado pela Conitec, que estipula basicamente um prazo para a tomada de decisão a partir da submissão (180 + 90 dias) e outro prazo para promover o acesso (até 180 dias), parece ser esse um modelo mais adequado na distribuição das demandas ao longo do tempo. Além dos prazos, outro ponto a se considerar é que o recurso orçamentário para financiar as novas incorporações no SUS é estabelecido pela Lei Orçamentária Anual (LOA), votada e aprovada pelo Congresso Nacional no exercício anterior, ou seja, o MS como principal fonte pagadora do SUS deve rever seu planejamento orçamentário cada vez que uma nova tecnologia é incorporada a fim de garantir seu acesso dentro do prazo limite de 180 dias. Portanto, se o SUS, com seu orçamento escasso e predefinido, deve ser capaz de prover futuras tecnologias em até 180 dias à população, uma mudança no atual processo da ANS, com prazos estabelecidos para a tomada de decisão e promoção do acesso a partir da data das submissões (que poderiam ocorrer a qualquer tempo), parece ser um modelo razoável para acelerar o acesso sem prejuízo da previsibilidade necessária para as operadoras.

Outra oportunidade de avanço mais ousada é originada pelo fato de os processos de ATS para incorporação e reembolso do MS e da ANS utilizarem as mesmas diretrizes metodológicas e as mesmas bases de evidências científicas da literatura. É de se esperar que, ao se utilizarem as mesmas evidências, boa parte dos relatórios de recomendação ou

pareceres técnico-científicos sobre determinada tecnologia sejam semelhantes em termos de conteúdo e conclusão. Exceções podem ocorrer pela escolha do comparador, que eventualmente pode ser distinto no SUS e no rol da ANS, mas, dada a provável similaridade de resultados na maioria dos casos, é possível projetar uma avaliação única quanto às evidências científicas, deixando apenas as análises econômicas a serem realizadas de forma independente dentro de cada perspectiva. A centralização da ATS num único órgão, ao menos em suas etapas iniciais, pode trazer maior celeridade e eficiência ao processo de incorporação tecnológica e seria também uma vantagem para os próprios demandantes, que poderiam elaborar um único dossiê, apresentando apenas as avaliações econômicas em separado conforme as perspectivas do SUS e do SSS. Essa ação coordenada poderia proporcionar maior eficiência nos processos, maior rapidez no acesso das tecnologias à população e a salutar separação entre o órgão que avalia daqueles que tomam as decisões. Essa futura estrutura poderia ter ainda uma coordenação ou gerência específica para a análise e preparação de avaliações envolvendo DMs.

É importante salientar que as possibilidades de avanços aqui mencionadas são de caráter sugestivo e que qualquer eventual mudança em processos ou marcos legais deve ser precedida evidentemente de análises de impacto mais aprofundadas sobre as possíveis consequências, positivas e negativas.

## Conclusões

A ATS, no Brasil, pode ser considerada uma política de Estado (Santana & Catanheide, 2015), uma vez que está estabelecido, em Lei Federal e em Resolução Normativa, que toda tomada de decisão nas incorporações tecnológicas no SUS e no SSS deve obrigatoriamente ser pautada por evidências científicas e estudos econômicos que observem os princípios e melhores práticas da ATS e da Saúde Baseada em Evidências para o equilíbrio e a sustentabilidade do setor (Brasil, 2011b; 2018b).

Parte dos processos e regras nas incorporações é aplicável para qualquer tipo de tecnologia, entretanto existem várias particularidades e legislações específicas para a área de DMs que devem ser observadas, com atenção no sentido de conduzir as avaliações da forma mais completa possível, reduzindo ao máximo as incertezas.

A partir deste mapeamento não exaustivo dos marcos legais que estruturam e permeiam as incorporações de DMs no Brasil, foi possível detectar algumas fragilidades, assim como oportunidades de melhorias que podem tornar o acesso a essas tecnologias para a população um processo mais robusto, mais rápido e mais eficiente.

## Agradecimentos

Aos amigos e amigas: Ávila Teixeira Vidal (ANS), Eduardo David Gomes de Sousa (MS), Fotini Santos Toscas (MS),

José Alberto Ferreira Filho (Unifei) e Priscilla Consiglieri de Rezende Martins (Anvisa), pelas contribuições que enriqueceram e tornaram o conteúdo deste trabalho mais completo e mais preciso; e a Carlos Eduardo Ferraz Basílio, pela colaboração na arte das ilustrações.

## Referências bibliográficas

- Brasil. ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Instrução Normativa nº 44, de 13 de fevereiro de 2014. Cria o COSAÚDE – Comitê Permanente de Regulação de Atenção à Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar; 2014.
- Brasil. ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Nota Técnica nº 196, de 2 de outubro de 2017. Dispõe sobre processo de revisão do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, atualmente garantido pela Resolução Normativa nº 387/2015, com vistas à publicação de lista atualizada das coberturas mínimas obrigatórias a serem asseguradas pelos planos de saúde com vigência a partir de 2018. Rio de Janeiro, RJ; 2017a.
- Brasil. ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Novo Padrão TISS – Tabela 19 – Materiais e OPME [homepage]. Rio de Janeiro, RJ; 2020a. Available from: <http://ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-da-operadora/avisos-para-operadoras/5100-nova-versao-do-padrao-tiss-julho-2019>. Accessed on: May 30, 2020.
- Brasil. ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Parecer Técnico nº 34/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018. Cobertura: Órteses, Próteses e Materiais Especiais – OPME. Rio de Janeiro, RJ; 2018a.
- Brasil. ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Resolução Normativa nº 439, de 3 de dezembro de 2018. Dispõe sobre processo de atualização periódica do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar. Rio de Janeiro, RJ; 2018b.
- Brasil. ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Saúde suplementar fecha 2019 com 47 milhões de beneficiários de planos de saúde [homepage]. Rio de Janeiro, RJ; 2020b. Available from: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/numeros-do-setor/5348-saude-suplementar-fecha-2019-com-47-milhoes-de-beneficiarios-de-planos-de-saude>. Accessed on: May 30, 2020.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Exercício de mensuração da carga administrativa da RDC nº 185/2006: um estudo-piloto. Publicado em 22 de novembro de 2018. Brasília, DF; 2018c.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota Técnica nº 004/2016/GGTPS/DIREG/ANVISA, de 08 de dezembro de 2016. Requisitos para determinar a necessidade de ensaios clínicos e diretrizes de apresentação de dados relativos à segurança e eficácia para fins de registro e cadastro de produtos para a saúde na Gerência-Geral de Tecnologia de Produtos para Saúde. Brasília, DF; 2016a.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 27, de 21 de junho de 2011. Dispõe sobre os procedimentos para certificação compulsória dos equipamentos sob regime de Vigilância Sanitária. Brasília, DF; 2011a.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 56, de 06 de abril de 2001. Estabelece requisitos essenciais de segurança e eficácia aplicáveis aos produtos para saúde e determina que os possíveis riscos associados a tecnologia devem ser aceitáveis em relação ao benefício proporcionado pelo uso do produto. Brasília, DF; 2001a.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 185, de 13 de outubro de 2006. No ato do protocolo de petição de Registro ou de Revalidação do Registro de Produtos para a Saúde, a empresa deverá protocolizar Relatório de Informações Econômicas. Brasília, DF; 2006a.

- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 185, de 22 de outubro de 2001. Atualiza os procedimentos para registro de produtos “correlatos” de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, e a Portaria Conjunta SVS/SAS nº 1, de 23 de janeiro de 1996. Diário Oficial da União 06/11/2001. Brasília, DF; 2001b.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 232, de 20 de junho de 2018. Dispõe sobre a obrigatoriedade de inclusão de código de barras linear ou bidimensional em etiquetas de rastreabilidade de stents para artérias coronárias, stents farmacológicos para artérias coronárias, e implantes para artroplastia de quadril e de joelho. Diário Oficial da União nº 120, de 25 de junho de 2018. Brasília, DF; 2018d.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório da Experiência Piloto para Definição de Atributos dos Stents para Artérias Coronárias – Desdobramento da Análise de Impacto Regulatório da revisão da RDC nº 185/2006. Publicado em 21 de fevereiro de 2019. Brasília, DF; 2019a.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Relatório Preliminar de Análise de Impacto Regulatório sobre Monitoramento Econômico de Produtos para Saúde no Brasil. Publicado em agosto de 2019. Brasília, DF; 2019b.
- Brasil. Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução Específica nº 3385/2006, de 13 de outubro de 2006. Estabelece a lista de produtos para saúde cujo relatório de informações econômicas deve ser encaminhado quando do protocolo de Registro ou de Revalidação de Registro. Brasília, DF; 2006b.
- Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial União nº 81, seção 1:1; 2011b.
- Brasil. Ministério da Economia. Receita Federal. Siscomex. Nomenclatura Comum do Mercosul [homepage]. Brasília, DF; 2020c. Available from: <https://portalunico.siscomex.gov.br/classif/#/sumario?perfil=publico>. Accessed on: May 30, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Ciência e Tecnologia e Complexo Industrial. Plano de Expansão da Radioterapia no SUS. [homepage]. Brasília, DF; 2020d. Available from: <https://www.saude.gov.br/ciencia-e-tecnologia-e-complexo-industrial/complexo-industrial/plano-de-expansao-da-radioterapia-no-sus>. Accessed on: June 9, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde para o SUS. Ficha Técnica CPAP. Brasília, DF; 2015a. Available from: <http://conitec.gov.br/images/FichasTecnicas/CPAP.pdf>. Accessed on: June 7, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 164 – Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções. Brasília, DF; 2015b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Fundo Nacional de Saúde. Cartilha para Apresentação de Propostas ao Ministério da Saúde 2020. Brasília, DF; 2020e. Available from: <https://portalfns.saude.gov.br/ultimas-noticias/2498-cartilha-para-apresentacao-de-propostas-ao-ministerio-da-saude-2020>. Accessed on: May 29, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Monitoramento do horizonte tecnológico no Brasil: avanços e desafios. Ministério da Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz. Brasília, DF; 2018e.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 2.848, de 06 de novembro de 2007. Publica a tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS. Brasília, DF; 2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria GM nº 3.134, de 17 de dezembro de 2013. Cria a Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS (Renem) no âmbito do Ministério da Saúde. Brasília, DF; 2013a.
- Brasil. Ministério da Saúde. Relatório Final do Grupo de Trabalho Interinstitucional sobre órteses, próteses e materiais especiais (GTI OPME), instituído pela Portaria Interministerial nº 38, de 8 de janeiro de 2015; Brasília, DF; 2015c.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de boas práticas de gestão das Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPME). Brasília, DF; 2016b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 663, de 14 de novembro de 2008. Define o instrumento de registro dos procedimentos que integram o elenco de procedimentos da Política Nacional de Procedimentos Cirúrgicos Eletivos de Média Complexidade. Brasília, DF; 2008.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.340, de 29 de junho 2012. Define a estratégia de aumento do acesso aos Procedimentos Cirúrgicos Eletivos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Brasília, DF; 2012.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais. Brasília, DF; 2013b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Fundo Nacional de Saúde. Cartilha de apresentação de propostas ao Ministério da Saúde 2019. Brasília, DF; 2019c. Available from: <http://www.fns2.saude.gov.br/documentos/cartilha.pdf>. Accessed on: June 25, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPME do SUS (Sigtap) [homepage]. Brasília, DF; 2019d. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Accessed on: Dec 29, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS (Sigem) [homepage]. Brasília, DF; 2017b. Available from: <http://portalfns.saude.gov.br/sigem>. Accessed on: Dec 29, 2017.
- Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Institui a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde – Renases. Brasília, DF; 2011c.
- Brasil. Presidência da República. Casa Civil. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. Diário Oficial União nº 81, seção 1:1, 2011d.
- Brasil. Presidência da República. Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. Diário Oficial da União de 29 de dezembro de 2016, p. 4. Brasília, DF; 2016c.
- Drummond M, Griffin A, Tarricone R. Economic Evaluation for Devices and Drugs – Same or Different? Value Health. 2009;12:402-6.
- IMDRF – International Medical Devices Regulators Forum [homepage]. Available from: <http://www.imdrf.org/about/about.asp>. Accessed on: May 25, 2020.
- Moraes D. Perfil da Judicialização de Dispositivos Fisioterapêuticos e seu Custo Direto no Município do Rio de Janeiro. Instituto Nacional de Cardiologia. Coordenação de Ensino e Pesquisa. Rio de Janeiro, RJ: INC; 2016.

Santana RS, Catanheide ID. Relação Nacional de Medicamentos: uma construção permanente. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz. Cad Saúde Pública. 2015;31(3). Available from: <https://scielosp.org/article/csp/2015.v31n3/647-647/pt/>. Accessed on: July 12, 2020.

Souza L. O SUS necessário e o SUS possível: estratégias de gestão. Uma reflexão a partir de uma experiência concreta. Ciênc Saúde Coletiva. 2009;14(3).

WHO – World Health Organization. Clinical Evidence for Medical Devices: Regulatory Processes Focusing on Europe and the United States of America. Geneva: WHO; 2010.

WHO – World Health Organization. Development of Medical Device Policies. WHO Medical Device Technical Series. Geneva: WHO; 2011.

# Cost of chronic red blood cell transfusion in the Brazilian private healthcare sector from a payer perspective

*Custo de transfusão crônica de concentrado de hemácias na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro*

Frederico José Bighetti Magro<sup>1</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>2</sup>, Leo Sekine<sup>3</sup>, André Fiorin Marinato<sup>4</sup>, Samir Kanaan Nabhan<sup>5</sup>, Stephen Doral Stefani<sup>6</sup>, José Francisco Comenalli Marques Junior<sup>7</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p226-30

## Keywords

erythrocytes, blood transfusion

## ABSTRACT

**Objective:** In the private healthcare sector in Brazil, the dearth of information regarding transfusion cost may compromise the management of conditions requiring long-term transfusion. Therefore, the present study aimed to estimate the cost of chronic red blood cell (RBC) transfusion in this context. **Methods:** A payer perspective was chosen for the analysis. A survey performed by an expert advisory board gathered information on the amounts reimbursed by health plans to blood centers per outpatient transfusion of a single RBC bag in multitransfused patients. Survey results were contrasted to RBC transfusion cost calculated using Brazilian Hierarchical Classification of Medical Procedures (CBHPM) parameters from 2018 and 2010, the latter suggested by the advisory board as more accurately reflecting market prices. **Results:** Six blood centers in the South and Southeast of Brazil were surveyed. The median amount reimbursed per RBC unit was R\$ 1,066.44 (interquartile range: R\$ 665.00-1,252.00). The mean amount reimbursed was R\$ 959.54 ± R\$ 337.14 (minimum: R\$ 295.00 – maximum: R\$ 1,980.00). Using 2018 CBHPM parameters, the cost of transfusing one RBC unit was calculated as R\$ 1,905.18. Using 2010 CBHPM parameters, the cost was R\$ 1,119.69 per RBC unit. **Conclusions:** Analyses using 2018 CBHPM parameters may lead to overestimation of transfusion cost. The best estimate for outpatient transfusion of one RBC bag in the private health care sector in Brazil lies between the observed reimbursed values and 2010 CBHPM cost. The present results provide valuable information for future cost-effectiveness analyses focusing on disorders whose treatment involves routine RBC transfusion.

## Palavras-chave:

eritrócitos, transfusão de sangue

## RESUMO

**Objetivo:** A carência de informações sobre custo de transfusão sanguínea na saúde suplementar brasileira pode comprometer análises econômicas e eventuais decisões relacionadas a esse procedimento no longo prazo. O objetivo deste estudo foi estimar o custo de transfusão crônica de con-

Received on: 11/08/2020. Approved for publication on: 11/16/2020.

1. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brazil.
2. HTAnalyze Consulting, Porto Alegre, RS, Brazil.
3. Blood Transfusion Service, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil.
4. Flow Diagnósticos, Vitória, ES, Brazil.
5. Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil.
6. Hospital Mãe de Deus Cancer, Grupo Oncoclínicas, Porto Alegre, RS, Brazil.
7. Center of Cellular Hemotherapy in Medicine, Hospital Vera Cruz (CHCM/HHEMO), Campinas, SP, Brazil.

**Financial disclosure:** This research was sponsored by Celgene Brasil Produtos Farmacêuticos Ltda.

**Declarations of interest:** None.

**Contributions:** Conception and design: Frederico José Bighetti Magro, Rodrigo Antonini Ribeiro. Analysis and interpretation: Frederico José Bighetti Magro, Rodrigo Antonini Ribeiro. Data collection: Leo Sekine, André Fiorin Marinato, Samir Kanaan Nabhan, Stephen Doral Stefani, José Francisco Comenalli Marques Junior. Writing the article: Frederico José Bighetti Magro. Critical revision of the article: Rodrigo Antonini Ribeiro. Final approval of the article: José Francisco Comenalli Marques Junior

**Statistical analysis:** Rodrigo Antonini Ribeiro. Overall responsibility: Frederico José Bighetti Magro. All authors have read and approved the final version of the article.

**Precis:** Chronic red blood cell transfusion cost was estimated in Brazil using reimbursement information from private health plans and Brazilian Hierarchical Classification of Medical Procedures parameters.

**Corresponding author:** Frederico José Bighetti Magro. Rua Verbo Divino, 1.711 São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04719-002. Telephone: +55 (11) 99270-0655. E-mail: frederico.magro@bms.com

centrado de hemácias (CH) nesse contexto. **Métodos:** Foi escolhida a perspectiva do pagador. Uma pesquisa foi realizada com especialistas para levantamento de valores reembolsados para transfusão de uma bolsa de CH em pacientes politransfundidos. Os resultados da pesquisa foram comparados ao custo de transfusão de CH calculado utilizando a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), edições de 2018 e 2010, sendo a edição mais antiga sugerida pelos especialistas como estando mais de acordo com a realidade de mercado. **Resultados:** Seis hemocentros localizados no Sul e Sudeste do Brasil foram incluídos. Os valores mediano e médio reembolsados aos hemocentros foram R\$ 1.066,44 (amplitude interquartil: R\$ 665,00-1.252,00) e R\$ 959,54 ± R\$ 337,14 (mínimo: R\$ 295,00 – máximo: R\$ 1.980,00), respectivamente. Com base nos parâmetros da CBHPM 2018 e 2010, os custos de transfusão calculados para uma bolsa de CH foram R\$ 1.905,18 e R\$ 1.119,69, respectivamente. **Conclusões:** Análises utilizando parâmetros da CBHPM 2018 podem superestimar os custos de transfusão de CH. Na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, a melhor estimativa de custo de transfusão por bolsa de CH está entre o valor reembolsado e o valor calculado utilizando a CBHPM 2010. O presente estudo apresenta informações importantes para futuras análises de custo-efetividade de patologias que envolvem tratamentos à base de politransfusão de CH.

## Introduction

Around the world, information regarding blood transfusion cost is often limited or inaccurate, in part because the estimation of such cost is not simple; micro-costing studies performed at hospitals or other facilities involve detailed data collection that requires considerable time. In addition, the results of such efforts are not necessarily generalizable, due to possible regional or institutional specificities that affect cost items (Stokes *et al.*, 2018).

Red blood cells (RBC) are the most frequently transfused blood product in the world (Garcia-Roa *et al.*, 2017), with an estimated 85 million units transfused every year. In Brazil, a country with a population of over 200 million, the National Health Surveillance Agency (Anvisa) estimates that 1,229,947 outpatient and inpatient RBC procedures were performed in 2015 in the overall healthcare system (Brasil, 2017). In 2017, the overall number of RBC units transfused in Brazil was estimated at 1,116,363 (Brasil, 2018a). However, because a centralized electronic database is still not available in the country to monitor blood transfusion operations, this information is likely to be underestimated.

There are only a few studies in the literature regarding transfusion cost in Brazil. Ubiali *et al.* (2008) have used the activity-based costing (ABC) method to estimate the mean cost of collecting whole blood units in a regional blood center within the public Unified Health System (SUS). In SUS, the amounts reimbursed for blood transfusion are defined by the Ministry of Health. The authors concluded that the actual mean cost of collecting blood units was 68.75% higher than the value paid by the Brazilian government at the time of the study (2008).

In the private sector (covering about 25% of the Brazilian population), a national price list for blood products (for example, comparable to the NHS Blood and Transplant price lists in the United Kingdom (NHS, 2018)) is not available. One previous study focusing on the treatment of myelodysplastic syndrome (MDS) in Brazil has estimated the cost of RBC transfusion at US\$ 164.00 per unit based on the Brazilian

Hierarchical Classification of Medical Procedures (CBHPM) (Clark & Faleiros, 2011), a standard designed by the Brazilian Medical Association and endorsed by the Federal Council of Medicine. The CBHPM classifies treatment and diagnostic pathways according to their complexity, and provides an estimate of operating cost in Brazilian Reals (R\$) to ensure that physicians are adequately compensated for the procedures. The fact that this earlier study does not inform the exchange rate and the exact CBHPM parameters considered in the calculation of RBC cost limits the applicability of the proposed estimate beyond its original context. Also, despite being acknowledged as a possible cost reference, the CBHPM is not officially adopted by the National Regulatory Agency for Private Health Insurance and Plans (ANS), and reimbursement values are still negotiated directly between health insurance/health care providers. Nevertheless, inaccurate information regarding transfusion cost may compromise the adequate management of conditions requiring long-term blood transfusion, such as sickle cell disease (Detterich *et al.*, 2015), thalassemia or MDS, which often involve transfusion dependence (Lal *et al.*, 2018; Leitch *et al.*, 2017).

Therefore, given the dearth of information, the present study aimed to estimate the cost of chronic RBC transfusion in the private healthcare sector in Brazil.

## Methods

In the present study, a payer perspective was chosen for the analysis, combining reimbursement information obtained from private health insurance providers and costing based on CBHPM categories. To address this perspective, an expert advisory board was established. The board included four hematologists with expertise in blood banking, all of whom are currently and actively involved in blood banking activities, in addition to one oncologist and two specialists in health technology assessment (a clinical epidemiologist and a pharmacist). The unit of analysis was the outpatient transfusion of a single RBC bag.

Initially, the board performed a survey (March 2019) to gather information on the amounts reimbursed by health insurance plans to blood centers per RBC unit. Following the survey, the CBHPM was reviewed to define the parameters to be considered in the costing of an equivalent RBC unit.

In the CBHPM, "RBC transfusion" is considered as a treatment pathway involving several procedures. To determine the cost of each procedure, the CBHPM relies on three parameters: operating cost of the procedure (pre-established); a fixed operating cost unit (UCO), which reflects equipment depreciation, maintenance, payroll, and other added expenses; and the technical complexity of the treatment/diagnostic pathway (considering the amount of time and training required of a physician to perform the task), with 14 complexity categories. The fractions for each complexity category are also pre-established. The contribution of each procedure to the overall complexity category assigned to the treatment is given as a fraction (0.1 to 1.0) of the amount attributed to the specific complexity category. Therefore, to calculate the cost of each procedure, the following formula is used: (operating cost of the procedure \* UCO) + fraction of complexity level. The sum of the costs obtained for each procedure corresponded to the CBHPM cost of transfusing one RBC unit to multi-transfused patients in an outpatient setting. Two CBHPM editions were used for RBC transfusion costing: the current 2018 list and the 2010 list. The latter was suggested by the advisory board as being closer to the actual values currently practiced for health care transactions. Regarding the complexity level, the CBHPM considers two categories for blood transfusion, reflecting less (1A) or more intensive (5A) physician involvement. As defined by the advisory board, level 1A was used for the calculation.

## Results

Six blood centers were surveyed, of which two were located in the South and four in the Southeast of Brazil. The median amount reimbursed per RBC unit for multi-transfused patients was R\$ 1,066.44 (interquartile range: R\$ 665.00–R\$ 1,252.00). The mean amount reimbursed was R\$ 959.54 ± SD 337.14 (minimum: R\$ 295.00 – maximum: R\$ 1,980.00). When different types of health plans were considered (Table 1), similar reimbursement amounts were observed for self-managed, group health, and insurance plans.

Using the 2018 CBHPM list, the following parameters were considered: UCO = R\$ 20.47 and 1A = R\$ 19.84; based on that, the cost of transfusing one RBC unit was R\$ 1,905.18. In turn, using the more conservative 2010 parameters, with UCO = R\$ 13.57 and A1 = R\$ 11.78, the result was R\$ 1,119.69 per RBC unit, which is fairly close to survey results. Thus, these findings suggest that the best estimate of RBC transfusion cost in the Brazilian private health care setting lies between R\$ 959.54 (survey) and R\$ 1,119.69 (2010 CBHPM). If multiple

**Table 1.** Mean amounts reimbursed to blood centers for outpatient red blood cell transfusion in Brazil according to type of health plan, 2019

Type of health plan provider (no.)	Mean reimbursed amount (R\$)	SD (R\$)
Self-managed (24)	1,066.44	266.74
Group health (10)	1,042.56	248.43
Insurance (6)	967.34	520.42
Other <sup>a</sup> (11)	646.60	267.61
Total (51)	959.54	337.14

<sup>a</sup>Includes cooperatives.

SD: standard deviation.

RBC units are transfused, the cost is obtained by multiplying the number of units by the estimate.

Table 2 shows the comparative cost of each CBHPM procedure in RBC transfusion using 2018 and 2010 parameters. Subtotal 1 shows the estimated cost of one-time RBC transfusion (e.g., surgical patients); and Total shows the estimated cost of chronic RBC transfusion, given by the sum of Subtotal 1 plus the cost of additional procedures required by multi-transfused patients (Subtotal 2).

## Discussion

In Brazil, the cost of blood transfusion is virtually unknown. Because, as pointed out by Stokes *et al.*, 2018, a large number of particular steps is involved in the transfusion process, international parameters cannot be extrapolated to estimate transfusion cost in different settings. Therefore, in the present study, we combined a survey of actual amounts reimbursed for RBC transfusion by different types of health plans with cost estimated according to an accepted standard, the CBHPM. The results showed a broad variation in reimbursed amounts – R\$ 295.00 to 1,980.00. Also, the mean amount reimbursed (R\$ 959.54) was lower than that obtained using 2018 CBHPM parameters (R\$ 1,905.18), but close to the R\$ 1,119.69 obtained using 2010 CBHPM parameters. Therefore, the best estimate for transfusion of one RBC unit in the private health care sector in Brazil is possibly between R\$ 959.54 and R\$ 1,119.69.

As previously reported in the literature (Stokes *et al.*, 2018; Cataife & Pagano, 2018), a variation in transfusion cost might be expected given the contextual differences among blood centers. Interestingly, the fact that several types of health plans were surveyed did not seem to be a factor influencing reimbursement in our study, since similar mean values were observed for the different types. Therefore, a likely explanation might be the differences in demand and supply for blood. This underscores the need to develop a basis for cost-effectiveness analyses that involve blood transfusion in the country. The CBHPM provided a comprehensive

**Table 2.** Cost of red blood cell transfusion in Brazil according to 2018 and 2010 CBHPM parameters

CBHPM code	Procedure	2018			2010		
		Fraction of 1A	Operating cost (R\$)	Total cost <sup>a</sup> (R\$)	Fraction of 1A	Operating cost (R\$)	Total cost <sup>b</sup> (R\$)
4.04.02.04-5	RBC concentrate	1.0	6.300	148.80	1.0	5.280	83.43
4.04.03.10-6	Hemoglobin electrophoresis per blood component	0.1	0.580	13.86	0.1	0.580	9.05
4.04.03.17-3	ABO/RH blood typing	0.1	1.209	26.73	0.1	0.930	13.80
4.04.03.26-2	Nucleic acid amplification testing/HCV per blood component	0.1	11.870	244.96	0.1	11.870	162.25
4.04.03.28-9	Nucleic acid amplification testing/HIV per blood component	0.1	11.870	244.96	0.1	11.870	162.25
4.04.03.35-1	Irregular erythrocyte antibodies screening – gel	0.1	2.470	52.54	0.1	1.500	21.53
4.04.03.40-8	Pretransfusion compatibility testing – tube	0.04	4.461	92.11	0.1	0.970	14.34
4.04.03.42-4	Combined anti-HTLV-I + HTLV-II assay per blood component	0.04	6.164	126.97	0.1	3.010	42.02
4.04.03.44-0	Chagas screening – enzyme immunoassay per blood component	0.1	1.400	30.64	0.1	1.400	20.18
4.04.03.46-7	S. hepatitis B anti-HBC per blood component	0.1	1.360	29.82	0.1	1.360	19.63
4.04.03.48-3	Anti-HCV assay per blood component	0.1	3.070	64.83	0.1	3.070	42.84
4.04.03.50-5	HIV screening – enzyme immunoassay per blood component	0.1	2.850	60.32	0.1	2.850	39.85
4.04.03.60-2	Syphilis VDRL per blood component	0.1	0.220	6.49	0.1	0.220	4.16
4.04.03.66-1	Hepatitis B (HBsAg) radio or enzyme-immunoassay per blood component	0.1	1.260	27.78	0.1	1.260	18.28
4.04.03.89-0	Nucleic acid amplification testing /HBV – per blood component	0.1	11.870	244.96	0.1	11.870	162.25
<b>Subtotal 1</b> (One-time transfusion)				1,415.77	815.86		
4.04.03.14-9	Other red cell group phenotypes – per phenotype – gel	0.1	3.796	79.69	0.1	2.920	40.80
4.04.03.15-7	RH-HR (D, C, E, C, E) phenotypes – gel	0.1	2.652	56.27	0.1	2.040	28.86
4.04.02.11-8	Leukoreduction – per unit	0.1	17.170	353.45	0.1	17.170	234.17
<b>Subtotal 2</b> (Additional procedures required in chronic transfusion)				489.41	303.83		
<b>Total</b> (Chronic transfusion: Subtotal 1 + Subtotal 2)				1,905.18	1,119.69		

<sup>a</sup> Total cost 2018 = (operating cost of the procedure X R\$ 20.47 [UCO]) + fraction of R\$ 19.84 (1A).

<sup>b</sup> Total cost 2010 = (operating cost of the procedure X R\$ 13.57 [UCO]) + fraction of R\$ 11.78 (1A).

CBHPM: Brazilian Hierarchical Classification of Medical Procedures.

set of transfusion procedures that seemed accurate for the Brazilian context. However, the cost estimated based on 2018 CBHPM parameters did not correspond to the values practiced by health care plans in 2019. In this scenario, the present approach combining CBHPM parameters and a reimbursement survey may be a useful strategy to estimate and update transfusion cost in the Brazilian private health care sector.

Knowledge regarding transfusion cost is meaningful in a variety of contexts, from disorders requiring chronic transfusion, such as thalassemia (Burns *et al.*, 2019) and MDS (Kuhne *et al.*, 2010), to acute blood loss (Garcia-Roa *et al.*, 2017). In the United Kingdom, a study focusing on lower vs. liberal levels of RBC administration to treat perioperative anemia associated

with cardiac surgery (Stokes *et al.*, 2016) has argued that the cost difference between the groups was “largely associated with the higher cost of red blood cells in the liberal group.” According to the authors, considering the 30,000 cardiac surgery procedures performed in the study period, even a modest difference of £200 (about 1% of total costs) between the groups might have resulted in savings of £6.8 million. However, the economic burden of transfusion is especially meaningful in the context of chronic transfusion therapy or transfusion dependence – defined as  $\geq 2$  transfusion events in an 8-week period, or at least one additional transfusion 3-6 months from the initial procedure (Frytak *et al.*, 2005) – for which the present results are particularly important.

Some studies have claimed that the need for transfusion, a routine medical procedure, would probably increase with the process of population ageing (Williamson & Devine, 2013). However, an opposite trend has been noted in the UK, where the NHSBT has seen a 33% decline in the demand for blood in the past 10 years (NHS, 2018). In terms of RBC, the forecast is 2.8% lower for 2019 and 2020 than originally planned for the period. Nevertheless, the need to make investments in core systems in the blood supply chain has determined a proposal to increase the price for RBC. Thus, regardless of the trend, it is clear that knowledge of transfusion cost plays an important role in the sustainability of systems.

The present study has some limitations, including the fact that the blood centers covered in the survey were not representative of all Brazilian regions. However, the effort to obtain this information was essential to gauge the only standard providing a comprehensive list of medical treatment and diagnostic procedures in the country, i.e., the CBHPM. As a result, the present study was able to produce a reliable estimate of RBC transfusion cost in Brazil, and outlined the item costs to be considered in future estimates. The present findings are extremely useful for a variety of stakeholders, including the agency (ANS) in charge of regulating the private health care sector and of evaluating new technologies to be covered by health plans in Brazil, given that cost-effectiveness is one of the main criteria guiding such evaluations (Brasil, 2018b).

In conclusion, the present study using a payer perspective analysis and expert advisory board was successful in producing a cost estimate for chronic RBC transfusion in Brazil, despite the broad variation in the amounts reimbursed. The present approach combining CBHPM cost items and a survey of health plan reimbursement values is useful to estimate transfusion cost.

## References

- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Hemoprod 2017. 6º Boletim de Produção Hemoterápica. Brasília: Anvisa; 2018a.
- Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar Resolução Normativa. RN nº 439, de 3 de dezembro de 2018. Dispõe sobre processo de atualização periódica do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2018b [cited 2020 June 04]. Available from: <http://www.ans.gov.br/component/legislacao/?view=legislacao&task=TextoLei&format=raw&id=MzY1Nw>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Caderno de informação de sangue e hemoderivados. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
- Burns KE, Haysom HE, Higgins AM, Waters N, Tahir R, Rushford K, et al. A time-driven, activity-based costing methodology for determining the costs of red blood cell transfusion in patients with beta thalassaemia major. *Transfus Med*. 2019;29(1):33-40.
- Cataife G, Pagano MB. How much does a blood transfusion cost? *Transfusion*. 2018;58(4):833-5.
- Clark O, Faleiros EJ. Cost of the treatment of myelodysplastic syndrome in Brazil. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2011;33(1):31-4.
- Detterich JA, Kato RM, Rabai M, Meiselman HJ, Coates TD, Wood JC. Chronic transfusion therapy improves but does not normalize systemic and pulmonary vasculopathy in sickle cell disease. *Blood*. 2015;126(6):703-10.
- Frytak JR, Henk H, Nelson M, Decastro C. Economic burden of transfusion dependence in patients with myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):6064.
- Garcia-Roa M, Del Carmen Vicente-Ayuso M, Bobes AM, Pedraza AC, Gonzalez-Fernandez A, Martin MP, et al. Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus*. 2017;15(3):222-31.
- Kuhne F, Mittendorf T, Germing U, Tesch H, Weinberg R, Grabenhorst U, et al. Cost of transfusion-dependent myelodysplastic syndrome (MDS) from a German payer's perspective. *Ann Hematol*. 2010;89(12):1239-47.
- Lal A, Wong TE, Andrews J, Balasa VV, Chung JH, Forester CM, et al. Transfusion practices and complications in thalassemia. *Transfusion*. 2018;58(12):2826-35.
- Leitch HA, Parmar A, Wells RA, Chodirker L, Zhu N, Nevill TJ, et al. Overall survival in lower IPSS risk MDS by receipt of iron chelation therapy, adjusting for patient-related factors and measuring from time of first red blood cell transfusion dependence: an MDS-CAN analysis. *Br J Haematol*. 2017;179(1):83-97.
- NHS Blood and Transplant. NHSBT Pricing Proposals for 2019-20. UK: NHSBT Board; 2018.
- Stokes EA, Wordsworth S, Bargo D, Pike K, Rogers CA, Brierley RC, et al. Are lower levels of red blood cell transfusion more cost-effective than liberal levels after cardiac surgery? Findings from the TITRe2 randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011311.
- Stokes EA, Wordsworth S, Staves J, Mundy N, Skelly J, Radford K, et al. Accurate costs of blood transfusion: a microcosting of administering blood products in the United Kingdom National Health Service. *Transfusion*. 2018;58(4):846-53.
- Ubiali EMA, Sampaio DA, Pinho PF, Covas DT. Custo médio do módulo de coleta de sangue total pelo método ABC. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2008;30(3):213-7.
- Williamson LM, Devine DV. Challenges in the management of the blood supply. *Lancet*. 2013;381(9880):1866-75.

# Cost-effectiveness of moderate-to-severe psoriasis biologic treatments in Brazilian private healthcare system: cost-per-responder results derived from a network metanalysis

*Custo-efetividade do tratamento biológico para psoríase moderada a grave no sistema brasileiro de saúde suplementar: resultados de custo por resposta obtidos por meio de uma metanálise em rede*

André Vicente Esteves de Carvalho<sup>1</sup>, Gleison Vieira Duarte<sup>2</sup>, Mayra Ianhez<sup>3</sup>, Bruno Leonardo Silva<sup>4</sup>, Carla de Agostino Biella<sup>4</sup>, Rafael Freitas dos Santos<sup>4</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p231-40

## Keywords

psoriasis, biological products, costs and cost analysis, supplemental health

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the cost-per-responder (CpR) of biologic therapies available in Brazil to treat moderate-to-severe plaque psoriasis (PsO) from the private healthcare system's perspective. **Methods:** Number needed to treat (NNT) and (CpR) analyses were performed to evaluate biologic therapies' cost-effectiveness for moderate-to-severe PsO available in Brazil. The effectiveness of biologic treatments for moderate-to-severe PsO was assessed based on a previously published metanalysis, which included studies considering PsO patients and outcomes of interest (PASI 75, 90, and 100). The clinical efficacy data in terms of estimated NNT based on the network metanalysis (NMA) results were combined with drug treatment costs to determine the CpR for each treatment arm in 3-time horizons: the primary response period, 1-year, and 2-years. **Results:** Risankizumab was the most cost-effective option when NMA base case scenario data was used to calculate NNT in all PASI response for both the primary response period and 1- and 2-years follow-up durations. Differences in CpR between risankizumab and other biologic drugs increased with more significant PASI improvements. CpR sensitivity analysis also confirmed these findings, indicating that risankizumab has a better performance for PASI 100, and both risankizumab and guselkumab are very similar in terms of cost per additional PASI 75 and PASI 90 responder. **Conclusions:** Risankizumab was estimated to have a lower cost per PASI 75, 90, and 100 responders in most simulated scenarios (primary response period [12-16 weeks], 1-year and 2-years), among the evaluated biologic therapies.

Received on: 11/13/2020. Approved for publication on: 11/19/2020.

1. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brazil.

2. Sociedade Brasileira de Dermatologia, Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis, Instituto Bahiano de Imunoterapia, Salvador, BA, Brazil.

3. Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

4. AbbVie Brazil, São Paulo, SP, Brazil.

**Institution where the work was performed:** AbbVie Brazil.

**Congresses where the study was presented:** Not applicable.

**Funding:** This work was funded by AbbVie. AbbVie participated in the design, work conduct, interpretation of data, review, and publication approval.

**Disclosures:** André Vicente Esteves de Carvalho has served as an advisory board member and speaker for Abbvie, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Lilly, and UCB; Gleison Vieira Duarte is a speaker for Abbvie, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Biolab, Leo Pharma, Galderma, Bayer, and Sanofi-Genzyme; Mayra Ianhez is a speaker for Abbvie, Janssen, Novartis, UCB, Sanofi-Genzyme, Galderma, Leo Pharma, and Biolab, and served as an advisory board member for Abbvie, Janssen, Novartis, and UCB, and Sanofi-Genzyme; Bruno Leonardo Silva, Carla de Agostino Biella, and Rafael Freitas dos Santos: AbbVie employees and may hold AbbVie stocks and/or stock options.

**Corresponding author:** Rafael Freitas dos Santos. Av. Jornalista Roberto Marinho, 85, 7° andar, Brooklin Novo, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04576-010. Telephone: +55 (11) 94055-3844. E-mail: rafael.freitas@abbvie.com

**Palavras-chave:**

psoríase, produtos biológicos, custos e análise de custo, saúde suplementar

**RESUMO**

**Objetivo:** Avaliar o custo por respondedor (CpR) das terapias biológicas disponíveis no Brasil para tratamento da psoríase em placas (PsO) moderada a grave, na perspectiva do sistema brasileiro de saúde suplementar. **Métodos:** Foram realizadas análises de número necessário para tratar (NNT) e CpR para avaliar o custo-efetividade das terapias biológicas para PsO moderada a grave disponíveis no Brasil. A eficácia foi avaliada por meio de dados de uma metanálise em rede (NMA), que incluiu estudos considerando pacientes com PsO moderada a grave e os desfechos de interesse (PASI 75, 90 e 100). Dados de eficácia em termos de NNT foram combinados com custos do tratamento medicamentoso para determinar o CpR para cada braço de tratamento em três horizontes temporais: período de resposta primária, 1 ano e 2 anos. **Resultados:** Risanquizumabe foi mais econômico quando utilizados os dados do caso-base para calcular o NNT, considerando todos os escores PASI para o período de resposta primária e em 1 e 2 anos. As diferenças no CpR entre o risanquizumabe e os outros medicamentos biológicos aumentaram com maiores ganhos de PASI. O CpR calculado pela análise de sensibilidade confirmou esses achados, indicando que risanquizumabe tem um melhor desempenho para PASI 100, e risanquizumabe e guselcumabe são muito semelhantes em termos de CpR por PASI 75 e PASI 90 adicionais. **Conclusões:** Risanquizumabe apresentou um custo mais baixo por respondedor PASI 75, 90 e 100 na maioria dos cenários analisados (período de resposta primária [12-16 semanas], 1 ano e 2 anos), entre as terapias biológicas avaliadas.

**Introduction**

Psoriasis (PsO) is a chronic inflammatory, painful and disabling systemic condition, currently considered of public health concern by the World Health Organization (WHO) (World Health Organization (WHO), 2016). High-quality evidence has observed that PsO patients are at increased risk of several comorbidities such as diabetes mellitus cardiovascular conditions, inflammatory bowel disease, chronic obstructive pulmonary disease, and psychiatric disorders (Ferreira *et al.*, 2016; Fu *et al.*, 2018; Li *et al.*, 2015; Mamizadeh *et al.*, 2019; Richard *et al.*, 2013).

PsO has a relevant impact on the quality of life (QoL) due to its high disabling potential given by skin involvement and the consequent isolation and/or social discrimination and the eventual joint involvement (Menter *et al.*, 2019). Health-related QoL can also be impaired in PsO patients due to comorbidities associated with the disease, such as metabolic syndrome (Souza *et al.*, 2019).

The most common PsO type is plaque PsO, usually characterized by well-demarcated red plaques with silvery scales (Menter *et al.*, 2019). In the past 15 years, management of plaque psoriasis has evolved towards biologic medications, targeting various cytokines in PsO pathogenesis such as tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-12, interleukin-23, and interleukin-17. More recently, other biologic drug classes as the interleukin 23 (IL-23) antagonists have demonstrated a more pronounced reduction in patients' Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores (Gordon *et al.*, 2018).

In this context, studies simultaneously investigating the clinical benefits and incremental costs of PsO therapies are relevant to inform decision-makers about the impact of new drugs on patients' clinical benefits. Health economic evaluations based on cost-per-responder (CpR) have been

used to answer this real-world question. They suggest that incremental (CpR) is a valid measure to assess cost-effectiveness in PsO, presenting both clinical and economic significance for care providers and healthcare system managers. Considering the established relationship between PASI response and the impact on patient quality of life, this outcome has been used as an adequate surrogate endpoint to simplify health economic analysis (Armstrong *et al.*, 2018; Ravasio *et al.*, 2019).

Most biologics clinical trials use PASI outcomes as primary endpoints. PASI combines both qualitative and quantitative dimensions of PsO manifestations in a single measure. PASI score varies from 0 (no lesions) to 72 (disease highest degree). Clinical trials usually report the reduction in patient's PASI scores from baseline values after treatment – i.e., a clinical improvement of 75% (PASI 75), 90% (PASI 90), or 100% (PASI 100) (Amatore *et al.*, 2019). Regardless of PASI 75 historically substantial presence as a primary endpoint in PsO randomized controlled trials (RCT), updates to clinical guidelines have reinforced that PASI 90 response may represent a better efficacy outcome for moderate-to-severe disease. Its achievement is related to higher clinically significant improvements in quality of life, providing patients with greater satisfaction with treatment (Arnone *et al.*, 2019; Puig, 2015). For example, in a posthoc analysis of a phase 2 PsO trial, only 33% of patients achieving a PASI 75 response reached a DLQI score of 0 or 1 (meaning the lower impact on QoL). In comparison, this proportion was 79% among PASI 90 responders (Edson-Heredia *et al.*, 2016).

This study aimed to assess the cost-per-responder of biologic therapies available in Brazil to treat moderate-to-severe plaque PsO, under the private healthcare system's perspective, using PASI responses (75, 90, and 100) as efficacy outcomes.

## Methods

### Study design

The cost-effectiveness of biologic therapies for moderate-to-severe PsO available in Brazil was evaluated in terms of the number needed to treat (NNT) and cost-per-responder (CpR). The following comparators were included in the analysis (considering marketing authorization in Brazil and available data on the NMA): Adalimumab, Etanercept, Guselkumab, Infliximab, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, and Ustekinumab. A responder was defined based on PASI score reduction, with a focus on PASI 90 or higher, as with this response, more than three-quarters of patients have low or no impact on QoL (Edson-Heredia *et al.*, 2016).

### Clinical data

The effectiveness of biologic therapies for PsO was assessed based on a previously published meta-analysis. A Bayesian network meta-analysis, comparing each drug with others having a placebo as a common comparator, was conducted to estimate short-term (10-16 weeks) PASI response rates. The long-term (44-60 weeks) PASI rates were estimated via a traditional meta-analysis (Armstrong *et al.*, 2020). The NMA included short-term randomized controlled trials and long-term trials identified from a systematic literature review (Armstrong *et al.*, 2020). Studies included were phase II and III clinical trials enrolling adults with moderate-to-severe PsO, and that reported the outcomes of interest (PASI 75, 90, and 100). Due to a lack of long term comparative data on the studies, a long-term analysis was performed in two different perspectives: a base case NMA that included Etanercept, Ixekizumab, Risankizumab, Secukinumab, and Ustekinumab (comparators with robust long-term evidence), and a pairwise meta-analysis that comprised all phase III studies found in the systematic review as a sensitivity analysis. Thus, five and eight comparators were included in the base case and sensitivity analysis, respectively. In this cost-per-responder (CpR) analysis, most of biologic therapies available in Brazil were included.

Numbers needed to treat (NNT) for additional responder were calculated for each treatment during the primary response period (10-16 weeks) and over one year (44-60 weeks), as the inverse of the absolute risk difference between each active agent and placebo based on the NMA. For two-years analysis, it was assumed the same NNT derived from 1-year period responses, as a conservative approach, considering data was not available in the NMA.

### Cost inputs

The cost per patient in each treatment arm was calculated for short (10-16 weeks) and long-term (up to 2 years) periods. Dosing schedules for some comparators during the primary response period are different from the dosing schedules

during the maintenance period. First-year cost and maintenance period costs were considered for cost calculation to get an accurate estimate. The mean weight attributed to patients in the model was 70.0 kg. The proportion of patients with weight  $\leq 100$  kg for ustekinumab cost estimation was assumed as 70.0%, following previous models developed for HTA in Brazil (Edson-Heredia *et al.*, 2016). This study was designed from the Brazilian private health care system's perspective (*Sistema de Saúde Suplementar [SSS]*). Unit costs included pharmacy costs only and were sourced from the official Brazilian database (*Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [CMED]*), considering the ex-factory price added by 18% of value-added tax (Ministério da Saúde (Brazil), 2019). Monitoring costs (laboratory tests, physician visits, etc.) were not included in the cost estimation once they are not significantly different between biologic drugs considered in the decision model.

### Cost per responder calculation

The clinical efficacy data in terms of estimated NNT based on the NMA results were combined with drug treatment costs to determine each treatment arm's cost-per-responder in 3-time horizons: the primary response period, 1-year, and 2-years. It was computed by multiplying period-specific treatment costs per patient by calculating NNT for the three endpoints of interest (PASI 75, PASI 90, and PASI 100). For the short-term analysis, NNT and their estimated 95% credible intervals (CrIs) as reported by Armstrong *et al.* (Armstrong *et al.*, 2020) were used to provide a sensitivity range for the CpR, assuming constant unit costs. NNT and their 95% confidence intervals (CIs) were used for the long-term analysis.

## Results

The NMA in terms of PASI response probabilities and their 95% CrIs (for short-term efficacy) and CIs (for long-term efficacy) are presented in Table 1.

NNT for additional responders were calculated for each treatment during the primary response period (10-16 weeks) and over one year, since the inverse of the absolute risk difference between each active agent and placebo is based on the NMA. For two-year analysis, it was assumed the same NNT derived from 1-year period responses, as a conservative approach, considering data was not available in the NMA. NNT and their 95% CrI or CI are shown in Table 2.

### Costs

Details on dosing schedules, unit costs, and cost estimations are presented in Table 3. Mean drug acquisition costs over 1 and 2 years are calculated based on the assumption that all patients remain on treatment during this timeframe with full compliance.

**Table 1.** Probability of PASI response for each comparator

Treatment	Probability of PASI 75			Probability of PASI 90			Probability of PASI 100		
<b>Results from the NMA – short-term trials (10-16 week) - Estimate (95% CrI)</b>									
Placebo	5.3%	(4.8%, 5.9%)		1.1%	(1.0%, 1.3%)		0.1%	(0.1%, 0.1%)	
Adalimumab	69.5%	(66.0%, 72.6%)		43.7%	(40.0%, 47.4%)		16.5%	(14.2%, 19.0%)	
Etanercept	40.1%	(35.4%, 45.1%)		17.9%	(14.9%, 21.4%)		4.2%	(3.1%, 5.4%)	
Guselkumab	86.8%	(83.8%, 89.4%)		67.3%	(62.5%, 71.9%)		35.7%	(30.9%, 40.7%)	
Infliximab	80.4%	(76.5%, 84.0%)		57.4%	(52.2%, 62.8%)		26.5%	(22.3%, 31.4%)	
Ixekizumab	88.8%	(86.5%, 90.9%)		70.8%	(66.8%, 74.6%)		39.5%	(35.2%, 44.0%)	
Risankizumab	89.2%	(86.9%, 91.3%)		71.6%	(67.5%, 75.4%)		40.4%	(35.9%, 45.0%)	
Secukinumab	83.1%	(80.2%, 85.7%)		61.4%	(57.2%, 65.6%)		29.9%	(26.3%, 33.9%)	
Ustekinumab	69.7%	(66.3%, 73.1%)		43.9%	(40.2%, 47.9%)		16.7%	(14.4%, 19.3%)	
<b>Results from the NMA – long-term trials (44-60 week) – Base Case – Estimate (95% CI)</b>									
Etanercept	53.8%	(44.1%, 63.5%)		35.9%	(27.1%, 45.6%)		15.7%	(10.4%, 22.6%)	
Ixekizumab	83.5%	(76.2%, 89.2%)		69.8%	(60.1%, 78.3%)		45.0%	(34.8%, 55.6%)	
Risankizumab	91.1%	(87.6%, 93.8%)		81.3%	(75.7%, 86.1%)		59.7%	(52.1%, 67.1%)	
Secukinumab	80.1%	(74.7%, 84.8%)		65.2%	(58.1%, 71.6%)		39.9%	(32.9%, 47.3%)	
Ustekinumab	69.8%	(67.3%, 72.3%)		52.5%	(49.3%, 55.7%)		28.0%	(25.2%, 31.0%)	
<b>Results from the NMA – long-term trials (44-60 week) – Sensitivity Analysis – Estimate (95% CI)</b>									
Adalimumab	71.4%	(52.1%, 85.1%)		48.7%	(44.1%, 53.3%)		25.6%	(20.2%, 31.9%)	
Etanercept	55.5%	(50.1%, 60.9%)		33.4%	(28.5%, 38.7%)		10.1%	(7.3%, 13.9%)	
Guselkumab	88.2%	(84.6%, 91.1%)		76.5%	(72.1%, 80.5%)		47.4%	(42.5%, 52.4%)	
Infliximab	58.3%	(52.5%, 63.8%)		40.1%	(30.0%, 51.1%)		-	-	-
Ixekizumab	85.0%	(79.5%, 89.4%)		73.9%	(69.9%, 77.5%)		54.3%	(50.0%, 58.5%)	
Risankizumab	90.1%	(86.3%, 92.9%)		79.4%	(75.5%, 82.9%)		56.2%	(52.4%, 59.9%)	
Secukinumab	88.6%	(80.6%, 93.6%)		71.3%	(64.2%, 77.5%)		42.4%	(38.5%, 46.4%)	
Ustekinumab	72.5%	(65.9%, 78.2%)		52.4%	(47.1%, 57.7%)		31.0%	(27.2%, 35.2%)	

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; 95% CrI: 95% credible interval; NMA: network meta-analysis.

**Table 2.** NNT for PASI response for each comparator

Treatment	NNT for PASI 75			NNT for PASI 90			NNT for PASI 100		
<b>Results calculated based on the NMA – short-term trials (10-16 week) – Estimate (95% CrI)</b>									
Adalimumab	1.56	(1.49, 1.64)		2.35	(2.16, 2.57)		6.10	(5.29, 7.09)	
Etanercept	2.87	(2.52, 3.32)		5.95	(4.93, 7.25)		24.39	(18.87, 32.26)	
Guselkumab	1.23	(1.19, 1.27)		1.51	(1.41, 1.63)		2.81	(2.46, 3.25)	
Infliximab	1.33	(1.27, 1.40)		1.78	(1.62, 1.96)		3.79	(3.21, 4.50)	
Ixekizumab	1.20	(1.17, 1.23)		1.43	(1.36, 1.52)		2.54	(2.28, 2.85)	
Risankizumab	1.19	(1.16, 1.23)		1.42	(1.35, 1.51)		2.48	(2.23, 2.79)	
Secukinumab	1.29	(1.24, 1.34)		1.66	(1.55, 1.78)		3.36	(2.96, 3.82)	
Ustekinumab	1.55	(1.48, 1.64)		2.34	(2.14, 2.56)		6.02	(5.21, 6.99)	
<b>Results calculated based on the NMA – long-term trials (44-60 week) – Base Case – Estimate (95% CI)</b>									
Etanercept	1.86	(1.57, 2.27)		2.79	(2.19, 3.69)		6.37	(4.42, 9.62)	
Ixekizumab	1.20	(1.12, 1.31)		1.43	(1.28, 1.66)		2.22	(1.80, 2.87)	
Risankizumab	1.10	(1.07, 1.14)		1.23	(1.16, 1.32)		1.68	(1.49, 1.92)	
Secukinumab	1.25	(1.18, 1.34)		1.53	(1.40, 1.72)		2.51	(2.11, 3.04)	
Ustekinumab	1.43	(1.38, 1.49)		1.90	(1.80, 2.03)		3.57	(3.23, 3.97)	
<b>Results calculated based on the NMA – long-term trials (44-60 week) – Sensitivity Analysis – Estimate (95% CI)</b>									
Adalimumab	1.40	(1.18, 1.92)		2.05	(1.88, 2.27)		3.91	(3.13, 4.95)	
Etanercept	1.80	(1.64, 2.00)		2.99	(2.58, 3.51)		9.90	(7.19, 13.70)	
Guselkumab	1.13	(1.10, 1.18)		1.31	(1.24, 1.39)		2.11	(1.91, 2.35)	
Infliximab	1.72	(1.57, 1.91)		2.49	(1.96, 3.33)		-	-	-
Ixekizumab	1.18	(1.12, 1.26)		1.35	(1.29, 1.43)		1.84	(1.71, 2.00)	
Risankizumab	1.11	(1.08, 1.16)		1.26	(1.21, 1.32)		1.78	(1.67, 1.91)	
Secukinumab	1.13	(1.07, 1.24)		1.40	(1.29, 1.56)		2.36	(2.16, 2.60)	
Ustekinumab	1.38	(1.28, 1.52)		1.91	(1.73, 2.12)		3.23	(2.84, 3.68)	

NNT: number needed to treat; 95% CrI: 95% credible interval; NNT for each active drug were calculated versus placebo, respectively.

**Table 3.** Cost input data and cost estimate per treatment period for each comparator

	Adalimumab	Etanercept	Guselkumab	Infliximab	Ixekizumab	Risankizumab	Secukinumab	Ustekinumab
<b>Dosing schedule</b>	80 mg at week 0, 40 mg EOW starting at week 1	25 mg BIW/50 mg QW	100 mg at weeks 0, 4, then Q8W	5 mg/kg at weeks 0, 2 and 6, then Q8W	160 mg at week 0, then 80 mg Q2W until week 12, followed by 80 mg Q4W	150 mg at weeks 0 and 4, then Q12W	300 mg at weeks 0, 1, 2, 3, and 4, then monthly	45 mg ≤ 100 kg, 90 mg > 100 kg at weeks 0 and 4, then Q12W
<b>Unit drug costs</b>	<b>If ≤ 100 kg If &gt; 100 kg</b>							
Concentration per unit (mg)	40	25	100	100	80	150	300	45 90
Cost per unit (BRL)*	4,008.29	921.72	11,216.39	4,011.36	5,271.74	16,824.54	6,727.53	12,580.95 25,161.90
<b>Primary response period</b>								
Duration (weeks)	16	12	16	14	12	16	12	16
No. of units	10	24	3	12.0	7	2	6	2.6 2.6
Cost in the period (BRL)	40,082.90	22,121.16	33,649.17	48,136.32	36,902.18	33,649.08	40,365.18	32,710.47
<b>Remainder of the first year</b>								
Duration (weeks)	36	40	36	38	40	36	40	36
No. of units	18	80	4.5	19.0	10	3	10	3.9 3.9
Cost in the period (BRL)	72,149.22	73,737.20	50,473.76	76,215.84	52,717.40	50,473.62	67,275.30	49,065.71
Cost in the first year (BRL)	112,232.12	95,858.36	84,122.93	124,352.16	89,619.58	84,122.70	107,640.48	81,776.18
<b>Second year</b>								
Duration (weeks)	52	52	52	52	52	52	52	52
No. of units	26	104	6.5	26.0	13	4.33	13	5.63 5.63
Cost in the period (BRL)	104,215.54	95,858.36	72,906.54	104,295.36	68,532.62	72,906.34	87,457.89	70,872.69
Cost in the first 2 years (BRL)	216,447.66	191,716.72	157,029.46	228,647.52	158,152.20	157,029.04	195,098.37	152,648.86

PASI: Psoriasis Area and Severity Index; EOW: every other week; BIW: twice weekly; Q2W: every 2 weeks; Q4W, every 4 weeks; Q8W, every 8 weeks; Q12W, every 12weeks.  
 \* Ex-factory price added by 18% of value added tax.

### Cost per responder in the NMA base-case scenario

Table 4 presents the CpR analysis results per each PASI response and comparator for the three-time horizons, considering NMA base-case results. In all time frames and PASI response criteria (75, 90, and 100), the lower CpR observed was for risankizumab and guselkumab. In the primary response period, the second lower CpR was ixekizumab for PASI 100. For 1- and 2-year time horizons, the second CpR was observed for ixekizumab. The highest CpR was observed for etanercept in PASI 90 and PASI 100 responses in the primary response period. The most increased CpR in the long-term analysis (1-and 2-years) was seen in all PASI response criteria. The highest CpR in the short-term was observed for infliximab in PASI 75 response (Figure 1).

### Cost per responder in NMA sensitivity analysis

Estimated response rates from the NMA of short-term PASI sensitivity analyses included global trials and phase III trials only and expanded treatment space. Considering the NMA sensitivity analysis (Armstrong *et al.*, 2020), which included all eight medications in 1- and 2-year time horizons, the lowest

CpR for PASI 75 and PASI 90 was achieved by risankizumab and guselkumab. Risankizumab showed the lowest CpR for PASI 100. The highest CpRs are observed for infliximab for PASI 75 and etanercept for PASI 90 and PASI 100. A similar pattern was observed in 2 years of treatment (Table 5, Figure 2).

Figure 3 shows the sensitivity analysis results using the lower and upper limits of the respective 95% CrI to provide a range interval for cost per PASI 75, 90, and 100 responders in the primary response period. In all comparisons, risankizumab had a lower mean CpR. The same pattern was observed in 1- and 2- years PASI 100 response. For other PASI thresholds in 2-years, risankizumab and guselkumab had very similar cost-per-responder 95% CrI ranges for both PASI 75 (BRL 169,030 to 181,957 and BRL 172,432 to 185,532, respectively) and PASI 90 (BRL 189,420 to 207,985 and BRL 195,163 to 217,872, respectively).

### Discussion

The current cost-per-responder analysis adopted a methodologically rigorous network meta-analysis of biologic medications for moderate-to-severe PsO to identify the effectiveness of each therapeutic option (Armstrong *et al.*, 2020).

**Table 4.** Cost per responder according to PASI response and treatment duration – NMA base case results

Treatment	Drug costs*	iCpR – PASI75**	iCpR – PASI90**	iCpR – PASI100**
<b>Primary response period – Estimate (95% CrI)</b>				
Adalimumab	40,083	62,434 (59,559 – 65,926)	94,091 (86,572 – 103,041)	244,408 (212,079 – 284,276)
Etanercept	22,121	63,567 (55,721 – 73,492)	131,674 (108,971 – 160,298)	539,540 (417,380 – 713,586)
Guselkumab	33,649	41,338 (40,011 – 42,865)	50,906 (47,594 – 54,803)	94,520 (82,880 – 109,251)
Infliximab	48,136	64,096 (61,164 – 67,607)	85,500 (78,017 – 94,200)	182,335 (154,283 – 216,830)
Ixekizumab	36,902	44,194 (43,160 – 45,502)	52,944 (50,207 – 56,168)	93,660 (84,060 – 105,134)
Risankizumab	33,649	40,106 (39,127 – 41,237)	47,729 (45,288 – 50,676)	83,496 (74,942 – 93,992)
Secukinumab	40,365	51,950 (50,205 – 53,892)	67,052 (62,679 – 71,952)	135,454 (119,424 – 154,066)
Ustekinumab	32,710	50,793 (48,676 – 53,188)	76,426 (70,194 – 83,445)	197,051 (170,367 – 228,745)
<b>1 year of treatment – Estimate (95% CI)</b>				
Etanercept	95,858	178,175 (150,958 – 217,366)	267,015 (210,216 – 353,721)	610,563 (424,152 – 921,715)
Ixekizumab	89,620	107,329 (100,470 – 117,611)	128,395 (114,457 – 149,117)	199,155 (161,186 – 257,528)
Risankizumab	84,123	92,341 (89,683 – 96,030)	103,472 (97,703 – 111,126)	140,909 (125,369 – 161,464)
Secukinumab	107,640	134,383 (126,935 – 144,097)	165,093 (150,336 – 185,268)	269,776 (227,570 – 327,175)
Ustekinumab	81,776	117,158 (113,107 – 121,510)	155,764 (146,815 – 165,875)	292,058 (263,794 – 324,509)
<b>2 years of treatment – Estimate (95% CI)</b>				
Etanercept	191,717	356,351 (301,916 – 434,732)	534,030 (420,431 – 707,442)	1,221,126 (848,304 – 1,843,430)
Ixekizumab	158,152	189,404 (177,301 – 207,549)	226,579 (201,982 – 263,148)	351,449 (284,446 – 454,460)
Risankizumab	157,029	172,370 (167,408 – 179,257)	193,148 (182,380 – 207,436)	263,030 (234,022 – 301,399)
Secukinumab	195,098	243,569 (230,069 – 261,176)	299,231 (272,484 – 335,798)	488,968 (412,470 – 593,004)
Ustekinumab	152,649	218,695 (211,133 – 226,819)	290,760 (274,055 – 309,633)	545,175 (492,416 – 605,749)

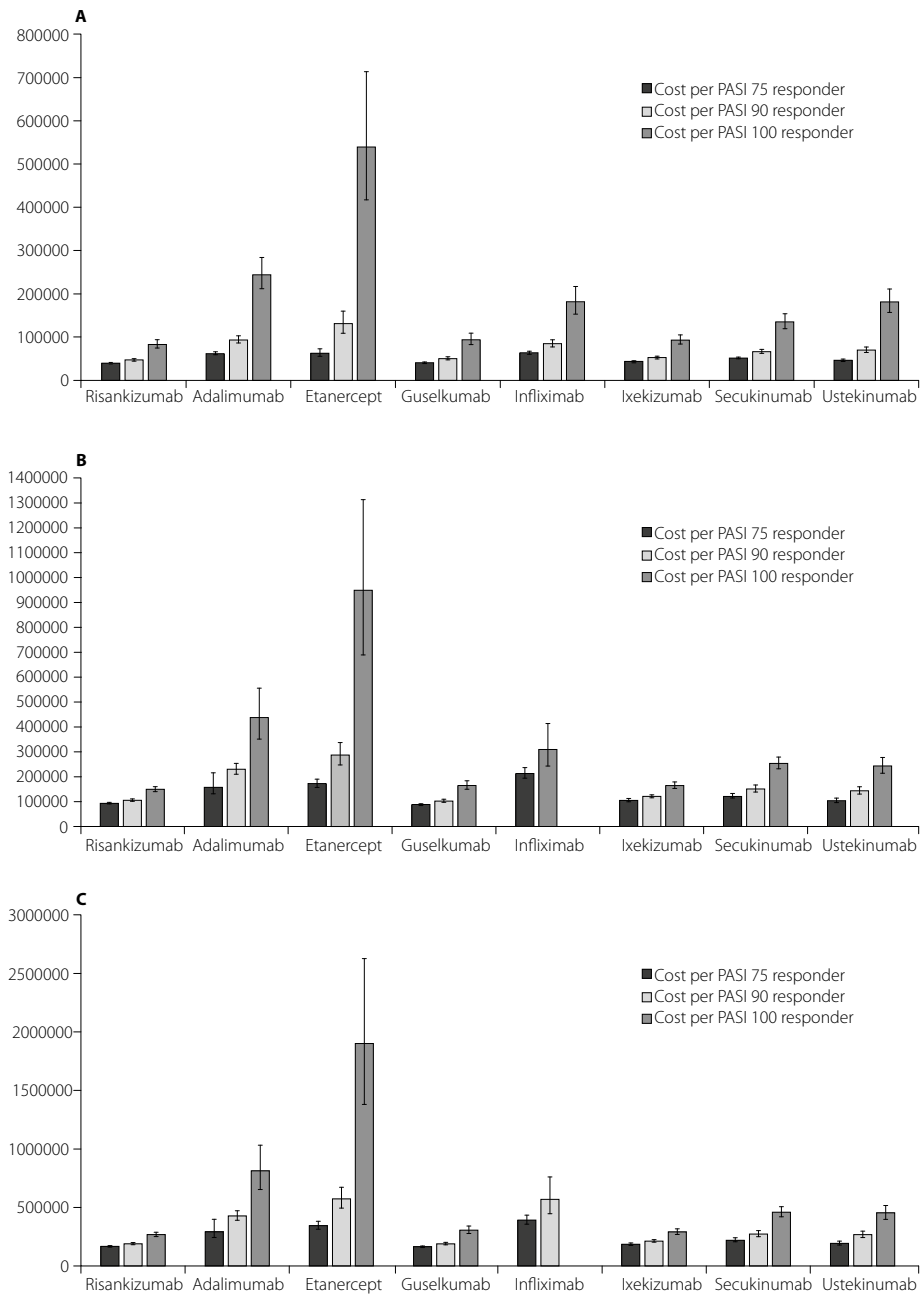
iCpR: incremental cost-per-responder; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; CrI: credible interval.

\* Drug acquisition costs within the period expressed in BRL (Brazilian real [currency]); Brazilian official database (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos [CME]), considering the ex-factory price added by 18% of value added tax. \*\* BRL.

**Table 5.** Cost per responder according to PASI response and treatment duration using NMA sensitivity analysis results

Treatment	Drug acquisition cost within the period (BRL)	iCpR – PASI75 (BRL)	iCpR – PASI90 (BRL)	iCpR – PASI100 (BRL)
<b>First year of treatment</b>				
Adalimumab	112,232	157,188	230,456	438,407
Etanercept	95,858	172,718	287,001	949,093
Guselkumab	84,123	95,347	109,927	177,291
Infliximab	124,352	213,418	309,898	-
Ixekizumab	89,620	105,435	121,271	165,045
Risankizumab	84,123	93,366	105,948	149,685
Secukinumab	107,640	121,490	150,968	253,869
Ustekinumab	81,776	112,795	156,061	263,794
<b>2 years of treatment</b>				
Adalimumab	216,448	303,148	444,451	845,499
Etanercept	191,717	345,436	574,002	1,898,185
Guselkumab	157,029	177,982	205,197	330,944
Infliximab	228,648	392,414	569,812	-
Ixekizumab	158,152	186,061	214,008	291,256
Risankizumab	157,029	174,283	197,770	279,411
Secukinumab	195,098	220,201	273,630	460,138
Ustekinumab	152,649	210,550	291,315	492,416

iCpR: incremental cost-per-responder; PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

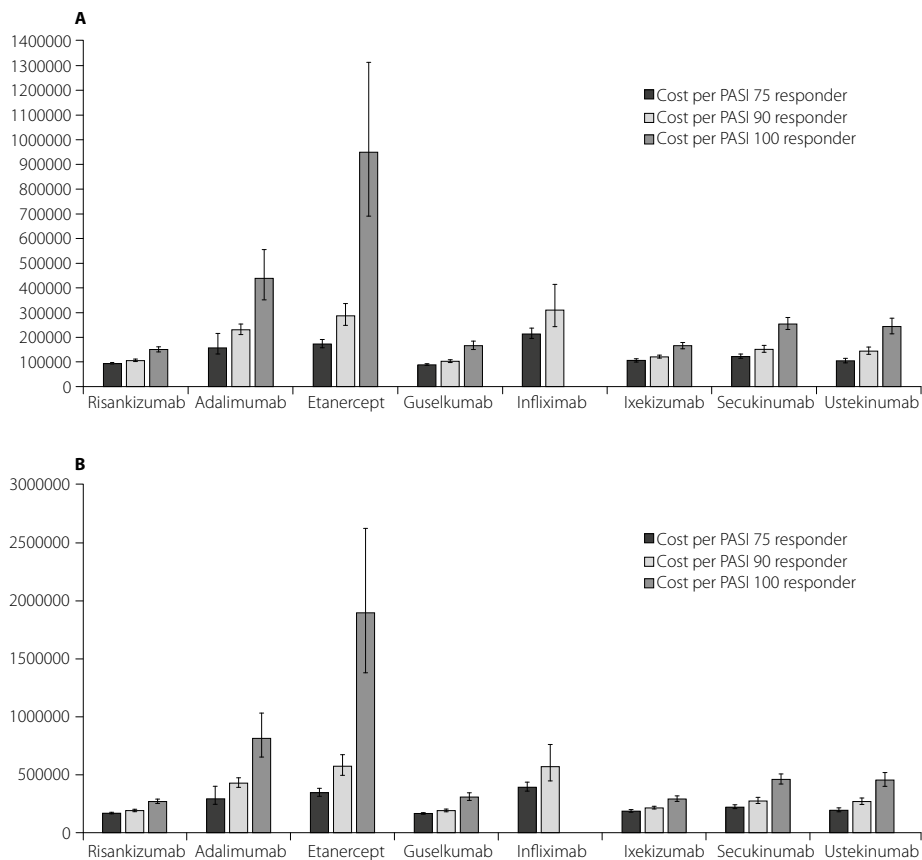


95% CI: 95% confidence interval; NMA: network meta-analysis; PASI: psoriasis area severity index.

**Figure 1.** Cost per responder and 95% CI for each biologic considering NMA base case results: A) primary response period; B) first year of treatment; C) 2 years of treatment.

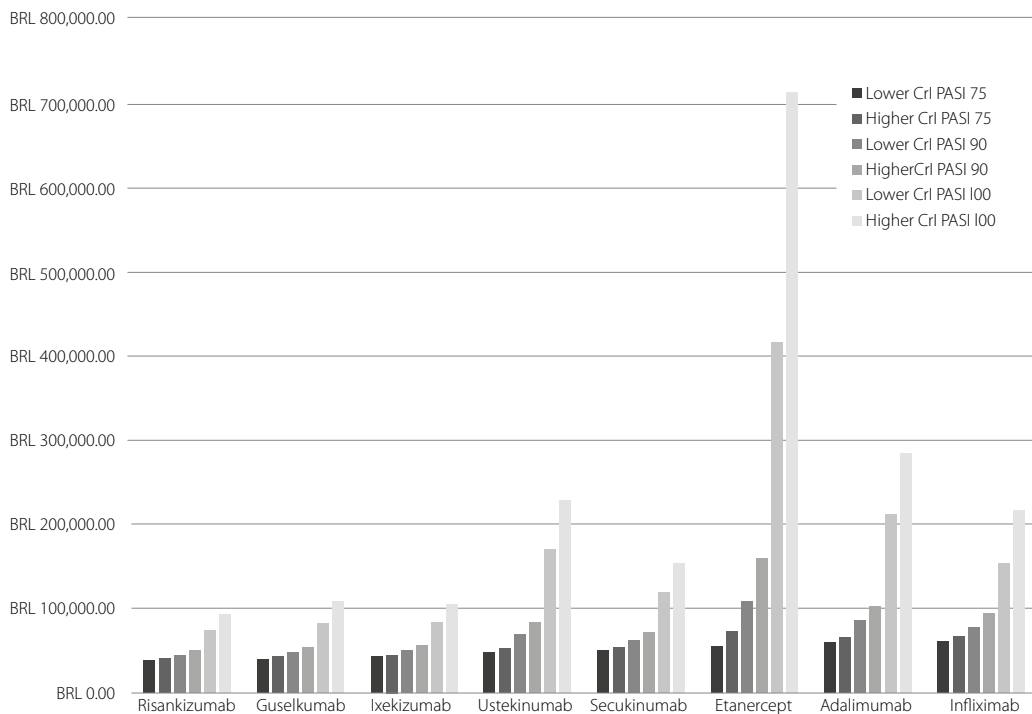
The analysis allowed a simultaneous comparison of 5 to 8 biologic drugs (depending on the time horizon and scenario) and three different PASI outcomes, providing a comprehensive overview of clinical benefits and costs associated with PsO biologic therapy. Given the introduction of novel biologic treatments in the therapeutic armamentarium for moderate-to-severe PsO in Brazil, this long-term analysis can help guide resource allocation decision-making.

Risankizumab was the most cost-effective option when NMA base case scenario data was used to calculate NNT, using all PASI thresholds for both the primary response period and 1- and 2-year follow-up durations. Overall, differences in the cost-per-responder between risankizumab and the other biologic drugs increased with more significant PASI improvements. The cost-per-responder sensitivity analysis also confirmed these findings, indicating that risankizumab has a better performance



95% CI: 95% confidence interval; PASI: psoriasis area severity index.

**Figure 2.** Cost per responder and 95% CI for each biologic considering the sensitivity analysis: A) first year of treatment; B) 2 years of treatment.



95% CrI: 95% credible intervals; BRL: Brazilian real [currency]; NMA: network metanalysis; PASI: psoriasis area severity index

**Figure 3.** Cost per responder results using lower and upper limits of 95% CrI reported in the NMA.

for PASI 100 and risankizumab and guselkumab are very similar in cost per additional PASI 75 and PASI 90 responder.

Estimated response results in the CpR analysis are consistent with findings from a recent Cochrane network meta-analysis simultaneously comparing several drug classes and unique drugs for moderate-to-severe PsO in follow-up durations ranging from 8-24 weeks (Sbidian *et al.*, 2017). To achieve a short-term PASI 90 response, the authors identified that the anti-IL23 drugs risankizumab and guselkumab were significantly more effective than ustekinumab, adalimumab, certolizumab and etanercept, as well as were infliximab and all of the anti-IL17 drugs. The efficacy point estimates for these drugs were compatible. Similar conclusions were reached by other authors (Sawyer *et al.*, 2019).

Key strengths of this cost-per-responder analysis include the longer time horizon, the robustness of the NMA providing clinical data, and the inclusion of all biologic drug classes available to PsO patients in Brazil. However, the analysis is subject to some limitations. For instance, CpR did not consider safety and tolerability issues as other cost-effectiveness analyses. This factor may have underestimated all comparators' treatment costs, particularly for those presenting a less favorable safety profile. Additionally, real-world data about costs and efficacy in Brazil were not available, impairing our ability to have a more in-depth understanding of drug effectiveness outside clinical trials and more comprehensive estimate of treatment costs. Infliximab CpR potential underestimation due to weight estimate may be considered a limitation of the present analysis. Furthermore, biosimilars and certolizumab pegol (licensed in Brazil for PsO) were not included in the CpR analysis. Further research is warranted to assess the economic burden of adverse events and to estimate real-world data to improve the external validity of PsO biologic drugs economic evaluations.

## Conclusion

Among the evaluated biologic therapies, risankizumab was estimated to have a lower cost per PASI 75, 90, and 100 responders in most simulated scenarios (primary response period [12-16 weeks], 1-year and 2-years). Its clinical and economic benefits were remarkably consistent in PASI 100 threshold. As some of these drugs had recent approval in the country, the analysis provided relevant and innovative data about the clinical and economic impact of new therapeutic options for Brazilian PsO patients, care providers, and the healthcare system.

## Acknowledgements

We would like to recognize the assistance of ANOVA Health Consulting Group and Maíra Takemoto from ANOVA that provided medical writing assistance in this manuscript, funded by AbbVie.

We would like to acknowledge Leilane P. Danze, of AbbVie, for her internal publication process and medical writing assistance.

## References

- Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(3):464-83.
- Armstrong AW, Betts KA, Signorovitch JE, Sundaram M, Li J, Ganguli AX, et al. Number needed to treat and costs per responder among biologic treatments for moderate-to-severe psoriasis: a network meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2018;34(7):1325-33.
- Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis: A Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2020;156(3):258-69.
- Arnone M, Takahashi MDF, de Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis – Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2):76-107.
- Edson-Heredia E, Banerjee S, Zhu B, Maeda-Chubachi T, Cameron GS, Shen W, et al. A high level of clinical response is associated with improved patient-reported outcomes in psoriasis: Analyses from a phase 2 study in patients treated with ixekizumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(5):864-5.
- Ferreira BI, Abreu JL, Reis JP, Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(6):36-43.
- Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1417-23.
- Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-61.
- Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145221.
- Mamizadeh M, Tardeh Z, Azami M. The association between psoriasis and diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(2):1405-12.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
- Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2019. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed>
- Puig L. PASI90 response: the new standard in therapeutic efficacy for psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):645-8.
- Ravasio R, Antonelli S, Maiorino A, Costanzo A, Losi S. Cost per responder for ixekizumab and other biologic drugs approved for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis in Italy. *Glob Reg Heal Technol Assess*. 2019.
- Richard MA, Barnette T, Horreau C, Brenaut E, Pouplard C, Aractingi S, et al. Psoriasis, cardiovascular events, cancer risk and alcohol use: Evidence-based recommendations based on systematic review and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(Suppl 3):2-11.

Sawyer LM, Malottki K, Sabry-Grant C, Yasmeen N, Wright E, Sohr A, et al. Assessing the relative efficacy of interleukin-17 and interleukin-23 targeted treatments for moderate-to-severe plaque psoriasis: A systematic review and network meta-analysis of PASI response. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220868.

Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011535.

Souza CS, de Castro CCS, Carneiro FRO, Pinto JMN, Fabricio LHZ, Azulay-Abulafia L, et al. Metabolic syndrome and psoriatic arthritis among patients with psoriasis vulgaris: Quality of life and prevalence. *J Dermatol*. 2019;46(1):3-10.

World Health Organization (WHO). *Global Report on Psoriasis*. Geneva: WHO Press; 2016. 48p.

# Custo-efetividade de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico até 4,5 horas após início dos sintomas: perspectiva do Sistema Único de Saúde do Brasil (SUS)

*Cost-effectiveness of alteplase for treatment of ischemic stroke up to 4.5 hours after the onset of symptoms: a Brazilian Public Health System (SUS) perspective*

Daniela Barbosa Campos<sup>1</sup>, Sheila Cristina Ouriques Martins<sup>2</sup>, Juliana Safanelli<sup>3</sup>, Natália Bolzachini Santoni<sup>1</sup>, Anna Rita Aguirre<sup>1</sup>, Miriam Allein Zago Marcolino<sup>4,5</sup>, Rodrigo Antonini Ribeiro<sup>5,6</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p241-54

## Palavras-chave

alteplase, ativador de plasminogênio tecidual, Sistema Único de Saúde, análise de custo-efetividade, acidente vascular cerebral

## Keywords

alteplase, tissue plasminogen activator, Unified Health System, cost-effectiveness analysis, stroke

## RESUMO

**Objetivo:** Analisar o custo-efetividade da trombólise com alteplase no tratamento de acidente vascular isquêmico (AVCI) agudo em até 4,5 horas após início dos sintomas em comparação com tratamento clínico conservador, sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil. **Métodos:** Construiu-se um modelo de Markov para simular o tratamento de AVCI agudo e suas consequências em curto e longo prazo. Foram conduzidas análises de custo-efetividade (anos de vida ganhos, AVG) e custo-utilidade (anos de vida ajustados pela qualidade de vida, QALY), considerando um horizonte temporal de tempo de vida. Parâmetros de eficácia e segurança foram obtidos em uma metanálise de dados individuais, considerando tratamento em até 3 horas e 3-4,5 horas. Os custos agudos e crônicos foram obtidos por análise secundária de dados de um hospital público brasileiro e expressos em reais (R\$). Foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística. Utilizou-se como limiar de disposição a pagar (LDP) 1 PIB (produto interno bruto) *per capita* para 2019 no Brasil (R\$ 31.833,50). **Resultados:** O tratamento com alteplase vs. conservador resultou em incremento de 0,22 AVG, 0,32 QALY e R\$ 4.320,12 em custo, com razão de custo-efetividade incremental (RCEI) estimada em R\$ 19.996,43/AVG e R\$ 13.383,64/QALY. Ambas as estimativas foram mais sensíveis a variações na efetividade e nos custos de tratamento agudo com alteplase. Para RCEI/AVG e RCEI/QALY, 70,7% e 93,1% das simulações na análise de sensibilidade probabilística estavam abaixo do LDP, respectivamente. **Conclusões:** O tratamento com alteplase até 4,5 horas após o início dos sintomas tem elevada probabilidade de ser custo-efetivo na perspectiva do SUS.

## ABSTRACT

**Objective:** To assess the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase for the treatment of acute ischemic stroke up to 4.5 hours after the onset of symptoms as compared to conservative medical treatment from the perspective of the Brazilian Public Health System. **Methods:** A Markov model was used to simulate the treatment of acute stroke and the associated short- and long-term

Recebido em: 30/10/2020. Aprovado para publicação em: 15/11/2020.

1. Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

2. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Registro de AVC de Joinville, Joinville, SC, Brasil.

4. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

5. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia/Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde – INCT/IATS (CNPQ 465518/2014-1), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

6. HTAnalyze Consultoria e Treinamento, Porto Alegre, RS, Brasil.

**Fonte de financiamento:** Este estudo foi financiado pela Boehringer Ingelheim do Brasil, instituição onde o trabalho foi executado.

**Congresso:** Este estudo foi aceito para apresentação em formato de pôster no Congresso Virtual ISPOR Europa 2020.

**Conflitos de interesses:** Alguns dos autores são funcionários da empresa produtora da tecnologia avaliada.

**Autor correspondente:** Daniela Barbosa Campos. Av. das Nações Unidas, 14.171, Vila Gertrudes, São Paulo, SP, Brasil.

CEP: 04794-000. Telefone: +55 (11) 96170-3377. E-mail: daniela.campos@boehringer-ingelheim.com

consequences. Cost-effectiveness (life-years gained, LYG) and cost-utility (quality-adjusted life years, QALY) analyses were performed considering a lifetime horizon. Efficacy and safety parameters were obtained from a meta-analysis of individual data, considering treatment within 3 hours and 3-4.5 hours after the onset of symptoms. Acute and chronic costs were derived from a secondary analysis of data obtained from a Brazilian public hospital and expressed in Brazilian *reais* (R\$). Probabilistic and deterministic sensitivity analyses were performed. The willingness to pay threshold (WPT) was established as 1 GDP *per capita* for 2019 in Brazil (R\$ 31,833.50). **Results:** Treatment with alteplase vs. conservative medical treatment was associated with an increase of 0.22 in LYG, 0.32 in QALY, and R\$ 4,320.12 in cost. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was estimated as R\$ 19,996.43/LYG and R\$ 13,383.64/QALY. Variations in effectiveness and costs of acute alteplase treatment had the greatest impact on sensitivity analyses. Considering ICER/LYG and ICER /QALY, 70.7% and 93.1% of the simulations in probabilistic sensitivity analysis were below the WPT, respectively. **Conclusions:** Treatment with alteplase up to 4.5 hours after the onset of symptoms has a high probability of being cost-effective from the perspective of the Brazilian Public Health System.

## Introdução

No Brasil, apesar da redução na mortalidade cardiovascular registrada entre 1992 e 2016 – a redução mais acentuada nas taxas padronizadas por idade em todas as categorias de doenças cardiovasculares no grupo de países que compõem o BRICS (Zou *et al.*, 2020) –, as doenças cardíacas isquêmicas ainda representam a maior causa de mortalidade no país, tanto em homens quanto mulheres nas faixas etárias a partir de 30 anos (Brasil, 2019b). Da mesma forma, permanece elevado o impacto da doença cerebrovascular: o acidente vascular cerebral (AVC), apareceu, em 2016, como segundo no *ranking* das principais causas de óbito entre mulheres de todas as regiões e entre homens do Sul e do Sudeste na faixa de 30 a 69 anos. Nesse ano, conforme dados do estudo *Global Burden of Disease* (GBD), o Brasil registrou 107.258 mortes por AVC, das quais 66.261, ou 62%, resultaram de AVC isquêmico (AVCi) (de Santana *et al.*, 2018). Dados de mortalidade no Brasil em 2018 e 2019 também colocam as doenças cerebrovasculares como segunda causa de óbito mais frequente, inferior apenas à mortalidade por doenças isquêmicas do coração (Brasil, 2020).

Além da mortalidade, o AVCi tem importante impacto econômico e social. Conforme o Ministério da Saúde, a maior parte dos sobreviventes de AVC no país precisarão de reabilitação para sequelas neurológicas, com aproximadamente 70% não retornando ao trabalho (Brasil, 2012). Em 2016, a taxa de anos de vida perdidos por incapacidade (DALYs) por AVCi foi de 1.215,72/100.000 habitantes na faixa economicamente ativa de 50 a 69 anos, independentemente de sexo, e a taxa de anos vividos com incapacidade (YLD) nesse mesmo grupo etário foi de 157,01/100.000. Na população acima de 70 anos, que cresce no Brasil com o processo de transição demográfica e na qual a recuperação funcional é mais difícil, foram registradas, em 2016, taxas de DALY de 5.393,9/100.000 e de YLD de 681,21/100.000 (de Santana *et al.*, 2018) por AVCi. Evidências de outros países (Bugarski Ignjatovic *et al.*, 2015) mostram comprometimento cognitivo em até 90% dos pacientes nas primeiras semanas após o AVC, incluindo diminuição na atenção, na capacidade de fala/linguagem e em

funções executivas, mesmo na presença de recuperação satisfatória da capacidade funcional. Um estudo realizado na Suécia (Ullberg *et al.*, 2015) mostrou ainda uma deterioração funcional (maior dependência na realização de atividades do dia a dia) em sobreviventes de AVC até 12 meses após o evento.

O tratamento do AVCi envolve, além de medidas conservadoras (monitoramento da evolução natural do quadro clínico e medidas de suporte), a trombólise intravenosa com alteplase na fase aguda, dentro de uma estreita janela terapêutica após o início dos sinais e sintomas clínicos. Inicialmente estabelecida como sendo de 3 horas (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1995), essa janela terapêutica foi posteriormente ampliada para 4,5 horas (Lansberg *et al.*, 2009). De fato, as diretrizes de tratamento do AVCi no Sistema Único Saúde (SUS) (Brasil, 2012) reconhecem como “fase aguda” o período de 4,5 horas após início dos sinais e sintomas, recomendando o tratamento com alteplase nesse intervalo. Uma análise anterior (Araújo *et al.*, 2010) a partir da perspectiva do SUS já demonstrou o custo-efetividade para tratamento com alteplase em até 3 horas. Contudo, dado o protocolo utilizado atualmente no país, assim como as evidências que indicam que quanto mais precoce o tratamento, melhores os resultados para o paciente (Whiteley *et al.*, 2016), é fundamental avaliar também o custo-efetividade do tratamento com alteplase conforme preconizado atualmente pelo Ministério da Saúde.

Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi realizar uma análise de custo-efetividade e custo-utilidade da trombólise com alteplase no tratamento de AVCi agudo em até 4,5 horas após o início dos sinais e sintomas, em comparação com tratamento conservador, considerando suas consequências em curto e longo prazo, sob a perspectiva do SUS do Brasil.

## Métodos

### População-alvo

A população-alvo deste estudo são pacientes com primeiro evento de AVCi agudo, elegíveis para trombólise conforme

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do SUS (Brasil, 2012) e bula do medicamento [Actilyse® (alteplase). Bula profissional. Boehringer Ingelheim. Anvisa; 2019]: pacientes de ambos os sexos com AVCi agudo confirmado por neurologista, apresentando sinais e sintomas há 4,5 horas ou menos até a infusão do medicamento, com idade acima de 18 anos e sem sinais de hemorragia em exames de tomografia computadorizada ou ressonância magnética.

### Fontes de eficácia e segurança

O modelo desenvolvido para análise de custo-efetividade e custo-utilidade compara duas opções de tratamento: trombólise com alteplase 0,9 mg/kg (máximo de 90 mg), por via intravenosa, com 10% da dose aplicada em *bolus* e o restante continuamente ao longo de 60 minutos, ou tratamento clínico conservador.

Foi conduzida uma busca na literatura científica por revisões sistemáticas prévias que investigassem a eficácia e a segurança de alteplase no tratamento de AVCi agudo até 4,5 horas após o início dos sinais e sintomas. As buscas por revisões sistemáticas publicadas até 13/12/2019 foram conduzidas no *Clinical Queries* do PubMed. A estratégia de busca está apresentada na Tabela 1.

A busca identificou 389 registros. Dois estudos foram ainda identificados nas listas de referências das publicações incluídas e mediante busca no PubMed sem utilização do filtro de revisões sistemáticas. Após seleção de títulos e resumos, 15 publicações completas foram avaliadas. Duas publicações de uma metanálise com dados de pacientes individuais foram selecionadas como fonte de eficácia e segurança para o modelo (Emberson *et al.*, 2014, Whiteley *et al.*, 2016).

Essas metanálises incluíram dados de 6.765 pacientes de nove ensaios clínicos randomizados de fase 3, comparando alteplase com placebo ou controle aberto. Os ensaios clínicos avaliaram o tratamento com alteplase em diferentes intervalos de tempo até o tratamento. Para o presente estudo, foram considerados apenas os resultados que incluíram pacientes

tratados em até 4,5 horas, subdividindo em pacientes tratados em até 3 horas e de 3 a 4,5 horas, considerando que a eficácia de alteplase apresenta relação linear inversa com o tempo até o tratamento ( $p = 0,016$ ) (Emberson *et al.*, 2014). As metanálises foram conduzidas em modelos de regressão logística estratificadas por estudo e ajustadas por tempo até tratamento, gravidade do AVC na apresentação e idade dos pacientes.

As probabilidades de eventos no grupo controle e a medida de efeito do tratamento com alteplase reportadas nas metanálises utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 2.

Nas metanálises, não são reportadas medidas de efeito de alteplase para pacientes nos níveis de incapacidade mRS 2-3 e 4-5. Assim, a proporção de pacientes com mRS 2-3 no grupo com mRS 2-5 (45,8%) foi estimada a partir da proporção de pacientes em cada categoria de mRS no grupo controle relatada na publicação de Whiteley *et al.* (2016). Essa proporção foi utilizada para estimar a probabilidade de transição para mRS 2-3 em ambos os braços de comparação (não assumindo benefício de alteplase nessa distribuição). Foram considerados para a presente análise ciclos com duração de três meses no primeiro ano do modelo. Depois disso, os ciclos passaram a ter duração de um ano. Ao final do primeiro ciclo, pacientes que não fossem destinados para mRS 0-1, mRS 2-3 ou morte entraram no estado mRS 4-5.

### Desenho do modelo

Foi construído um modelo de Markov para simulação do tratamento de AVCi agudo e seguimento desses pacientes ao longo do tempo, para estimativa dos custos e dos desfechos dos tratamentos. Foram conduzidas análises de custo-efetividade, com desfecho medido em anos de vida ganhos (AVG) e custo-utilidade, com desfecho medido em anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), considerando um horizonte temporal de tempo de vida toda.

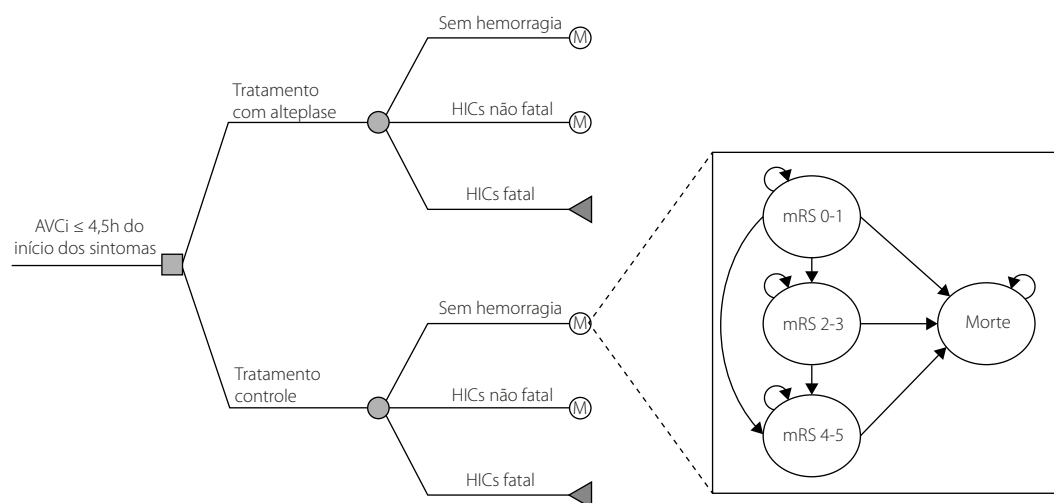
**Tabela 1.** Estratégia de busca utilizada na revisão da literatura sobre eficácia e segurança de alteplase no tratamento de acidente vascular cerebral isquêmico

Identificador	Estratégia	Hits
#1	"Thrombolytic Therapy"[MeSH] OR "Thrombolytic Therapy" OR "Fibrinolytic" OR "Thrombolysis"	75.187
#2	"Tissue Plasminogen Activator"[MeSH] OR "Tissue Plasminogen Activator" OR ("Plasminogen Activator, Tissue") OR ("Tissue Activator D 44") OR ("Tisokinase") OR ("Tissue-Type Plasminogen Activator") OR ("Tissue Type Plasminogen Activator") OR ("TTPA") OR ("T Plasminogen Activator") OR ("Alteplase") OR ("Plasminogen Activator, Tissue Type") OR ("Activase") OR ("Actilyse") OR ("alteplase") OR ("tPA")	43.254
#3	(#1 OR #2)	102.147
#4	Stroke[MeSH] OR "Stroke"	324.713
#5	(#3 AND #4)	19.445
#6	"systematic"[sb]	144.239
#7	(#5 AND #6)	389

**Tabela 2.** Desfechos de eficácia e segurança utilizados no modelo de alteplase no tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico

Desfecho	Controle (%)	Alteplase OR (IC 95%)	Fonte
HIC sintomática (0-4,5h)*	1,36%	5,55 (4,01 – 7,7)	Whiteley <i>et al.</i> , 2016
HIC fatal			
0-3h	0,4%	10,86 (2,54 – 46,41)	Emberson <i>et al.</i> , 2014
3-4,5h	0,4%	5,63 (2,49 – 12,76)	Emberson <i>et al.</i> , 2014
Desfecho em 3 meses†			
mRS 0-1			
0-3h	27,6%	1,75 (1,35 – 2,27)	Emberson <i>et al.</i> , 2014
3-4,5h	27,6%	1,26 (1,05 – 1,51)	Emberson <i>et al.</i> , 2014
Morte			
0-3h	18%	1,00 (0,81 – 1,24) ††	Emberson <i>et al.</i> , 2014
3-4,5h		1,14 (0,95 – 1,36) ††	Emberson <i>et al.</i> , 2014

Nota: \*Estudo não apresenta OR separado por tempo até tratamento, utilizado OR geral de alteplase vs. placebo. †Modified Rankin scale (mRS): 0-1 – desfecho ótimo (paciente livre de sintomas ou sintomas residuais sem perda de atividade); 5-6 – desfecho muito ruim (paciente acamado ou óbito) aos 3-6 meses. †† Hazard ratio (IC95%). HIC: hemorragia intracraniana. IC: intervalo de confiança.



AVCi: acidente vascular isquêmico; HICs: hemorragia intracraniana sintomática; mRS: escala de Rankin modificada.

**Figura 1.** Modelo de Markov para simulação do tratamento de AVCi agudo e seguimento.

O desenho esquemático do modelo está apresentado na Figura 1. Pacientes com AVCi, elegíveis para trombólise em até 4,5 h do início dos sinais e sintomas, poderiam receber tratamento clínico convencional ou trombólise. Foram utilizados parâmetros distintos, de acordo com o tempo até o tratamento (0-3 h ou 3-4,5 h), para o grupo que recebeu trombólise. Assim, o resultado agrupado para o braço trombólise é ponderado pela proporção de pacientes tratados em cada período, conforme descrito em coorte de pacientes atendidos em hospital público do Brasil, onde, entre pacientes tratados em 0-4,5 h, 50,5% foram tratados em até 3 h e 49,5% foram tratados em 3-4,5 h (Cougo-Pinto *et al.*, 2012).

Após o tratamento, os pacientes poderiam apresentar hemorragia intracraniana sintomática (HICs) fatal ou não fatal.

Os sobreviventes eram distribuídos ao final do primeiro ciclo entre quatro estados, representando diferentes níveis de incapacidade (avaliada pela escala de Rankin modificada – mRS: mRS 0-1, 2-3, 4-5) e morte, estrutura adotada em modelo de avaliação de custo-utilidade para alteplase prévio (Pan *et al.*, 2014).

Ao final de cada ciclo, os pacientes poderiam permanecer no mesmo nível de incapacidade, progredir ou morrer. A progressão para níveis piores de incapacidade ocorreria por reincidência de AVC. Pacientes com AVC recorrente receberiam tratamento clínico sem trombólise, e foram distribuídos igualmente entre os níveis de incapacidade, conforme modelos de custo-efetividade de alteplase prévios (Fagan *et al.*, 1998; Sinclair *et al.*, 2001; Sandercock *et al.*, 2004; Tung *et al.*,

2011; Boudreau *et al.*, 2013; Pan *et al.*, 2014). A morte poderia ser causada por AVC recorrente ou por outras causas. As taxas de mortalidade por todas as causas, de acordo com idade e sexo, foram obtidas diretamente das Tábuas de Mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2018 para idades abaixo de 80 anos e da extrapolação delas para as idades acima de 80 anos. As Tábuas são utilizadas pelo Ministério da Previdência Social (MPS) para avaliações atuariais que tratam dos benefícios de segurados válidos ou inválidos (Brasil, 2019b; Castro, 2015).

Assumiu-se que os pacientes apresentam risco aumentado de mortalidade por todas as causas de acordo com o nível de incapacidade avaliada pela mRS (Fang *et al.*, 2014). Para prevenir dupla contagem de morte por AVC recorrente na mortalidade por todas as causas, foi estimada a proporção de morte por AVC em comparação com o total de mortes nos registros do Sistema de Informações Hospitalares do SUS no ano de 2019. Essa proporção foi descontada do total de mortes por todas as causas a cada ciclo.

No caso-base, os pacientes entravam no modelo com 65 anos, considerando a idade média de uma coorte de pacientes brasileiros com AVCi primário atendidos em Joinville (Cabral *et al.*, 2019). Os custos foram expressos em reais (R\$). Foi aplicada taxa de desconto para custos e efetividade de 5% ao ano em todo o modelo. A perspectiva adotada foi de um terceiro pagador público (Sistema Único de Saúde – SUS).

### Utilidades

Em buscas conduzidas até março de 2020 nas bases de dados PubMed, Lilacs e SciELO, não foram identificadas avaliações de utilidade por nível de incapacidade após AVC no Brasil. Foram utilizados dados de utilidade internacionais, avaliados pelo método *time trade-off* reunidos em duas revisões sistemáticas sobre estudos de avaliação de utilidade (Post *et al.*, 2001; Tengs & Lin, 2003). Para mRS 2-3 e 4-5, foram utilizados os valores médios e amplitude de variação estimados em pacientes de risco para AVC, conforme descritos por Post *et al.* (2001), sendo esses os mesmos valores de utilidade empregados no modelo de Araújo *et al.* (2010). Para mRS 0-1, foi utilizada a mediana e variação de valores de utilidade em pacientes de risco ou após AVC identificados na revisão de Tengs & Lin (2003).

A fonte para desutilidade por HICs foi o estudo de Sullivan & Ghushchyan (2006), estimada em um catálogo de escores avaliados pelo questionário *EuroQol 5 dimensions* (EQ-5D) para condições crônicas do *Medical Expenditure Panel Survey* (MEPS, de 2000-2002).

### Custos

Os custos diretos do tratamento de AVCi agudo foram estimados por meio de análise secundária dos dados de uma avaliação prospectiva dos custos associados com o tratamento de AVC em um hospital público de Joinville, utilizando

o método de microcusteio (Safanelli *et al.*, 2019). Na análise original, foram incluídos 196 pacientes com AVCi, 41 tratados com trombólise e 134 com tratamento clínico sem trombólise, além de 21 pacientes tratados com trombólise associada à trombectomia no período de 2016 a 2017. No presente estudo, por sua vez, foram considerados apenas os custos de pacientes com AVCi agudo não fatal que receberam tratamento clínico associado à trombólise ( $n = 38$ ) ou apenas tratamento clínico ( $n = 121$ ). Pacientes com AVCi agudo que foram tratados com trombólise associada à trombectomia e pacientes que foram a óbito durante a internação foram excluídos da análise. A exclusão dos óbitos se deve à pequena representatividade na amostra (3 óbitos em pacientes tratados com trombólise e 13 óbitos em pacientes que receberam tratamento clínico), o que instabiliza as médias calculadas. Porém, embora os óbitos tenham sido excluídos, foi considerado relevante representar, ainda que de forma diferente, o custo de internações que culminaram em óbito.

Foi realizada avaliação nos valores médios de Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) reduzidas nos anos de 2017-2019, para ambos os procedimentos de tratamento do AVCi agudo com uso de trombolítico (03.03.04.030-0) e tratamento de AVC (03.03.04.014-9). Um total de 9.902 AIHs para tratamento com trombolítico e de 583.994 AIHs para tratamento clínico foi identificado para o período analisado. A razão entre custo médio em AIHs com óbito registrado e sem óbito registrado foi de 1,40, 1,67 e 1,45, em 2017, 2018 e 2019, respectivamente, em pacientes tratados com trombolítico, e de 1,85 nos três anos avaliados para tratamento clínico, indicando que o custo em pacientes com óbito durante a internação é consistentemente mais alto do que em pacientes que sobrevivem. A partir desses dados, ficou constatada a importância de aplicar um multiplicador aos dados de casos não fatais da base de Joinville, para estimar o custo esperado de um evento fatal. O multiplicador médio implícito nos dados avaliados nesses anos, 1,51 e 1,85, para tratamento clínico com trombolítico e tratamento clínico sem trombolítico, foi aplicado sobre o custo de AVCi não fatal no modelo, para definir o custo de AVCi fatal.

O custo do medicamento foi obtido na tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em maio de 2020, sendo utilizado o Preço de Fábrica das três opções de apresentação de alteplase (50 mg, 20 mg e 10 mg), considerando ICMS de 0%, pois alteplase (Actilyse®) faz parte de um convênio que isenta ICMS para todos os estados. O custo por paciente foi calculado considerando o peso médio de adultos brasileiros por sexo (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2008) e as unidades de alteplase necessárias para atingir a dosagem preconizada de 0,9 mg/kg.

Os custos crônicos do seguimento dos pacientes (medicamentos e insumos, reinternações por AVC e consultas médicas) e os custos com reabilitação (fisioterapia, fonoaudiologia e/ou

psicoterapia) também foram obtidos em análise de seguimento de 147 pacientes, acompanhados no Registro de AVC de Joinville (SC) (Safanelli *et al.*, 2019). Os custos do seguimento dos pacientes, exceto para consultas médicas, foram estimados também pelo método de microcusteio e foram computados de acordo com o nível de incapacidade após o AVCi (avaliado na alta hospitalar), categorizando pelas faixas de mRS utilizadas no modelo. Para reabilitação e consultas médicas, os dados de seguimento da coorte apresentavam apenas a frequência de consultas médicas em UBS ou em ambulatório público, assim

como a frequência e a duração das terapias de reabilitação. O custo foi estimado com os valores de reembolso pelos procedimentos obtidos no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (Sigtap), listados na Tabela 3. Custos de seguimento foram aplicados em todos os ciclos, e custos com reabilitação foram aplicados nos primeiros seis meses, conforme dados observados na amostra (tempo de reabilitação máximo de seis meses). Resultados para as análises de custos estão apresentados com os outros parâmetros do modelo na Tabela 4.

**Tabela 3.** Valores de reembolso por procedimentos utilizados para estimativa de custo com consultas e reabilitação

Procedimento	Reembolso ambulatorial
03.01.01.007-2 – Consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00
03.01.01.016-1 – Consulta/atendimento domiciliar na atenção especializada	R\$ 3,14
03.02.06.001-4 – Atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro-cinético-funcionais sem complicações sistêmicas*	R\$ 4,67
03.02.06.002-2 – Atendimento fisioterapêutico em pacientes com distúrbios neuro-cinético-funcionais com complicações sistêmicas*	R\$ 6,35
03.01.07.011-3 – Terapia fonoaudiológica individual	R\$ 10,90
03.01.08.017-8 – Atendimento individual em psicoterapia	R\$ 2,55

\*Para fisioterapia foi considerado o custo médio dos procedimentos listados (R\$ 5,51)

**Tabela 4.** Parâmetros do modelo e intervalos de variação utilizados em análises de sensibilidade

Variável	Valor de referência	Intervalo	Fonte
Proporção de pacientes atendidos em até 3h dos sintomas*	50,5%	40,4 a 60,6%	Cougo-Pinto <i>et al.</i> , 2012
Incidência de eventos			
HICs			
Controle	1,27%	-	Whiteley <i>et al.</i> , 2016
Alteplase (0-4,5h)	6,68%	4,92 a 9,03%*	Whiteley <i>et al.</i> , 2016
HICs fatal			
Controle	0,41%	-	Emberson <i>et al.</i> , 2014
Alteplase (0-3h)	4,27%	1,03 a 16,02%	Emberson <i>et al.</i> , 2014
Alteplase (3-4,5 h)	2,26%	1,01 a 4,98%	Emberson <i>et al.</i> , 2014
Desfecho em 90 dias			
mRS 0-1			Emberson <i>et al.</i> , 2014
Controle	27,65%	-	
Alteplase (0-3 h)	40,08%	34,03 a 46,45%	
Alteplase (3-4,5 h)	32,50%	28,64 a 36,59%	
mRS 2-3*†			Whiteley <i>et al.</i> , 2016
Controle	24,89%	-	
Alteplase (0-3h)	19,20%	-	
Alteplase (3-4,5 h)	25,51%	-	
mRS 4-5*†			Whiteley <i>et al.</i> , 2016
Controle	29,50%	19,91 a 29,86%	
Alteplase (0-3 h)	22,76%	15,36 a 23,04%	
Alteplase (3-4,5 h)	25,51%	17,21 a 25,82%	

Variável	Valor de referência	Intervalo	Fonte
Morte			Emberson <i>et al.</i> , 2014
Controle – %	17,96%		
Alteplase (0-3h)	17,96%	14,55 a 22,27%	
Alteplase (3-4,5h)	20,48%	17,06 a 24,43%	
Risco adicional de morte por todas as causas por nível de incapacidade			Fang <i>et al.</i> , 2014
mRS 0-1 – HR (IC 95%)	1,7	1,3 a 2,1	
mRS 2-3 – HR (IC 95%)	2,9	2,3 a 3,5	
mRS 4-5 – HR (IC 95%)	8,3	5,2 a 13,2	
AVC recorrente (variável ao longo do tempo)			Cabral <i>et al.</i> , 2019
Até 6 meses	2,7%	1,2 a 5,1%	
6 a 12 meses	2,2%	0,9 a 4,4%	
1 a 2 anos	4,7%	2,7 a 7,7%	
2 a 3 anos	4,3%	2,3 a 7,2%	
3 a 4 anos	2,1%	0,8 a 4,5%	
4 a 5 anos ‡	0,7%	0,1 a 2,5%	
Mortalidade em AVC recorrente*			Dantas <i>et al.</i> , 2019
50-59 anos§	18,71%	14,97 a 22,45%	
60-69 anos	18,85%	15,08 a 22,62%	
70-79 anos	21,35%	17,08 a 25,62%	
≥ 80 anos	27,86%	22,29 a 33,43%	
Mortalidade geral por sexo e idade	1,5 – 33,7%	-	IBGE e MPS
% Mortalidade geral devido a AVC recorrente*			SIH/SUS 2019
50-54 anos§	7,37%	5,90 a 8,85%	
55-59 anos§	7,06%	5,65 a 8,47%	
60-64 anos	7,48%	5,98 a 8,98%	
65-69 anos	7,41%	5,93 a 8,89%	
70-74 anos	7,81%	6,25 a 9,38%	
75-79 anos	8,07%	6,46 a 9,69%	
≥ 80 anos	7,16%	5,73 a 8,59%	
Utilidades			
mRS 0-1	0,76	0,73 a 0,93	Tengs & Lin, 2003
mRS 2-3	0,55	0,39 a 0,75	Post <i>et al.</i> , 2001
mRS 4-5	0,26	0,11 a 0,39	Post <i>et al.</i> , 2001
Desutilidade HICs	-0,181	- 0,145 a -0,218	Sullivan & Ghushchyan, 2006
Sexo masculino (%)	51,32	41,05 a 61,58%	Dantas <i>et al.</i> , 2019
Peso corporal (kg)*			IBGE, 2008
Homens	72,4	57,92 a 86,88	
Mulheres	62,3	49,84 a 74,76	
Custos (R\$)			
Custo alteplase*			PF CMED, 2020
50 mg	2.022,99	1618,39 a 2427,59	
20 mg	809,19	647,35 a 971,03	
10 mg	404,59	323,67 a 485,51	

Variável	Valor de referência	Intervalo	Fonte
Custo AVC agudo não fatal			Safanelli <i>et al.</i> , 2019
Controle (n=121)	7.166,81	6.309,53 a 8.024,09	
Alteplase (n=38)	12.472,35	9.480,50 a 15.464,21	
Custo AVC agudo fatal			Calculado**
Controle	13.269,30	11.682,06 a 14.856,55	
Alteplase	18.794,01	14.285,73 a 23.302,30	
Custo AVC crônico anual			Safanelli <i>et al.</i> , 2019
mRS 0-1 (n=75)	1.118,91	604,59 a 1.633,22	
mRS 2-3 (n=43)	2.300,84	1.567,68 a 3.034,01	
mRS 4-5 (n=29)	9.145,93	5.585,98 a 12.705,88	
Custo reabilitação no primeiro semestre			Safanelli <i>et al.</i> , 2019
mRS 0-1 (n=75)	3,33	0 a 7,76	
mRS 2-3 (n=43)	32,55	6,41 a 58,68	
mRS 4-5 (n=29)	146,04	94,19 a 197,90	

\* Variação-padrão de 20% utilizada na ausência de intervalo de confiança para variação em análise de sensibilidade determinística ou probabilística. † Calculada a proporção de pacientes com mRS 2-3 entre os pacientes com mRS 2-5 tratados em até 4,5 h no grupo controle/placebo (45,8%). Assumida mesma proporção para pacientes em uso de alteplase. ‡ Taxa de reincidência em 4-5 anos foi utilizada para o restante dos anos do modelo. § Dado utilizado apenas no cenário de análise com idade de entrada no modelo de 50 anos. \*\* Calculado com a aplicação do multiplicador de custo fatal. HICs, hemorragia intracraniana sintomática. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; MPS: Ministério da Previdência Social; mRS: escala Rankin modificada.

### Análises de sensibilidade

Foram conduzidas análises de sensibilidade determinísticas univariadas para identificar incertezas nos parâmetros com maior influência nas estimativas do modelo. Adicionalmente, também foi conduzida análise de sensibilidade probabilística (ASP), com variação de todos os parâmetros randomicamente dentro de suas distribuições estatísticas, sendo conduzidas 1.000 simulações baseadas nos intervalos de confiança de 95%. Assumiu-se que probabilidades e utilidades apresentam distribuição beta, enquanto medidas de associação (HR e OR) apresentam distribuição log-normal e custos apresentam distribuição gama. Para parâmetros em que não houvesse IC 95%, uma variação padrão de  $\pm 20\%$  foi assumida. Os parâmetros de efetividade de alteplase foram variados dentro do IC 95% para as medidas de associação descritas na Tabela 4.

Adicionalmente, foram conduzidas análises de cenário, com alteração de fonte de alguns parâmetros do modelo, mantendo os demais parâmetros referentes ao caso-base.

Foram analisados cenários variados para idade de entrada, taxa de reincidência de AVC e fonte de custo do tratamento do AVC, considerando os itens previstos no painel de especialistas descrito por Araújo *et al.* (2010) e atualizados com os valores atuais da tabela Sigtap.

### Resultados

A Tabela 5 resume os resultados para o caso-base. Considerando o horizonte temporal deste estudo, o tratamento com alteplase em comparação com controle resultou em 0,22 AVG incrementais, 0,32 QALY incrementais e um custo incremental de R\$ 4.320,12, com RCEI estimada em R\$ 19.996,43/AVG e R\$ 13.383,64/QALY. A análise dos resultados de acordo com o tempo até o tratamento demonstra melhor RCEI para pacientes tratados em até 3 horas do início dos sinais e sintomas.

Os resultados das análises de cenário, com variação de idade de entrada, taxa de reincidência de AVC e fonte de custo do tratamento do AVC, aparecem na Tabela 6.

**Tabela 5.** Resultados da análise de custo-efetividade e custo-utilidade no caso base e por faixas de tempo até tratamento

Intervenção	Custos totais (R\$)	AVG	QALY	RCEI (R\$/AVG)	RCEI (R\$/QALY)
Controle	30.498,78	5,25	2,99		
Alteplase	34.818,90	5,47	3,31	R\$ 19.996,43	R\$ 13.383,64
0-3 h	34.225,38	5,66	3,50	R\$ 9.280,59	R\$ 7.367,85
3-4,5 h	35.424,41	5,28	3,13	R\$ 183.835,89	R\$ 36.193,27

AVG: Anos de vida ganhos; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

**Tabela 6.** Análises de cenário, valores alternativos e resultados

Variável	Valor	Fonte	RCEI/AVG	RCEI/QALY
Caso base			R\$ 19.996,43	R\$ 13.383,64
<b>Cenário alternativo A</b> – Idade de entrada	50 anos	Araújo <i>et al.</i> , 2010	R\$ 14.164,51	R\$ 5.663,94
<b>Cenário alternativo B</b> – Idade de entrada	60 anos	Premissa	R\$ 17.792,06	R\$ 10.287,98
<b>Cenário alternativo C</b> – Idade de entrada	62 anos	Martins <i>et al.</i> , 2020	R\$ 18.403,41	R\$ 11.942,61
<b>Cenário alternativo D</b> – Idade de entrada	68 anos	Goulart <i>et al.</i> , 2013	R\$ 21.574,28	R\$ 15.637,78
<b>Cenário alternativo E</b> – Taxa de reincidência de AVC fixa ao longo do tempo, completando taxa acumulada em 5 anos	3,27%	Cabral <i>et al.</i> , 2019	R\$ 22.152,62	R\$ 14.378,59
<b>Cenário alternativo F</b> – Taxa de reincidência de AVC fixa ao longo do tempo, completando taxa acumulada em 1,8 anos	7,68%	Lange <i>et al.</i> , 2018	R\$ 30.042,42	R\$ 18.305,26
<b>Cenário alternativo G</b> – Custo AVC agudo não fatal estimado em atualização do painel de especialistas do estudo de Araújo <i>et al.</i> , 2010.		Araújo <i>et al.</i> , 2010	R\$ 1.541,87	R\$ 1.031,97
Controle (R\$)	812,87			
Alteplase (R\$)*	831,62			

\* Custo com aquisição de alteplase não incluído neste valor.

Em análise de sensibilidade univariada, os fatores com maior impacto sobre as estimativas de RCEI/AVG incluem variações na efetividade de alteplase, custo do tratamento agudo com alteplase, risco adicional de morte em pacientes com mRS 0-1 e proporção de tratados em até 3 horas (Figura 2A). RCEI/QALY foi mais sensível a variações na efetividade de alteplase, custos agudos e crônicos do tratamento de AVCi, utilidade dos estados mRS 0-1 e 2-3 e risco de HIC fatal com alteplase (Figura 2B).

Considerando RCEI/AVG, em 96,6% das simulações, o tratamento com alteplase representa incremento de custo e incremento de efetividade, e em 0,3% representa decréscimo de custo com incremento de efetividade. Considerando um limiar de disposição a pagar (LDP) por AVG ou QALY de 1 PIB *per capita* para o ano de 2019 (R\$ 31.833,50), 70,7% das simulações para RCEI/AVG estavam abaixo do LDP (Figura 3A). A partir de um LDP de R\$ 22.000,00/AVG, a aceitabilidade de alteplase passa a ser superior à do tratamento controle, sendo superior a 80% em um limiar de R\$ 40.000,00/AVG (Figura 3B).

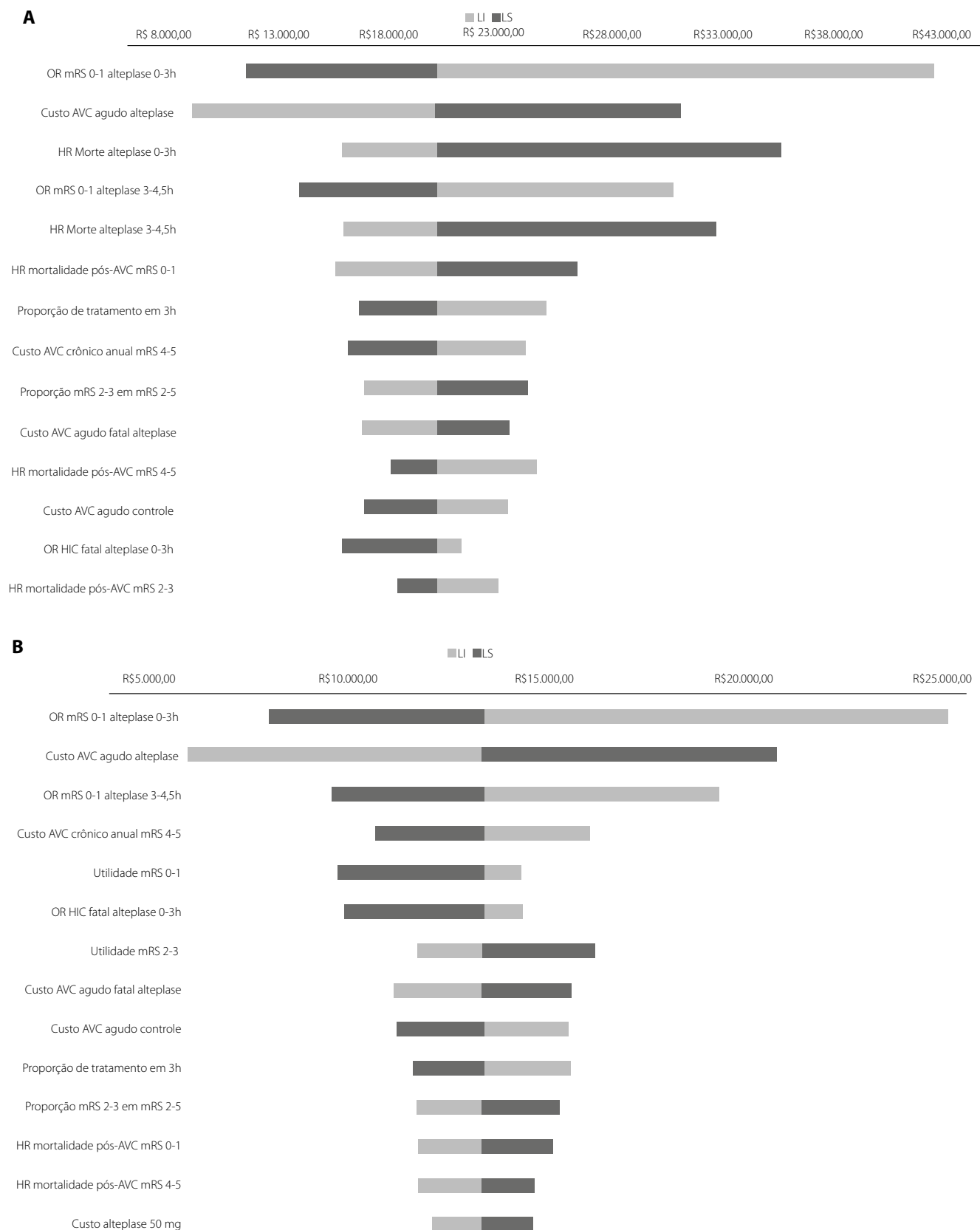
Para RCEI/QALY, 99,5% das simulações se encontram no quadrante de custo-efetividade e 0,5% se encontram no quadrante de dominância, sendo 93,1% abaixo do LDP presumido (Figura 4A). Considerando um LDP mínimo de R\$ 14.000,00/QALY, a preferência pela alteplase passa a ser maior que pelo controle. A preferência por alteplase é maior que 90% a partir de um LDP de R\$ 28.000,00/QALY (Figura 4B).

## Discussão

No presente estudo, o uso de alteplase para tratamento de AVCi, avaliado na perspectiva do SUS no intervalo de 0 a 4,5 horas do início dos sinais e sintomas, foi custo-efetivo, com 70,7% das simulações abaixo do LDP para AVG e 93,1% abaixo do LDP para QALY. Embora a análise por tempo até

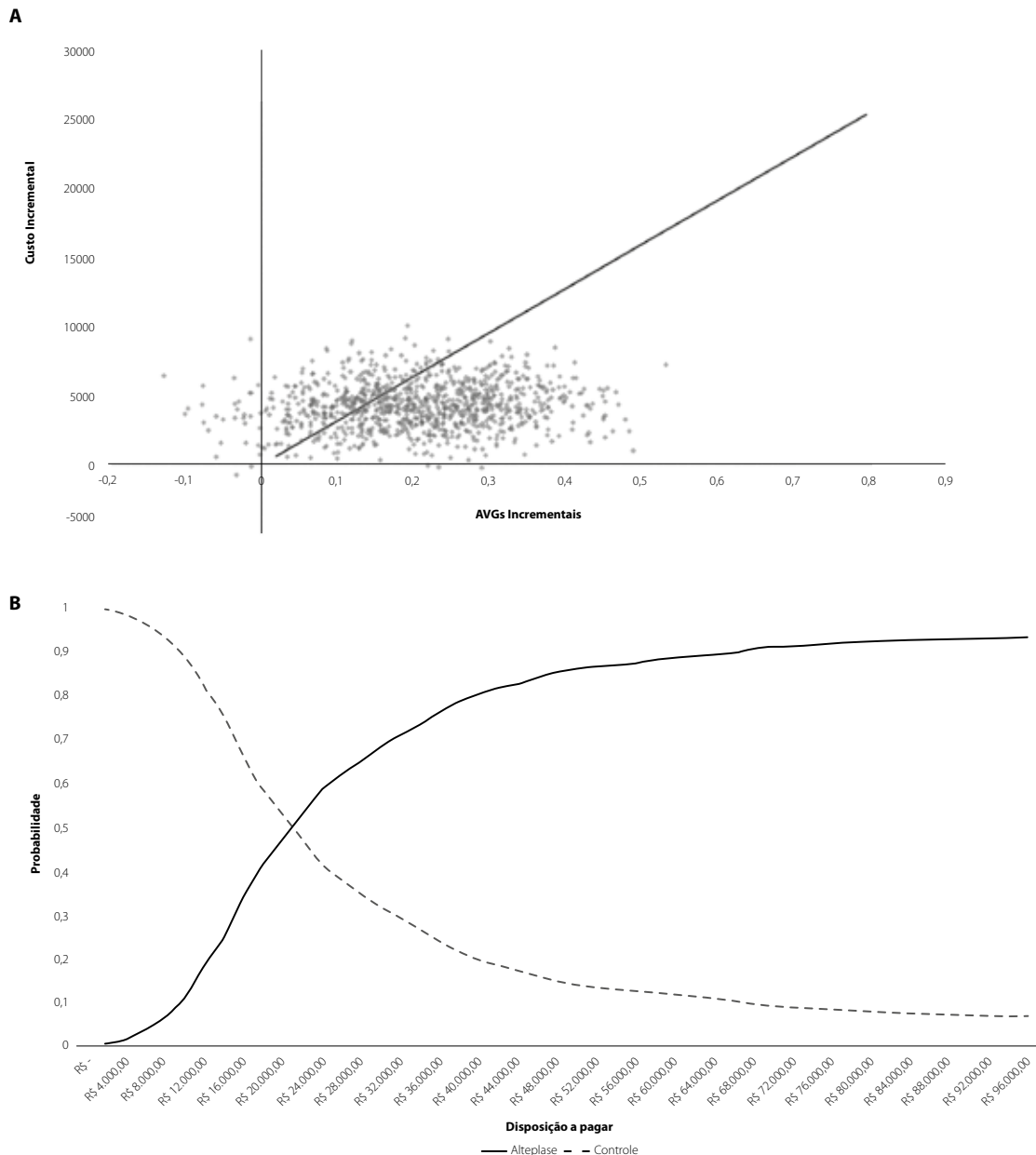
tratamento tenha mostrado a melhor RCEI para pacientes tratados em até 3 horas após o início dos sinais e sintomas, é importante considerar que a janela terapêutica mais curta diminui as chances de tratamento para um grande número de pacientes (Brasil, 2012; Wardlaw *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos, a *American Heart Association/American Stroke Association* atualizou em 2013 as recomendações acerca do uso de alteplase, ampliando o tempo de tratamento para 4,5 horas (Jauch *et al.*, 2013). Na Europa, a *European Stroke Organization* (ESO) recomendou o uso *off label* de alteplase até 4,5 horas em 2008/2009, após a disponibilização de novas evidências (Anani *et al.*, 2015). Uma revisão histórica de 20 anos de tratamento trombolítico com alteplase (Campbell *et al.*, 2015) concluiu que, na ausência de contraindicações específicas, a alteplase deve ser administrada na janela de 4,5 horas como padrão.

A escolha por um período mais amplo de tratamento, para além das 3 horas, já foi questionada em função do risco reconhecido de HIC associada ao tratamento trombolítico nas primeiras 48 horas (Emberson *et al.*, 2014). Entretanto, a metanálise com dados individuais de pacientes de Whiteley *et al.* (2016) mostrou que, embora o melhor desfecho do tratamento com trombolítico esteja associado ao menor intervalo possível entre o aparecimento de sintomas e a administração (assim como à gravidade do evento), a probabilidade de um desfecho ótimo a partir do tratamento no intervalo de 4,5 horas excede o risco de morte. No Brasil, um estudo com pacientes de AVCi grave [score mediano na escala NIHSS = 16 (10-20)] que receberam trombólise intravenosa em um hospital público até 4,5 horas após o início dos sinais e sintomas de fato não relatou aumento na ocorrência de HIC (Cougou-Pinto *et al.*, 2012). Além disso, um estudo realizado em hospital no estado de Roraima mostrou que, em pacientes sem



AVC: acidente vascular cerebral; HIC: hemorragia intracraniana; HR: *hazard ratio*; LI: limite inferior; LS: limite superior; mRS: escala de Rankin modificada; OR: *odds ratio*.

**Figura 2.** Gráfico de tornado para análise de sensibilidade univariada sobre A) RCEI/AVG e B) RCEI/QALY.



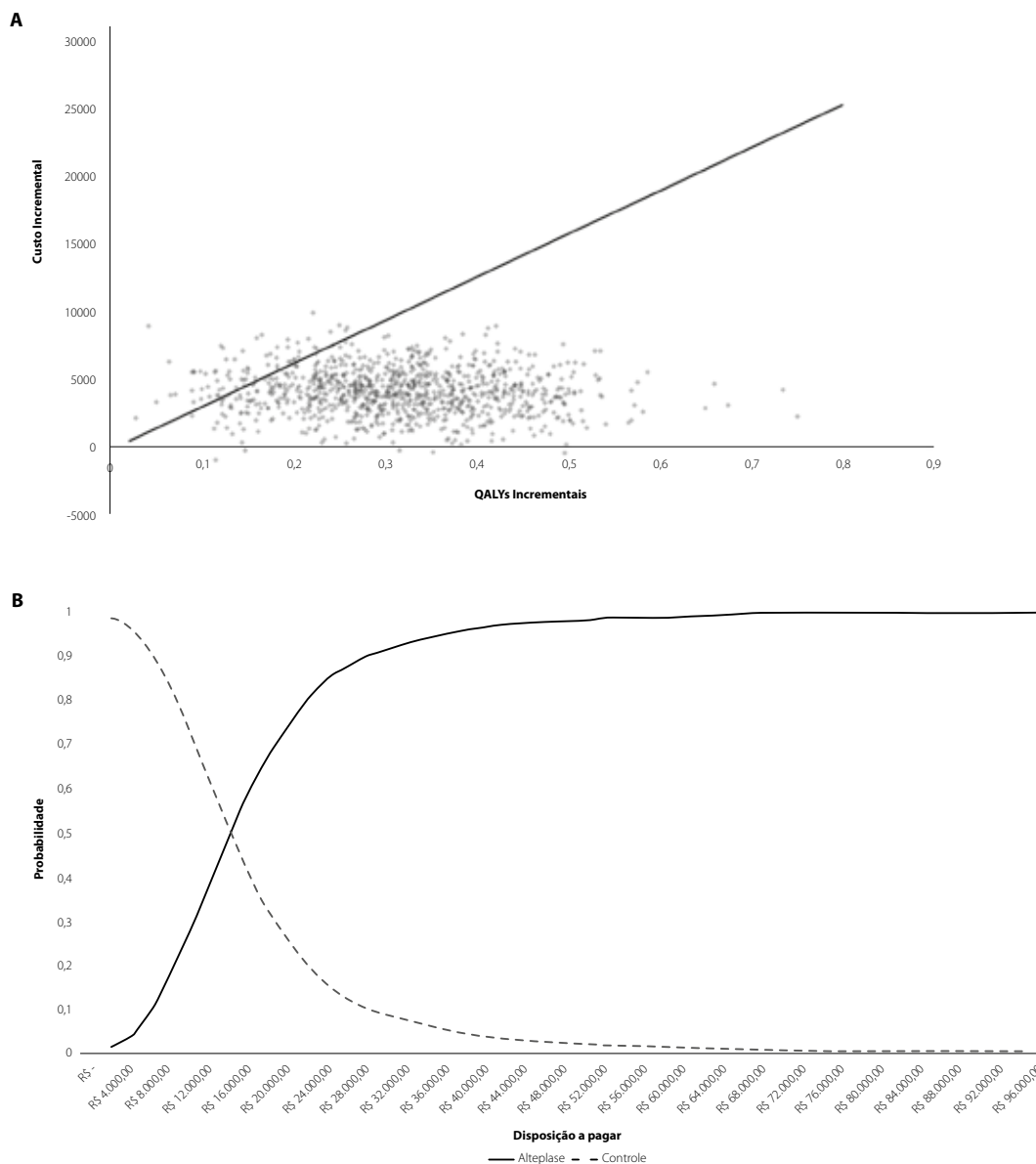
AVG: anos de vida ganhos; LDP: limiar de disposição a pagar; RCEI: razão de custo efetividade incremental.

**Figura 3.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística para RCEI/AVG. A) Gráfico de dispersão para 1.000 simulações e relação com LDP de R\$ 31.833,50/AVG. B) Curva de aceitabilidade para RCEI/AVG, considerando LDP variáveis.

tratamento trombolítico (Ribeiro Fonseca *et al.*, 2018), o AVCi teve um impacto significativo quanto ao desfecho socioeconômico: na amostra de 50 pacientes adultos, 10 pacientes recebiam benefícios/seguros governamentais antes do AVCi; depois de seis meses do AVCi, esse número subiu para 31. Esses aspectos reforçam a vantagem de estender a possibilidade de tratamento trombolítico ao maior número possível de pacientes, um aspecto mais bem viabilizado pela janela terapêutica de 4,5 horas. Além disso, apesar de evidência positivas, que mostram uma queda na incidência de AVC em

todo o mundo, fatores como o envelhecimento populacional e a falta de adesão a medidas preventivas contribuem para uma projeção de aumento no risco de AVC ao longo da vida (Virani *et al.*, 2020).

Vale destacar que o tratamento com trombolítico pelo SUS é restrito a instituições que apresentem recursos apropriados para o atendimento adequado de AVC (Brasil, 2012), as quais estão distribuídas principalmente em regiões metropolitanas e em maior concentração na região Sul e Sudeste do país (Martins *et al.*, 2013). Nesse sentido, a identificação de



LDP: limiar de disposição a pagar; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade de vida; RCEI: razão de custo efetividade incremental.

**Figura 4.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística para RCEI/QALY. A) Gráfico de dispersão para 1000 simulações e relação com LDP de R\$ 31.833,50/QALY. B) Curva de aceitabilidade para RCEI/QALY, considerando variações no LDP.

uma janela terapêutica mais ampla com garantia de eficácia (Emberson *et al.*, 2014) vai ao encontro da desigualdade de acesso a centros especializados ao cuidado do AVC. Por outro lado, essa desigualdade também representa uma limitação à extrapolação das estimativas apresentadas para algumas regiões com menor acesso à tecnologia.

O custo-utilidade do tratamento com alteplase em até 3 horas na perspectiva do SUS já havia sido demonstrado por Araújo *et al.* (2010). A estimativa de custos indiretos, por exemplo, ônus pela perda de produtividade, conforme análise de Araújo *et al.* (2010), é importante para a sociedade, porém pode apresentar grande variabilidade regional e

introduzir confusão nas estimativas de custo e custo-efetividade. Ainda, impede a comparação com os resultados de outros estudos que tenham incluído apenas custos diretos, inclusive no contexto brasileiro. Assim, embora seja impraticável a comparação de valores estimados, os resultados do presente estudo vão ao encontro da conclusão de estudo nacional prévio, mesmo com ampliação da janela temporal de tratamento. Nesse sentido, a análise tanto de custo-efetividade (AVG) como de custo-utilidade (QALY), com o uso de dados de custo estimados por microcusteio e ampla variação de parâmetros em análises de sensibilidade, aumenta a confiança nos resultados obtidos.

Listam-se como pontos fortes deste estudo a avaliação do custo-efetividade da alteplase na janela terapêutica preconizada pelos protocolos clínicos aplicados no Brasil, mas incorporando a diferença de benefício com o tratamento precoce. Adicionalmente, a modelagem foi baseada no desfecho clínico do paciente, considerando o nível de incapacidade resultante desse evento, com custos e qualidade de vida respectivos a esses níveis de incapacidade. Foram utilizadas como fonte de dados clínicos metanálises de dados de pacientes individuais de ensaios clínicos randomizados multinacionais, incluindo milhares de pacientes (Emberson *et al.*, 2014; Whiteley *et al.*, 2016). Entretanto, mesmo sendo uma fonte de evidência robusta da eficácia da intervenção, não representa a efetividade de seu uso em mundo real, uma limitação comum à maioria dos modelos de avaliação de custo-efetividade de medicamentos. Apesar das limitações inerentes à avaliação de custo-efetividade, incluindo a simplificação da realidade necessária à construção de modelos, a utilização de parâmetros baseados em dados da literatura e a falta de dados locais, especialmente de utilidade, as medidas de controle e ajuste foram suficientemente robustas para garantir a aplicabilidade dos resultados em diversos contextos.

## Conclusão

O presente estudo confirmou que o tratamento de AVCi com alteplase em até 4,5 horas após o início dos sinais e sintomas é custo-efetivo na perspectiva do SUS. Entretanto, para garantir que os benefícios desse tratamento sejam estendidos para um número máximo de pacientes, é importante a adesão de todos os serviços de saúde aos protocolos preconizados para o SUS, assim como a conscientização da população quanto à necessidade de procurar atendimento o mais prontamente possível na presença de sintomas que indiquem AVCi.

## Referências bibliográficas

- Actilyse® (alteplase). Bula profissional. Boehringer Ingelheim. Anvisa. 2019.
- Anani N, Mazya MV, Bill O, Chen R, Koch S, Ahmed N, et al. Changes in European label and guideline adherence after updated recommendations for stroke thrombolysis: Results from the safe implementation of treatments in stroke registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8(6 Suppl 3):S155-62.
- Araújo DV, Teich V, Passos RB, Martins SC. Analysis of the cost-effectiveness of thrombolysis with alteplase in stroke. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(1):12-20.
- Boudreau DM, Guzauskas G, Villa KF, Fagan SC, Veenstra DL. A model of cost-effectiveness of tissue plasminogen activator in patient subgroups 3 to 4.5 hours after onset of acute ischemic stroke. *Ann Emerg Med*. 2013;61(1):46-55.
- Brasil. Ministério da Previdência Social. Tábuas de mortalidade IBGE 2018 extrapoladas – MPS. 2019a. Available from: [http://www.antigo.previdencia.gov.br/wp-content/uploads/2019/12/Tabuas\\_de\\_Mortalidade\\_IBGE\\_2018\\_Extrapoladas-MPS.xls](http://www.antigo.previdencia.gov.br/wp-content/uploads/2019/12/Tabuas_de_Mortalidade_IBGE_2018_Extrapoladas-MPS.xls)
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS – Datasus. Informações de Saúde (TabNet). Mortalidade geral. Sistema de Informações sobre Mortalidade – SIM. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205>. Accessed on: Set 3, 2020.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2018 uma análise de situação de saúde e das doenças e agravos crônicos: desafios e perspectivas. Brasília: Ministério da Saúde; 2019b.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 664, de 12 de abril de 2012. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – trombólise no acidente vascular cerebral isquêmico agudo. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- Bugarski Ignjatovic V, Semnic M, Gebauer Bukurov K, Kozic D. Cognitive impairment and functional ability in the acute phase of ischemic stroke. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3251-6.
- Cabral NL, Nagel V, Conforto AB, Magalhaes PS, Venancio VG, Safanelli J, et al. High five-year mortality rates of ischemic stroke subtypes: A prospective cohort study in Brazil. *Int J Stroke*. 2019;14(5):491-9.
- Campbell BC, Meretoja A, Donnan GA, Davis SM. Twenty-year history of the evolution of stroke thrombolysis with intravenous alteplase to reduce long-term disability. *Stroke*. 2015;46(8):2341-6.
- Castro LG. Nota técnica sobre a metodologia adotada pelo Ministério da Previdência Social na extrapolação das tábuas de mortalidade IBGE para as idades acima de 80 anos. 2015. Available from: <http://www.antigo.previdencia.gov.br/wp-content/uploads/2015/06/NOTA-TECNICA-ATUARIAL-EXTRAPOLACAO-DA-TABUA-IBGE-MPS.pdf>
- Cougo-Pinto PT, Santos BL, Dias FA, Fabio SR, Werneck IV, Camilo MR, et al. Frequency and predictors of symptomatic intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a Brazilian public hospital. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(7):739-43.
- de Santana NM, Dos Santos Figueiredo FW, de Melo Lucena DM, Soares FM, Adami F, de Carvalho Pádua Cardoso L, et al. The burden of stroke in Brazil in 2016: An analysis of the global burden of disease study findings. *BMC Res Notes* 2018;11(1):735.
- Emberson J, Lees KR, Lyden P, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-35.
- Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, Ward RE, Tilley BC, Marler JR, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. Ninds rt-PA stroke study group. *Neurology*. 1998;50(4):883-90.
- Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. Long-term survival after ischemic stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2014;82(12):1033-7.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares, 2008. Tabela 2645 – Estimativas populacionais das medianas de altura e peso de crianças, adolescentes e adultos, por sexo, situação do domicílio e idade – Brasil e grandes regiões. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>.
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke*. 2013;44(3):870-947.
- Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: A metaanalysis. *Stroke*. 2009;40(7):2438-41.
- Martins SC, Pontes-Neto OM, Alves CV, de Freitas GR, Filho JO, Tosta ED, et al. Past, present, and future of stroke in middle-income countries: The Brazilian experience. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:106-11.
- Martins SCO, Weiss G, Almeida AG, Brondani R, Carbonera LA, de Souza AC, et al. Validation of a Smartphone Application in the Evaluation and Treatment of Acute Stroke in a Comprehensive Stroke Center. *Stroke*. 2020;51(1):240-6.

- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581-7.
- Pan Y, Chen Q, Zhao X, Liao X, Wang C, Du W, et al. Cost-effectiveness of thrombolysis within 4.5 hours of acute ischemic stroke in china. *PLoS One*. 2014;9(10):e110525.
- Post PN, Stiggebout AM, Wakker PP. The utility of health states after stroke: A systematic review of the literature. *Stroke*. 2001;32(6):1425-9.
- Ribeiro Fonseca AR, Murari RSW, Fonseca AJ, Buenafuentes SMF. Impacto socioeconômico do acidente vascular cerebral no estado de Roraima: Um estudo de coorte de base hospitalar. *Rev Bras Neurol Psiquiatr*. 2018;22(2):124-41.
- Safanelli J, Vieira LGDR, Araujo Td, Manchope LFS, Kuhlhoff MHR, Nagel V, et al. The cost of stroke in a public hospital in Brazil: A one-year prospective study. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2019;77(6):404-11.
- Sandercock P, Berge E, Dennis M, Forbes J, Hand P, Kwan J, et al. Cost-effectiveness of thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke assessed by a model based on uk nhs costs. *Stroke*. 2004;35(6):1490-7.
- Sinclair SE, Frighetto L, Loewen PS, Sunderji R, Teal P, Fagan SC, et al. Cost-utility analysis of tissue plasminogen activator therapy for acute ischaemic stroke: A Canadian healthcare perspective. *Pharmacoeconomics*. 2001;19(9):927-36.
- Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410-20.
- Tengs TO, Lin TH. A meta-analysis of quality-of-life estimates for stroke. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(3):191-200.
- Tung CE, Win SS, Lansberg MG. Cost-effectiveness of tissue-type plasminogen activator in the 3- to 4.5-hour time window for acute ischemic stroke. *Stroke*. 2011;42(8):2257-62.
- Ullberg T, Zia E, Petersson J, Norrving B. Changes in functional outcome over the first year after stroke: An observational study from the Swedish stroke register. *Stroke*. 2015;46(2):389-94.
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141(9):e139-e596.
- Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):Cd000213.
- Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, Blackwell L, Albers G, Bluhmki E, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: A secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925-33.
- Zou Z, Cini K, Dong B, Ma Y, Ma J, Burgner DP, et al. Time trends in cardiovascular disease mortality across the brics: An age-period-cohort analysis of key nations with emerging economies using the global burden of disease study 2017. *Circulation*. 2020;141(10):790-9.

# Perfil de hospitalizações potencialmente relacionadas à influenza: dados de uma autogestão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

*Hospitalizations potentially attributable to Influenza: data from the Brazilian Private Healthcare System Perspective*

João Paulo dos Reis Neto<sup>1</sup>, Juliana Martinho Busch<sup>1</sup>, Rafael Rodrigo Araujo<sup>2</sup>, Aline Barbosa<sup>2</sup>, Kelem Chagas<sup>2</sup>, Louis Boiron<sup>2</sup>, Vanessa Teich<sup>3</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p255-63

## Palavras-chave:

influenza, custos e análise de custo, hospitalização, doenças respiratórias, doenças cardiovasculares, saúde suplementar

## Keywords:

influenza, costs and cost analysis, hospitalization, respiratory tract diseases, cardiovascular diseases, supplemental health

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar, com dados de mundo real, hospitalizações por influenza e potencialmente relacionadas à influenza e seus custos associados em uma autogestão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil. **Métodos:** Estudo retrospectivo na base de dados de uma autogestão, de setembro/2016 a agosto/2019, para avaliar o perfil de hospitalizações por três grupos de doença: influenza/pneumonia, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares. Foram extraídos números absolutos de hospitalizações para cada grupo, assim como taxas de hospitalização, de re-hospitalização, custos totais e custo médio por paciente. **Resultados:** Foram registradas 1.047 hospitalizações por influenza/pneumonia, 148 por outras doenças respiratórias e 1.773 por doenças cardiovasculares. A maior taxa de hospitalização ocorreu para doenças cardiovasculares, seguida por influenza/pneumonia. Foram gastos R\$ 54,5 milhões, R\$ 32,4 milhões e R\$ 4,1 milhões com hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares, influenza/pneumonia e outras doenças respiratórias, respectivamente. O maior custo médio por hospitalização, por paciente, foi observado para influenza/pneumonia (R\$ 30.952), seguido por doenças cardiovasculares (R\$ 30.740) e outras doenças respiratórias (R\$ 27.661). Houve um maior número de hospitalizações no grupo com 65 anos ou mais, assim como maiores custos, representando 81,6% a 92,0% do custo total de hospitalizações para todas as faixas etárias. **Conclusões:** Influenza e doenças potencialmente relacionadas a ela, que incluem doenças respiratórias e cardiovasculares, são responsáveis por impactos clínicos e econômicos relevantes, com maiores custos associados às faixas etárias mais altas. Intervenções para minimizar o impacto da influenza, como vacinação, são de extrema relevância para a redução dos custos associados e devem ser consideradas pelos gestores.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate, through real-world data, hospitalizations attributed to influenza or potentially attributed to influenza and their costs in a health insurance from the Brazilian Private Healthcare System. **Methods:** Retrospective study conducted between September 2016 and August 2019 in a health insurance database to assess the hospitalization profile for three disease groups: influenza/pneumonia, other respiratory diseases and cardiovascular diseases. Absolute numbers of

Recebido em: 30/10/2020. Aprovado para publicação em: 15/11/2020.

1. Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde (Capesesp), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., São Paulo, SP, Brasil.

3. Consultora em Economia da Saúde, São Paulo, SP, Brasil.

**Financiamento:** A Sanofi forneceu apoio institucional para a contratação da consultoria responsável pela elaboração do artigo. As análises foram realizadas pela Capesp sem apoio financeiro. Não houve interferência da Sanofi nas análises de dados realizadas ou na elaboração do artigo.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** CAPESESP – Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde – Rio de Janeiro, RJ.

**Congressos onde o estudo foi apresentado:** Não foi apresentado até o momento.

**Conflito de interesses:** João Paulo dos Reis Neto e Juliana Busch não possuem conflito de interesses a declarar. Vanessa Teich é sócia de uma empresa de consultoria e recebeu honorários para a revisão da análise de dados e elaboração do artigo científico.

**Autor correspondente:** João Paulo dos Reis Neto. Av. Marechal Câmara, 160, 7º andar, Centro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

CEP: 20020-080. Telefone: (21) 2262-6092. E-mail: joaopaulo@capesp.com.br

hospitalizations for each group were extracted, as well as hospitalization rate, rehospitalization rate, total costs and average cost per patient. **Results:** There were 1,047 hospitalizations for influenza/pneumonia, 148 for other respiratory diseases and 1,773 for cardiovascular diseases. Higher hospitalization rates occurred for cardiovascular disease, followed by influenza/pneumonia. R\$ 54.5 million, R\$ 32.4 million, and R\$ 4.1 million were spent on hospitalizations attributed to cardiovascular disease, influenza/pneumonia and other respiratory diseases, respectively. The highest average cost per hospitalization, per patient, was observed for influenza/pneumonia (R\$ 30,952), followed by cardiovascular disease (R\$ 30,740) and other respiratory diseases (R\$ 27,661). A higher number of hospitalizations at older ages was observed, as well as higher costs, representing 81.6% to 92.0% of the total hospitalization costs for all age groups. **Conclusions:** Influenza and diseases potentially attributed to influenza, including respiratory and cardiovascular diseases, are responsible for relevant clinical and economic impacts. Higher hospitalization costs were associated with older age groups. Interventions to minimize the impact of influenza such as vaccination are very relevant to promote a cost reduction and should be considered by health managers.

## Introdução

A influenza é uma doença infecciosa com distribuição global, alta transmissão, tendência à sazonalidade e grande impacto na saúde pública, que pode levar a infecção de vias aéreas inferiores moderada a grave, hospitalização e óbito (World Health Organization, 2012). A real carga associada a essa doença é de difícil mensuração por questões relacionadas ao diagnóstico da infecção, à detecção do vírus influenza como agente etiológico e à indisponibilidade de dados em muitos contextos (GBD, 2018).

A infecção de vias aéreas inferiores representa globalmente a principal causa de mortalidade por doenças infecciosas (GBD, 2018), e aquelas relacionadas à influenza foram responsáveis por 145 mil mortes no mundo, entre todas as idades, em 2017, com taxa de mortalidade geral de 1,9 por 100 mil pessoas. No mesmo ano, foram estimadas 9,5 milhões de hospitalizações e 81,5 milhões de dias de hospitalização por infecções de vias aéreas inferiores atribuíveis à influenza. Para o Brasil, foram estimadas 6 mil mortes atribuíveis à influenza, com taxa de mortalidade geral de 2,8 por 100 mil habitantes e 164 mil hospitalizações nesse período (GBD, 2019).

O impacto da influenza entre idosos se mostra ainda maior. A maioria dos óbitos relacionados à influenza ocorre em pacientes com mais de 70 anos, sendo estimados 71 mil óbitos globalmente e uma taxa de mortalidade de 16,4 mortes por 100 mil habitantes para o ano de 2017 (GBD, 2019). A idade avançada também constitui fator de risco para o desenvolvimento da síndrome respiratória aguda grave (SRAG). No Brasil, entre as semanas epidemiológicas 1 a 32 de 2019, 46,0% dos óbitos por SRAG relacionada à influenza ocorreram em indivíduos com idade  $\geq 60$  anos, sendo esse o principal fator de risco para o óbito (Ministério da Saúde, 2019). A associação mais direta da influenza se dá com o desenvolvimento de pneumonia. A infecção recente por influenza aumenta o risco de pneumonia em aproximadamente 100 vezes (Shrestha *et al.*, 2015). Além das complicações respiratórias, ao longo dos anos, evidências têm demonstrado que a infecção pelo vírus influenza pode ser um fator de risco para a morbimortalidade cardiovascular, insuficiência renal e

outras doenças sistêmicas, provavelmente causadas por exacerbação de doenças subjacentes ou comorbidades (Centers for Disease Control and Prevention, 2010; Cohen *et al.*, 2010). De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o quadro prévio de influenza constitui um fator de risco para mortes por infarto agudo do miocárdio (IAM), doenças vasculares e diabetes. Porém, por questões relacionadas ao registro conjunto de tais óbitos com influenza, o impacto da influenza pode estar subestimado (Fleming *et al.*, 2005).

No Brasil, o Sistema de Saúde Suplementar atende aproximadamente 47 milhões de pessoas, ou cerca de 24% da população do país. Sob a perspectiva privada, as hospitalizações representam um relevante impacto financeiro, sendo consideradas o principal direcionador de custos, com 36,9% do total de custos para o ano de 2018 (R\$ 68,18 bilhões), seguida por exames complementares (18,1%) e consultas médicas (13,7%), de acordo com dados da Agência Nacional de Saúde Suplementar (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). Na população idosa, a quantidade e o custo de hospitalização são ainda maiores (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). Um estudo que avaliou projeções sobre as despesas assistenciais de planos de saúde médico-hospitalares indicou que a parcela com maior crescimento será a de internações, que passará de 57,1% do total estimado em 2017 para 59,3% em 2030 (Instituto de Estudos de Saúde Suplementar, 2019).

Quanto às causas de hospitalização no Sistema de Saúde Suplementar, as doenças do aparelho respiratório aparecem em segundo lugar, com 7,1% do total de internações, atrás apenas das indicações obstétricas (9,4%). Já as doenças do aparelho circulatório constituem 6,6% do total de hospitalizações (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018).

A proporção de beneficiários na última faixa etária entre as autogestões é a maior entre todos os segmentos de operadoras de planos do mercado de saúde suplementar, atingindo, em 2015, seu ápice histórico (30%) (UNIDAS, 2018).

Em sistemas de saúde com orçamentos limitados e necessidade de utilização racional de recursos, entender o ônus da doença é de grande importância, além de permitir o desenvolvimento de programas de vigilância e intervenção

(GBD, 2019). Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo avaliar, com dados de mundo real, hospitalizações relacionadas a influenza, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares, potencialmente relacionadas à influenza, e seus custos associados em uma autogestão do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil.

## Métodos

### **Desenho do estudo e características gerais da população**

Um estudo não intervencionista retrospectivo avaliou o período de setembro de 2016 a agosto de 2019 da base de dados de uma operadora de saúde para analisar o perfil de hospitalizações por três grupos de doença: influenza/pneumonia, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares.

Foram considerados elegíveis para inclusão pacientes de qualquer gênero ou faixa etária que apresentassem hospitalização no período de interesse da análise, registrados de acordo com os códigos da Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde décima edição (CID-10) relacionados a cada um dos três grupos de doença. Para o grupo influenza/pneumonia, foram considerados os códigos relativos a influenza e a pneumonia (J09-J18), uma vez que no dia a dia da prática clínica pode ocorrer descrição apenas da pneumonia, sem associação com o agente etiológico viral ou bacteriano. Para outras doenças respiratórias, J20 e J40-J46 foram considerados. E para doenças cardiovasculares, foram selecionados os códigos I20-I25, I50, I64 e G45, com o mesmo objetivo de capturar o maior número de casos relacionados, além de manifestações cardíacas, como, por exemplo, acidente vascular cerebral.

As informações utilizadas para a análise são oriundas da base de dados de uma operadora de saúde pertencente ao Sistema de Saúde Suplementar do Brasil, classificada como autogestão. A Caixa de Previdência e Assistência dos Servidores da Fundação Nacional de Saúde (Capesesp) é uma entidade fechada de previdência complementar patrocinada pela Fundação Nacional de Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Universidade Federal de Pernambuco, Universidade Federal de Campina Grande, Instituto Brasileiro de Museus, Instituto Federal de Pernambuco e Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia da Bahia. Desde 1990, oferece planos de assistência médico-hospitalar que prestam atendimento a cerca de 70 mil beneficiários de todas as faixas etárias (14,11% de 0 a 19 anos; 59,62% de 20 a 64 anos; 13,81% de 65 a 74 anos; 12,46% com 75 anos ou mais), distribuídos em todo o território nacional.

### **Extração e análise de dados sobre hospitalizações e custos**

Inicialmente, foram extraídos da base os números absolutos de hospitalizações para cada grupo de patologias de interesse

(influenza/pneumonia, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares) no período do estudo, assim como as taxas de hospitalização, definidas como o número absoluto de hospitalizações dividido pelo número total de beneficiários, expresso em número de hospitalizações por mil usuários.

As análises foram segmentadas em três períodos de tempo (P), conforme descrito a seguir. Para o período 1 (P1), foi considerado o intervalo entre setembro de 2016 e agosto de 2017. O período 2 (P2) foi definido como o espaço de tempo entre setembro de 2017 e agosto de 2018. Já o período 3 (P3) compreendeu a faixa de setembro de 2018 a agosto de 2019.

Taxas de re-hospitalização foram calculadas a partir do número absoluto de pacientes identificados na base pelos CIDs de interesse em cada grupo. O número absoluto de hospitalizações foi dividido pelo número de pacientes com hospitalizações em cada grupo, obtendo-se, então, a taxa de re-hospitalizações para cada grupo de doenças. Os dados foram segmentados por períodos de tempo.

Uma análise adicional sobre hospitalizações foi realizada com a segmentação da coorte do estudo por faixas etárias para cada um dos grupos de doenças e períodos de tempo. As faixas de idade utilizadas foram: 0 a 4 anos; 5 a 9 anos; 10 a 19 anos; 20 a 39 anos; 40 a 59 anos; 60 a 64 anos; 65 a 74 anos; e 75 anos ou mais para influenza/pneumonia e outras doenças respiratórias. Para o grupo de doenças cardiovasculares, foram utilizadas as faixas de 20 a 39 anos, 40 a 59 anos, 60 a 64 anos, 65 a 74 anos, e 75 anos ou mais. Para algumas análises, os dados foram expressos em um subgrupo de pacientes com 65 anos ou mais.

Para a avaliação de custos, o valor total pago para cada grupo de doença nos períodos P1, P2 e P3 foi extraído da base de dados. O custo médio por hospitalização por influenza/pneumonia, outras doenças respiratórias ou doença cardiovascular foi calculado, para cada período de tempo, dividindo-se o valor total obtido pelo número de hospitalizações em cada segmento. Os valores médios de custos correspondentes à média ponderada para os três períodos também foram calculados.

Todos os dados foram analisados de maneira descritiva, considerando medidas de tendência central para variáveis contínuas e medidas de frequência para variáveis categóricas. O programa Microsoft® Excel 2018 foi utilizado para as análises.

Uma vez que o estudo foi realizado a partir de análise retrospectiva de banco de dados, sem a identificação dos sujeitos, não houve a necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa nem, tampouco, de aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016 (Ministério da Saúde, 2016).

## Resultados

Foram registradas 2.968 hospitalizações para as doenças de interesse no período de setembro de 2016 a agosto de 2019.

Dessas, 1.047 hospitalizações por influenza/pneumonia, 148 para outras doenças respiratórias e 1.773 para doenças cardiovasculares. As maiores taxas anuais de hospitalização (número de hospitalizações em período de um ano por mil beneficiários) foram observadas para doenças cardiovasculares (8,31), seguidas por influenza/pneumonia (4,91) e outras doenças respiratórias (0,69). Informações segmentadas por grupo de doença e por período de tempo estão apresentadas na Tabela 1.

Para influenza/pneumonia, foram identificados na base 957 pacientes em re-hospitalização. Dividindo-se o número absoluto de hospitalizações por esse valor, a taxa de re-hospitalização foi de 9,40% no período avaliado. Doenças cardiovasculares apresentaram a maior taxa total de re-hospitalização (17,96%), e a menor taxa total foi vista entre as outras doenças respiratórias (3,50%) (Tabela 2).

No período total da análise, foram gastos R\$ 54,5 milhões, R\$ 32,4 milhões e R\$ 4,1 milhões com hospitalizações relacionadas a doenças cardiovasculares, influenza/pneumonia e outras doenças respiratórias, respectivamente. No período da análise, o gasto total com hospitalizações foi de R\$ 532.603.755, assim as doenças analisadas representaram 6,1% do gasto total para influenza/pneumonia, 0,8% para outras doenças respiratórias e 10,2% para doenças cardiovasculares. O valor apresentado para o grupo influenza/pneumonia representou 35,6% do valor total dispensado com todas as hospitalizações analisadas (doenças cardiovasculares, influenza/pneumonia e outras doenças respiratórias). O maior custo médio por paciente foi observado para influenza/pneumonia (R\$ 30.952), seguido por doenças cardiovasculares (R\$ 30.740) e outras doenças respiratórias (R\$ 27.661). As análises segmentadas por períodos de tempo estão apresentadas na Tabela 3.

**Tabela 1.** Número absoluto de hospitalizações e taxa de hospitalização para influenza, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares, segmentados por períodos de tempo. CAPESESP, SET/2016-AGO/2019.

Grupo	Taxa de Hospitalizações		Taxa de Hospitalizações		Taxa de Hospitalizações		Total de hospitalizações, N	Taxa anual de hospitalização*
	(P1), N	(P1)/1.000	(P2), N	(P2)/1.000	(P3), N	(P3)/1.000		
Influenza / Pneumonia	302	3,17	320	4,47	425	6,98	<b>1.047</b>	<b>4,91</b>
Outras doenças respiratórias	38	0,40	53	0,74	57	0,94	<b>148</b>	<b>0,69</b>
Doenças cardiovasculares	604	6,34	535	7,47	634	10,41	<b>1.773</b>	<b>8,31</b>
<b>Total</b>	<b>944</b>	<b>9,90</b>	<b>908</b>	<b>12,68</b>	<b>1.116</b>	<b>18,33</b>	<b>2.968</b>	<b>13,92</b>

N: número absoluto; P1: período entre setembro de 2016 e agosto de 2017; P2: período entre setembro de 2017 e agosto de 2018; P3: período entre setembro de 2018 e agosto de 2019.

\*Taxa anual de hospitalização calculada como a média ponderada dos períodos P1, P2 e P3.

**Tabela 2.** Número absoluto de pacientes identificados na base para cada grupo e taxa de re-hospitalização para influenza, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares, segmentados por períodos de tempo. CAPESESP, SET/2016-AGO/2019.

Grupo	Pacientes identificados na base (P1), N	Taxa de re-hospitalização (P1), %	Pacientes identificados na base (P2), N	Taxa de re-hospitalização (P2), %	Pacientes identificados na base (P3), N	Taxa de re-hospitalização (P3), %	Total de pacientes N	Taxa total de re-hospitalização, %*
	Influenza / Pneumonia	278	8,6	296	8,1	383	11,0	957
Outras doenças respiratórias	36	5,6	51	3,9	56	1,8	143	3,50
Doenças cardiovasculares	473	27,7	475	12,6	555	14,2	1.503	17,96
<b>Total</b>	<b>787</b>	<b>19,9</b>	<b>822</b>	<b>10,5</b>	<b>994</b>	<b>12,3</b>	<b>2.603</b>	<b>14,02</b>

N: número absoluto; P1: período entre setembro de 2016 e agosto de 2017; P2: período entre setembro de 2017 e agosto de 2018; P3: período entre setembro de 2018 e agosto de 2019.

\*Taxa total de re-hospitalização calculada como a média ponderada dos períodos P1, P2 e P3.

**Tabela 3.** Valor total e custo médio por paciente para influenza, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares, segmentados por períodos de tempo. CAPESESP, SET/2016-AGO/2019.

Grupo	Custo médio por hospitalização		Custo médio por hospitalização		Custo médio por hospitalização		Valor total, R\$	Custo médio por hospitalização, R\$
	Valor total (P1), R\$	(P1), R\$	Valor total (P2), R\$	(P2), R\$	Valor total (P3), R\$	(P3), R\$		
Influenza / Pneumonia	7.359.087	24.368	11.314.056	35.356	13.733.352	32.314	32.406.494	30.952
Outras doenças respiratórias	754.236	19.848	1.805.948	34.074	1.533.657	26.906	4.093.841	27.661
Doenças cardiovasculares	18.745.373	31.035	17.318.119	32.370	18.439.065	29.084	54.502.557	30.740
<b>Total</b>	<b>26.858.696</b>	<b>28.452</b>	<b>30.438.122</b>	<b>33.522</b>	<b>33.706.074</b>	<b>30.203</b>	<b>91.002.892</b>	<b>30.661</b>

P1: período entre setembro de 2016 e agosto de 2017; P2: período entre setembro de 2017 e agosto de 2018; P3: período entre setembro de 2018 e agosto de 2019.

Em toda a base de dados, sem a utilização de filtro por CID, foram localizadas 16.698 hospitalizações, sendo 10.338 com algum CID registrado e 6.360 sem CID registrado, ou seja, apenas 62% das hospitalizações possuíam registro de CID. Ao se aplicar esse percentual ao número de hospitalizações identificadas por CID (Tabela 1), foi possível estimar um número ainda maior de hospitalizações para os três grupos de doenças de interesse, que passou de 2.968 para 4.794 no período de três anos de análise (Tabela 4).

A análise segmentada por faixas etárias mostrou mais hospitalizações em idades avançadas. Entre aqueles do grupo influenza/pneumonia (Tabela 5), as maiores taxas de hospitalização foram vistas no grupo com 75 anos ou mais, atingindo uma taxa anual de 25,25 por mil pacientes. Foi realizada uma subanálise para os pacientes com 65 anos ou mais de idade, em que a taxa anual de hospitalização foi de 14,54 por mil pacientes. A população com 65 anos ou mais, que representa 26,3% da carteira, mostrou um custo total de R\$ 28.760.457, somando-se os três períodos de análise, correspondendo a 88,7% do valor total para todas as faixas etárias. O custo médio ponderado para a hospitalização de um paciente com 65 anos ou mais foi de R\$ 35.289.

Para o grupo de outras doenças respiratórias (Tabela 6), a subanálise para pacientes com 65 anos ou mais de idade mostrou uma taxa anual de hospitalização igual a 1,82 por mil pacientes. Entre os valores totais gastos com todas as faixas etárias, pacientes com 65 anos ou mais representaram 92,0% do total, com um custo médio por hospitalização de R\$ 36.934

Considerando a amplitude de idade compreendida para o grupo de doenças cardiovasculares (20 anos ou mais), a taxa anual de hospitalização atingiu 28,75 por mil pacientes para aqueles com 75 anos ou mais. A mesma taxa para aqueles com 65 anos ou mais foi de 22,40 por mil pacientes (Tabela 7), com custos responsáveis por 81,4% do total.

## Discussão

Apesar dos avanços vistos nos últimos anos sobre as análises do impacto da influenza, sua real carga ainda não é totalmente esclarecida, uma vez que envolve fatores como sub-diagnóstico, subregistro e associação com outras patologias,

deixando essa etiologia mascarada em muitos casos. Considerando a necessidade de maior compreensão desse impacto em nível local, uma análise de base de dados de uma autogestão foi conduzida com o objetivo de fornecer dados de mundo real sobre o perfil de hospitalizações e seus custos associados. Uma vez que a infecção pelo vírus influenza é considerada um fator de risco para doença cardiovascular e que esse grupo constitui uma causa relevante de hospitalização na saúde suplementar, três grupos de doenças foram então definidos para a análise, sendo eles influenza/pneumonia, outras doenças respiratórias e doenças cardiovasculares.

Em indivíduos saudáveis, apesar do comprometimento infeccioso sistêmico associado à influenza, esta pode apresentar evolução benigna. Porém, em determinados grupos, como aqueles com idade abaixo de 2 anos ou acima de 60 anos, e pacientes com doenças crônicas, o impacto da doença na morbimortalidade ocorre de forma muito mais intensa (Daufenbach *et al.*, 2009). Em concordância com esses dados, no presente estudo, a análise segmentada por faixas etárias mostrou maior número de hospitalização em idades mais avançadas para os três grupos de doenças avaliadas. Os custos entre idosos de 65 anos ou mais acompanham a mesma tendência, sendo responsáveis por valores que representaram de 81,6% a 92,0% do valor total de hospitalizações para todas as faixas etárias, ao passo que representam, em termos de número de pacientes, apenas 26,3% da carteira. Adicionalmente, em uma série temporal que avaliou a mortalidade por doenças respiratórias relacionadas a influenza em pessoas com 60 anos de idade ou mais, no Brasil, observou-se tendência crescente nas taxas de mortalidade com o aumento da idade da população (Campagna *et al.*, 2009). A participação da população idosa na saúde suplementar vem aumentando com o passar dos anos e, em avaliação por tipo de operadora, o envelhecimento populacional mostrou aumento ainda maior na modalidade de autogestão (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2016).

No cenário internacional, um estudo de vigilância com base populacional nos Estados Unidos cita que rotineiramente há subregistro de casos de influenza, com necessidade de utilização de um fator multiplicador para visualizar a real dimensão do impacto da doença (Reed *et al.*, 2015).

**Tabela 4.** Projeção do total de internações após ajuste das internações sem CID registrado.

	N (P1)	Taxa (P1)	N (P2)	Taxa (P2)	N (P3)	Taxa (P3)	Total no período	Taxa (Total no período)
Internações com CID registrado	3.091	---	3.105	---	4.142	---	10.338	---
Internações sem CID registrado	1.865	---	3.191	---	1.304	---	6.360	---
Total de internações	4.956	---	6.296	---	5.446	---	16.698	---
Internações com CID registrado (%)	62	---	49	---	76	---	62	---
<b>Estimativa do total de internações nos CIDs analisados</b>	<b>1.514</b>	<b>15,88</b>	<b>1.841</b>	<b>25,72</b>	<b>1.467</b>	<b>24,09</b>	<b>4.794</b>	<b>67,45</b>

**Tabela 5.** Resultados para influenza/pneumonia, segmentados por faixa etária e períodos de tempo. CAPESEP, SET/2016-AGO/2019.

Faixa etária	Taxa de hospitalizações (P1), N		Taxa de hospitalizações (P2), N		Taxa de hospitalizações (P3), N		Taxa anual de hospitalização*	Valor total (P1), R\$	Valor total (P2), R\$	Valor total (P3), R\$	Custo médio por hospitalização		Custo médio ponderado, R\$	
	Hospitalizações (P1), N	Hospitalizações (P1)/1.000	Hospitalizações (P2), N	Hospitalizações (P2)/1.000	Hospitalizações (P3), N	Hospitalizações (P3)/1.000					(P1), R\$	(P2), R\$		(P3), R\$
<b>Total</b>	<b>291</b>	<b>3,05</b>	<b>319</b>	<b>4,46</b>	<b>423</b>	<b>6,95</b>	<b>4,84</b>	<b>7.359,087</b>	<b>25.289</b>	<b>11.314,056</b>	<b>13.733,352</b>	<b>35,467</b>	<b>32,467</b>	<b>31,371</b>
0 a 4 anos	5	2,25	11	7,31	13	10,71	<b>6,36</b>	28,416	5,683	108,021	66,020	9,820	5,078	<b>6,981</b>
5 a 9 anos	10	3,71	5	2,78	4	2,72	<b>3,47</b>	72,055	7,206	66,142	16,824	13,228	4,206	<b>8,159</b>
10 a 19 anos	6	0,60	2	0,30	8	1,52	<b>0,80</b>	15,287	2,548	20,305	157,467	10,152	19,683	<b>12,066</b>
20 a 39 anos	5	0,28	15	1,13	14	1,28	<b>0,86</b>	16,487	3,297	277,989	114,840	18,533	8,203	<b>12,039</b>
40 a 59 anos	23	0,74	29	1,35	24	1,38	<b>1,18</b>	735,465	31,977	256,078	296,600	8,830	12,358	<b>16,949</b>
60 a 64 anos	13	1,33	18	2,28	18	2,56	<b>2,10</b>	241,788	18,599	909,840	246,412	50,547	13,690	<b>28,531</b>
65 a 74 anos	37	3,13	48	4,83	59	6,53	<b>4,89</b>	545,455	14,742	1.513,735	1.907,988	31,536	32,339	<b>27,550</b>
75 anos ou mais	194	19,80	191	21,37	286	33,26	<b>25,25</b>	5.704,133	29,403	8.161,945	10.927,200	42,733	38,207	<b>36,950</b>
65 anos ou mais	231	10,68	239	12,66	345	19,56	<b>14,54</b>	6.249,588	27,054	9.675,680	12.835,188	40,484	37,203	<b>35,289</b>

N: número absoluto; P1: período entre setembro de 2016 e agosto de 2017; P2: período entre setembro de 2017 e agosto de 2018; P3: período entre setembro de 2018 e agosto de 2019.

\*Taxa anual de hospitalização calculada como a média ponderada dos períodos P1, P2 e P3.

**Tabela 6.** Resultados para outras doenças respiratórias, segmentados por faixa etária e períodos de tempo. CAPESEP, SET/2016-AGO/2019.

Faixa etária	Taxa de hospitalizações (P1), N		Taxa de hospitalizações (P2), N		Taxa de hospitalizações (P3), N		Taxa anual de hospitalização*	Valor total (P1), R\$	Valor total (P2), R\$	Valor total (P3), R\$	Custo médio por hospitalização		Custo médio ponderado, R\$	
	Hospitalizações (P1), N	Hospitalizações (P1)/1.000	Hospitalizações (P2), N	Hospitalizações (P2)/1.000	Hospitalizações (P3), N	Hospitalizações (P3)/1.000					(P1), R\$	(P2), R\$		(P3), R\$
<b>Total</b>	<b>37</b>	<b>0,39</b>	<b>53</b>	<b>0,74</b>	<b>57</b>	<b>0,94</b>	<b>0,69</b>	<b>754,236</b>	<b>20,385</b>	<b>1.805,948</b>	<b>1.533,657</b>	<b>34,074</b>	<b>26,906</b>	<b>27,849</b>
0 a 4 anos	2	0,90	2	1,33	3	2,47	<b>1,54</b>	2,430	1,215	5,587	19,622	2,793	6,541	<b>3,948</b>
5 a 9 anos	4	1,48	5	2,78	1	0,68	<b>1,83</b>	5,934	1,483	26,039	682	5,208	682	<b>3,266</b>
10 a 19 anos	0	0,00	2	0,30	3	0,57	<b>0,25</b>	0	n/d	8,655	22,733	4,327	7,578	<b>6,278</b>
20 a 39 anos	2	0,11	0	0,00	1	0,09	<b>0,08</b>	818	409	0	1,172	n/d	1,172	<b>664</b>
40 a 59 anos	5	0,16	4	0,19	6	0,35	<b>0,23</b>	34,047	6,809	39,165	50,117	9,791	8,353	<b>8,222</b>
60 a 64 anos	0	0,00	0	0,00	5	0,71	<b>0,21</b>	0	n/d	0	109,529	n/d	21,906	<b>21,906</b>
65 a 74 anos	7	0,59	8	0,80	11	1,22	<b>0,88</b>	64,778	9,254	85,311	193,681	10,664	17,607	<b>13,222</b>
75 anos ou mais	17	1,73	32	3,58	27	3,14	<b>2,86</b>	646,229	38,013	1.641,190	1.136,121	51,287	42,079	<b>45,047</b>
65 anos ou mais	24	1,11	40	2,12	38	2,15	<b>1,82</b>	711,007	29,625	1.726,501	1.329,802	43,163	34,995	<b>36,934</b>

N: número absoluto; P1: período entre setembro de 2016 e agosto de 2017; P2: período entre setembro de 2017 e agosto de 2018; P3: período entre setembro de 2018 e agosto de 2019.

\*Taxa anual de hospitalização calculada como a média ponderada dos períodos P1, P2 e P3.

**Tabela 7.** Resultados para doenças cardiovasculares, segmentados por faixa etária e períodos de tempo. CAPESEP, SET/2016-AGO/2019.

Faixa etária	Taxa de hospitalização (P1)/1.000		Taxa de hospitalização (P2)/1.000		Taxa de hospitalização (P3)/1.000		Taxa anual de hospitalização*		Custo médio por hospitalização (P1), R\$		Custo médio por hospitalização (P2), R\$		Custo médio por hospitalização (P3), R\$	
	Hospitalizações (P1), N	524	Hospitalizações (P2), N	6	Hospitalizações (P3), N	4	Hospitalizações (P3), N	630	Valor total (P1), R\$	Valor total (P2), R\$	Valor total (P3), R\$	Valor total (P2), R\$	Valor total (P3), R\$	Custo médio ponderado, R\$
<b>Total</b>	<b>522</b>	<b>5,48</b>	<b>7,32</b>	<b>10,34</b>	<b>7,86</b>	<b>18,743,932</b>	<b>35,908</b>	<b>17,318,119</b>	<b>33,050</b>	<b>18,372,464</b>	<b>29,163</b>	<b>32,479</b>	<b>32,479</b>	
20 a 39 anos	2	0,11	0,45	0,37	0,31	10,698	5,349	169,988	28,331	17,375	4,344	16,505	16,505	
40 a 59 anos	64	2,07	3,53	5,35	3,61	2,229,155	34,831	1,196,494	15,743	1,354,700	14,567	20,517	20,517	
60 a 64 anos	59	6,05	6,20	10,67	7,85	1,240,883	21,032	1,097,054	22,389	2,692,069	35,894	27,486	27,486	
65 a 74 anos	132	11,15	16,29	21,80	16,67	6,398,266	48,472	5,897,963	36,407	6,955,309	35,306	39,209	39,209	
75 anos ou mais	266	27,15	26,07	30,81	28,75	8,864,931	33,327	8,956,619	38,440	7,353,011	27,747	32,951	32,951	
65 anos ou mais	398	18,40	20,92	26,19	22,40	15,263,197	38,350	14,854,582	37,607	14,308,320	30,970	35,399	35,399	

N: número absoluto; P1: período entre setembro de 2016 e agosto de 2017; P2: período entre setembro de 2017 e agosto de 2018; P3: período entre setembro de 2018 e agosto de 2019.

\*Taxa anual de hospitalização calculada como a média ponderada dos períodos P1, P2 e P3.

Problemas relacionados ao subregistro não só da influenza, mas de qualquer patologia em casos de hospitalização, são frequentes. Na análise desenvolvida e aqui apresentada, apenas 62% das hospitalizações possuíam registro de CID-10. Além do subregistro, a análise dos dados foi capaz de identificar taxas de re-hospitalização para o grupo influenza/pneumonia, variando de 8,1% a 11,0% nos períodos avaliados, com maiores taxas entre as doenças cardiovasculares, atingindo até 27,7%. A realização do teste confirmatório para influenza não é rotineira, nem mesmo nos casos de doença respiratória em período sazonal. Dessa forma, torna-se difícil estimar com precisão a associação das internações com influenza, o que justifica a seleção dos CID-10 deste estudo, bem descrita pela literatura mundial (Reed *et al.*, 2015).

Apesar de representar 35,6% do valor total dispensado com todas as hospitalizações analisadas, o grupo influenza/pneumonia apresentou o maior custo médio por paciente (R\$ 30.952), seguido por doenças cardiovasculares (R\$ 30.740) e outras doenças respiratórias (R\$ 27.661). Em pesquisa nacional promovida pela União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde, o custo médio de hospitalização para a faixa etária de 59 anos ou mais foi de R\$ 27.046, próximo ao valor encontrado nesta análise (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). A pesquisa nacional mostra que o custo médio da internação para essa faixa etária é quatro vezes maior do que o custo para aqueles até 18 anos (R\$ 6.619) (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2018). Uma revisão da literatura avaliou estudos que estimaram o custo associado à influenza sazonal. Os custos por admissão foram mais altos nos EUA (US\$ 11.096 a 83.216 por hospitalização) e mais baixos na Tailândia (US\$ 304 a 340 por admissão hospitalar). Os custos de hospitalização na França, Noruega e Austrália foram consistentes (US\$ 4.154, US\$ 4.717 e US\$ 4.516, respectivamente) e mais elevados do que no Japão (US\$ 1.333) e Hong Kong (US\$ 529) (Peasah *et al.*, 2013).

A infecção por influenza pode multiplicar por dois ou mais o risco de desenvolvimento de pneumonia por *Streptococcus pneumoniae*. Caracterizada como uma doença sistêmica, a influenza pode levar não só à pneumonia, mas também exacerbar doenças crônicas subjacentes, culminando em complicações cardiovasculares, renais, metabólicas e neurológicas, especialmente nos extremos de idade e em imunocomprometidos (Bricks *et al.*, 2015). Nesse cenário, o desenvolvimento de programas de vigilância e intervenções capazes de minimizar casos de influenza e seus impactos são muito relevantes em termos de saúde pública, para todos os provedores envolvidos, incluindo a saúde suplementar brasileira, a fim de melhorar desfechos clínicos e minimizar custos com hospitalizações.

As campanhas de vacinação contra gripe tiveram início no Brasil em 1999. Inicialmente, a vacina foi disponibilizada para os indivíduos com idade  $\geq$  65 anos e, a partir do ano 2000,

para a população com idade  $\geq 60$  anos (Bacurau *et al.*, 2019). Como estratégia para redução das internações, complicações e óbitos associados à infecção por influenza, o Ministério da Saúde recomenda uma dose anual da vacina para os grupos considerados de risco, incluindo idosos e portadores de doenças crônicas (Ministério da Saúde, 2017). A dose anual da vacina também é recomendada pelas diretrizes da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology* para pacientes com doença aterosclerótica em geral (Smith *et al.*, 2011). A Sociedade Brasileira de Cardiologia também indica a vacina contra influenza para pacientes com insuficiência cardíaca (Bocchi *et al.*, 2009). Apesar da disponibilização gratuita da vacina pelo Ministério da Saúde, a vacinação não tem atingido a meta de cobertura considerada adequada para todos grupos-alvo (Domingues & Oliveira, 2012).

Dados da literatura mostram que pode haver imprecisão na avaliação da taxa de cobertura vacinal. No Brasil, a avaliação sistemática das doses administradas nas unidades de saúde estimou a cobertura vacinal em 89,1% em 2015 e 97,1% em 2016. Porém, a metodologia utilizada foi considerada limitada por premissas imprecisas, levando a superestimativas da cobertura vacinal (Sato *et al.*, 2020). Em um estudo transversal envolvendo 5.221 indivíduos com 60 anos ou mais, a cobertura da vacinação contra influenza foi de 73,0% (Sato *et al.*, 2020), e a meta atual para esse grupo é de 90%. Um inquérito domiciliar (N = 365) da população urbana maior de 60 anos em Botucatu, São Paulo, registrou cobertura vacinal de 63,2% (IC 95%: 58,3-68,2) para o ano de 2002. Foi observado menor percentual de vacinados entre os idosos na faixa etária de 60 a 64 anos (40,9%). Com exceção dos hipertensos, a população que referiu ser portadora de doenças crônicas como *diabetes mellitus*, doença cardíaca e/ou doença pulmonar apresentou cobertura vacinal semelhante à que não referiu tais doenças, não atingindo níveis adequados conforme esperado para esse grupo de risco (Donalisio *et al.*, 2006). Em um estudo transversal de base populacional que incluiu 1.517 idosos ( $\geq 60$  anos) em Campinas, no período de 2008 a 2009, apenas 62,6% da coorte autorreportou ser vacinada. Exceto por diabetes, a cobertura vacinal não foi maior, conforme esperado, para populações com doenças crônicas. As razões mais citadas para a não adesão foram: não considerar a vacina necessária (46,5%), crença de que a vacina provoca reação (36,7%), falta de orientação (3,6%) e dificuldade de acesso (2,2%) (Francisco *et al.*, 2011). Já na cidade de São Paulo, entre 1.399 idosos, a realização da vacina autorreferida foi de 73,8% para 2006, associada à idade mais elevada, à presença de doenças crônicas e ao atendimento à saúde no ano anterior (Moura *et al.*, 2015).

No que tange à avaliação da vacina como potencial redutor da morbidade associada à influenza, no Brasil, um estudo ecológico entre 1992 e 2006 descreveu o coeficiente de morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza

na população brasileira  $\geq 60$  anos de idade. Ao comparar o coeficiente médio de morbidade hospitalar dos períodos anterior (1992-1998) e posterior (1999-2006) à introdução da vacinação contra influenza no país, percebeu-se redução do coeficiente neste último período, sobretudo nas regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste. O estudo ressalta que a diminuição dos coeficientes após 1999 pode estar relacionada às campanhas de vacinação (Daufenbach *et al.*, 2009).

Apesar da relevância dos dados apresentados para auxílio na compreensão do impacto da influenza na saúde suplementar, a utilização de CID-10 relacionados a pneumonia como critério de inclusão para o grupo influenza pode ser considerada como uma limitação. Problemas relacionados ao diagnóstico e ao registro correto para casos de influenza podem justificar tal critério de elegibilidade. Da mesma forma, outros autores também se utilizaram de códigos de doença, sem definição de etiologia, para o desenvolvimento de seus estudos. Daufenbach e cols., Campagna e cols. e Daufenbach e cols. definiram grupos como pneumonia e influenza, bronquite crônica e não especificada, e obstrução crônica de vias respiratórias como causas relacionadas à influenza (Daufenbach *et al.*, 2009; Campagna *et al.*, 2009; Daufenbach *et al.*, 2014). Outras potenciais limitações dizem respeito ao correto preenchimento dos dados contidos na base, assim como à qualidade deles.

## Conclusões

A influenza e as doenças potencialmente relacionadas a ela, que incluem doenças respiratórias, em particular pneumonia, e doenças cardiovasculares, são responsáveis por impactos clínicos e econômicos relevantes. Os maiores custos ocasionados por hospitalizações relacionadas à influenza/pneumonia foram associados às faixas etárias mais altas no contexto de uma autogestão, no Sistema de Saúde Suplementar. Intervenções capazes de minimizar o impacto da influenza, como a ampla cobertura vacinal e a disponibilização de vacinas mais efetivas, são de extrema relevância para a saúde pública e para o contexto da saúde privada, no Brasil.

## Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados assistenciais do setor por semestre [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>. Accessed on: Dec 17, 2019.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Idoso na saúde suplementar: uma urgência para a saúde da sociedade e para a sustentabilidade do setor [Internet]. Rio de Janeiro. 2016. Available from: [http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais\\_para\\_pesquisa/Materiais\\_por\\_assunto/web\\_final\\_livro\\_idosos.pdf](http://www.ans.gov.br/images/stories/Materiais_para_pesquisa/Materiais_por_assunto/web_final_livro_idosos.pdf). Accessed on: Mar 2, 2020.
- Bacurau AGM, Ferraz RO, Donalisio MR, Francisco PMSB. Mortality due to cerebrovascular disease among the elderly and vaccination against influenza: São Paulo State, Brazil, 1980-2012. *Cad Saude Publica*. 2019;35(2):e00145117.

- Bocchi EA, Marcondes-Braga FG, Ayub-Ferreira SM, Rohde LE, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca Crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(6 Suppl 1):1-71.
- Bricks LF, Carvalhanas TRMP, Domingues CMAS, Pereira SF, Bellei NCJ. Influenza em pacientes com doenças cardíacas crônicas: o que há de novo? *J Health Biol Sci*. 2015;3(3):165-71.
- Campagna AS, Dourado I, Duarte EC, Daufenbach LZ. Mortalidade por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2005. *Epidemiol Serv Saúde*. 2009;18(3):209-18.
- Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and mortality weekly report. Prevention and control of influenza with vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [Internet]. Vol. 59. 2010. Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5908.pdf>. Accessed on: Mar 2, 2020.
- Cohen C, Simonsen L, Kang J, Miller M, McAnerney J, Blumberg L, et al. Elevated influenza-related excess mortality in South African elderly individuals, 1998-2005. *Clin Infect Dis*. 2010;51(12):1998-2005.
- Daufenbach LZ, Carmo EH, Duarte EC, Campagna AS, Teles CAS. Morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil, 1992 a 2006. *Epidemiol Serv Saúde*. 2009;18(1):29-44.
- Daufenbach LZ, Duarte EC, Carmo EH, Campagna AS, Santos CAST. Impacto da vacinação contra a influenza na morbidade hospitalar por causas relacionadas à influenza em idosos no Brasil. *Epidemiol Serv Saúde*. 2014;23(1):9-20.
- Domingues CM, Oliveira WK; Brazilian Pandemic Influenza Vaccination Evaluation Team. Uptake of pandemic influenza (H1N1)-2009 vaccines in Brazil, 2010. *Vaccine*. 2012;30(22):4744-51.
- Donalisio M, Ruiz T, Cordeiro R. Fatores associados à vacinação contra influenza em idosos em município do Sudeste do Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(1):115-9.
- Fleming D, Cross K, Pannell R. Influenza and its relationship to circulatory disorders. *Epidemiol Infect*. 2005;133(2):255-62.
- Francisco PMSB, Barros MBA, Cordeiro MRD. Vacinação contra influenza em idosos: prevalência, fatores associados e motivos da não adesão em Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Pública*. 2011;27(3):417-26.
- GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):1191-210.
- GBD 2017 Influenza Collaborators. Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Respir Med*. 2019;7(1):69-89.
- Instituto de Estudos de Saúde Suplementar. Projeção das despesas assistenciais da Saúde Suplementar (2018-2030) [Internet]. 2019. Available from: [https://www.iess.org.br/cms/rep/TD70\\_Projecao\\_gastos\\_site20.pdf](https://www.iess.org.br/cms/rep/TD70_Projecao_gastos_site20.pdf). Accessed on: Mar 2, Feb 14, 2020.
- Ministério da Saúde (Brasil). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016 [Internet]. 2016. Available from: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Accessed on: Mar 2, 2020.
- Ministério da Saúde (Brasil). Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações, Departamento de Vigilância Epidemiológica, Secretaria de Vigilância em Saúde. Campanha nacional de vacinação contra a influenza: informe técnico. 19ª edição [Internet]. 2017. Available from: [http://pni.datasus.gov.br/sipni/03\\_03\\_2017\\_Informe\\_Cp\\_Influenza\\_final.pdf](http://pni.datasus.gov.br/sipni/03_03_2017_Informe_Cp_Influenza_final.pdf). Accessed on: Mar 2, 2020.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico. Monitoramento dos casos de influenza no Brasil, semanas epidemiológicas 1 a 32 de 2019. p. 1-9 [Internet]. 2019. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/05/BE-21-influenza-04set19.pdf>. Accessed on: Mar 2, 2020.
- Moura R, Andrade FB, Duarte YAO, Lebrão ML, Antunes JLF. Fatores associados à adesão à vacinação anti-influenza em idosos não institucionalizados, São Paulo, Brasil. *Cad Saude Publica*. 2015;31(10):2157-68.
- Peasah SK, Azziz-Baumgartner E, Breese J, Meltzer MI, Widdowson MA. Influenza cost and cost-effectiveness studies globally – A review. *Vaccine*. 2013;31(46):5339-48.
- Reed C, Chaves SS, Kirley PD, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, et al. Estimating influenza disease burden from population-based surveillance data in the United States. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118369.
- Sato APS, Antunes JLF, Lima-Costa MFF, Bof de Andrade F. Influenza vaccine uptake among older adults in Brazil: Socioeconomic equality and the role of preventive policies and public services. *J Infect Public Health*. 2020;13(2):211-5.
- Shrestha S, Foxman B, Berus J, Van Panhuis WG, Steiner C, Viboud C, et al. The role of influenza in the epidemiology of pneumonia. *Sci Rep*. 2015;5:1-13.
- Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF secondary prevention and risk reduction therapy for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2011 update. A guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*. 2011;124(22):2458-73.
- UNIDAS. Pesquisa Nacional UNIDAS 2017/2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.unidas.org.br/restrito/pesquisa-unidas>. Accessed on: Mar 2, 2020.
- World Health Organization. Vaccines against influenza. WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(47):461-76.

# Custo-efetividade e limiar de custo para o uso do sistema intrauterino liberador de levonorgestrel para o tratamento do sangramento uterino anormal sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil

*Cost-effectiveness and cost threshold for the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of heavy menstrual bleeding from the Supplementary Health System perspective in Brazil*

Natalia Bergamelli Ramos<sup>1</sup>, Johnny Wallef Leite Martins<sup>1</sup>, Ana Tereza de Souza Cruz<sup>1</sup>, Thais Emy Ushikusa<sup>1</sup>, Enzo Asano<sup>2</sup>, Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira<sup>2</sup>, Roberta Arinelli Fernandes<sup>2</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n2.p264-72

## Palavras-chave:

menorragia, levonorgestrel, dispositivos intrauterinos, custos e análise de custo, saúde suplementar

## Keywords:

menorrhagia, levonorgestrel, intrauterine devices, costs and cost analysis, supplemental health

## RESUMO

**Objetivo:** Definir um limiar de custo para o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg (SIU-LNG 52 mg) para o tratamento do sangramento uterino anormal (SUA) sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi elaborado um modelo de custo-efetividade para definir o limiar de custo de inserção de SIU-LNG 52 mg em mulheres com SUA em comparação à histerectomia. Um modelo de Markov foi estruturado com ciclos anuais para reproduzir o tratamento do SUA em um e cinco anos, considerando custos médicos diretos e o percentual de histerectomias evitadas como desfecho. O custo da histerectomia foi variado até o valor de 10.000 reais brasileiros (BRL) com incrementos de 500 BRL a cada nova simulação para avaliar o limiar de custo do SIU-LNG 52 mg para igualar o custo total de tratamento de ambas as estratégias analisadas. **Resultados:** O SIU-LNG 52 mg demonstrou ser uma opção de tratamento dominante quando comparada à histerectomia, levando à redução da frequência de realização do procedimento cirúrgico em 59,62% das mulheres e redução de 2.557,91 BRL no custo total de tratamento em cinco anos. Ao considerar a histerectomia a 6.000 BRL, o custo do procedimento com SIU-LNG 52 mg poderia ser de até 6.150,35 BRL e 3.994,60 BRL para igualar o custo total de tratamento, em horizontes temporais de um e cinco anos, respectivamente. **Conclusão:** SIU-LNG 52 mg demonstrou ser uma opção dominante para o manejo do SUA, sendo capaz de atrelar economia para o sistema de saúde a benefícios para a mulher perante a cirurgia.

## ABSTRACT

**Objective:** To define a cost threshold for the use of levonorgestrel-releasing intrauterine system 52 mg (LNG-IUS 52 mg) for the treatment of heavy menstrual bleeding (HMB) in the Brazilian Supplementary Health System perspective. **Methods:** A cost-effectiveness model was built to define the cost threshold for insertion of LNG-IUS 52 mg considering women with diagnosis of HMB as the target population and hysterectomy as the comparator. A Markov model was structured with annual cycles

Recebido em: 13/11/2020. Aprovado para publicação em: 17/11/2020.

1. Bayer S.A., São Paulo, SP, Brasil.

2. Origin Health Company, São Paulo, SP, Brasil.

**Financiamento:** Bayer S.A.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** Origin Health Company, São Paulo, SP, Brasil

**Declaração de conflitos de interesses:** Natália Bergamelli Ramos, Ana Tereza de Souza Cruz, Thais Emy Ushikusa e Johnny Wallef Leite Martins são funcionários da Bayer S.A. Enzo Asano, Roberta Arinelli Fernandes e Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira trabalham em uma consultoria que presta serviços à Bayer S.A. e receberam apoio financeiro para participar das análises deste trabalho.

**Autor correspondente:** Natalia Bergamelli Ramos. Rua Alexandre de Gusmão, S/N, Portaria 2, Prédio 401, Bairro Socorro, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04760-020. Telefone: (11) 5694-4063. E-mail: natalia.ramos@bayer.com

to reproduce HMB treatment in 1 and 5 years, considering direct medical costs and the percentage of avoided hysterectomies as the outcome. Hysterectomy cost was varied up to 10,000 Brazilian real (BRL) with increments of 500 BRL at each new simulation to define LNG-IUS 52 mg cost threshold, to provide equal total treatment costs for both strategies. **Results:** LNG-IUS 52 mg proved to be a cost-saving option when compared to hysterectomy, leading to a reduction in the frequency of the surgical procedure by 59.62% and a total treatment cost reduction of 2,557.91 BRL in 5 years. When considering hysterectomy at 6,000 BRL, the cost of the procedure with LNG-IUS 52 mg could be up to 6,150.35 BRL and 3,994.60 BRL to provide equal total treatment cost in 1 and 5 years time horizon, respectively. **Conclusion:** LNG-IUS 52 mg has proven to be a cost-saving option for the health system in the management of HMB, in addition to the known benefits for women against surgery.

## Introdução

O sangramento uterino anormal (SUA), anteriormente chamado de menorragia, é a denominação utilizada para caracterizar qualquer alteração no ciclo menstrual normal. Essa alteração pode se apresentar por aumento no volume, na duração ou na frequência do ciclo menstrual. A condição pode estar relacionada a causas estruturais, tais como pólipos, adenomiose, leiomioma ou malignidade e hiperplasia, ou ainda a causas não estruturais como coagulopatias, distúrbios da ovulação, disfunção endometrial ou por iatrogenia ou sem causa identificada (Benetti-Pinto *et al.*, 2017; Walker *et al.*, 2020).

O SUA é uma condição observada com alta frequência. Considerando mulheres em diferentes faixas etárias, dentro do período reprodutivo (18-60 anos), a prevalência estimada varia entre 19,9% e 28,4% (Fraser *et al.*, 2015; Su *et al.*, 2020; Walker *et al.*, 2020). Já no Brasil, um estudo conduzido na cidade de Pelotas estimou que 46,4% das mulheres entrevistadas, na faixa etária entre 15 e 54 anos, apresentavam pelo menos um distúrbio menstrual, sendo o sangramento menstrual excessivo o mais prevalente (23,2%) (Barcelos *et al.*, 2013). Sua ocorrência está relacionada a um impacto importante, reduzindo a qualidade de vida de maneira significativa de acordo com o aumento do volume do sangramento e aumentando a ocorrência de condições como anemia, necessidade de realização de procedimentos cirúrgicos, dor/dismenorreia, absenteísmo, entre outras (Benetti-Pinto *et al.*, 2017; Jensen *et al.*, 2012). Há também um impacto imposto para a sociedade em geral, por meio de uma maior utilização de recursos e custos. Um estudo conduzido nos Estados Unidos estimou que mulheres com SUA apresentam uma diferença de custo de cerca de 2.500 dólares americanos (USD) por ano, quando comparadas a mulheres sem essa condição (Jensen *et al.*, 2012).

O tratamento preconizado para SUA visa reduzir o fluxo menstrual e pode envolver a realização de procedimento cirúrgico ou abordagens medicamentosas. Entre as opções medicamentosas, existem opções não hormonais e hormonais, incluindo a utilização de sistema intrauterino liberador de levonorgestrel 52 mg (SIU-LNG 52 mg) (Benetti-Pinto *et al.*, 2017; Chen *et al.*, 2015). De acordo com as diretrizes da agência britânica *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), a escolha do tratamento deve considerar as preferências da paciente, a presença de comorbidades, a presença ou ausência de mioma, pólipos, patologia endometrial ou

adenomiose e outros sintomas como pressão e dor, e o uso de SIU-LNG 52 mg é recomendado como primeira escolha para mulheres com SUA sem causa identificada, miomas com menos de 3 cm de diâmetro ou suspeita/diagnóstico de adenomiose. A realização da histerectomia é recomendada apenas em casos de falha, discordância da paciente quanto ao tratamento farmacológico ou na presença de sintomas graves (National Institute of Health and Care Excellence (NICE), 2020). De maneira similar, a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo) recomenda a utilização de SIU-LNG 52 mg para SUA por causas não estruturais, sendo o tratamento cirúrgico recomendado apenas após falha com o tratamento clínico (Yela & Benetti-Pinto, 2018). No entanto, atualmente, a lista de procedimentos de cobertura obrigatória do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro contempla o uso de SIU-LNG apenas como método contraceptivo, sendo, então, a histerectomia o procedimento considerado padrão para tratamento do SUA no sistema privado (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2018).

A realização de histerectomia está associada ao risco de complicações como infecção, tromboembolismo venoso e sangramento, e, apesar de considerada uma estratégia curativa, promove infertilidade e menopausa precoce (Cheong *et al.*, 2017). Nesse cenário, a utilização de SIU-LNG surge como a opção de tratamento medicamentoso com eficácia na redução do sangramento, além de apresentar benefícios como a manutenção da fertilidade e melhora na qualidade de vida (Davies & Kadir, 2017).

Diversas publicações apresentam resultados favoráveis quanto ao custo-efetividade do SIU-LNG 52 mg para o manejo do SUA (Blumenthal *et al.*, 2011; Clegg *et al.*, 2007; Da Silva Filho *et al.*, 2016; Escobar-Paredes & Peralta-Rivera, 2019; Hurskainen *et al.*, 2004; Prota *et al.*, 2020). Dessas, podem-se destacar duas publicações relativas à perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro que demonstram que o uso de SIU-LNG gera custos diretos e indiretos inferiores e se apresenta como uma alternativa custo-efetiva em comparação ao tratamento cirúrgico, apesar da variabilidade dos valores de reembolso praticados (Da Silva Filho *et al.*, 2016; Prota *et al.*, 2020).

A existência de estudos de custo-efetividade para a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro pode auxiliar na tomada de decisão em realidades com custos

semelhantes aos adotados nos estudos. Porém, é importante ressaltar que esses resultados podem não ser passíveis de extrapolação para todas as operadoras de saúde, uma vez que cada operadora pode apresentar realidades de custo diferentes.

Visando permitir essa extrapolação dos custos e resultados para diferentes realidades de cada operadora, o limiar de custo surge como uma estratégia matemática que estima o custo máximo com a nova estratégia de tratamento para que haja equivalência econômica entre as opções terapêuticas avaliadas. Assim, o objetivo deste artigo é analisar o limiar de custo para o procedimento com SIU-LNG no tratamento do SUA em comparação à histerectomia, no contexto do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

## Métodos

No presente estudo, uma análise de custo-efetividade foi desenvolvida com o objetivo de definir o limiar de custo de inserção de SIU-LNG 52 mg em mulheres com SUA, em comparação à histerectomia. Para isso, foram analisados os custos do dispositivo e de seu procedimento de inserção visando obter equivalência econômica entre as estratégias de tratamento, isto é, custo total de tratamento incremental igual a zero.

O único tratamento atualmente disponível para manejo do SUA, no Sistema de Saúde Suplementar, é a histerectomia, portanto essa foi a estratégia considerada como comparador, incluindo os custos médicos diretos, sob essa perspectiva (Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2018). A análise contou com horizontes temporais de um e cinco anos a partir da idade inicial média de 43 anos, conforme descrito em Heliövaara-Peippo *et al.* (2013) (Heliövaara-Peippo *et al.*, 2013).

### Estrutura do modelo de custo-efetividade

A estrutura da análise de custo-efetividade foi desenvolvida por meio de um modelo analítico de decisão de Markov com ciclos anuais para reproduzir o tratamento do SUA ao longo de um horizonte de tempo de até cinco anos. O desfecho de saúde utilizado foi o percentual de “histerectomias evitadas”, ou seja, o percentual de cirurgias evitadas ao longo do tratamento do SUA utilizando SIU-LNG 52 mg. Os desfechos econômicos considerados foram os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento e acompanhamento da paciente, como exames, diárias hospitalares, materiais e procedimentos (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018; Escobar-Paredes & Peralta-Rivera, 2019; Ministério da Saúde (Brasil), 2020; Secretaria da Administração do Estado da Bahia, 2018).

A taxa de desconto de 5% ao ano foi aplicada para custos e desfechos. Os custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade da paciente associada à patologia, não foram contemplados na análise (Ministério da Saúde (Brasil), 2014).

Para a estratégia de tratamento com SIU-LNG 52 mg, o modelo é composto de quatro estados de saúde mutuamente excludentes (Figura 1). As pacientes iniciam o tratamento no estado “em tratamento com SIU-LNG 52 mg”; enquanto permanecem nesse estado, continuam em uso de SIU-LNG 52 mg. A qualquer momento, as pacientes podem evoluir ou não para os demais estados de saúde de maneira unidirecional, isto é, não é permitido o retorno ao estado de saúde prévio. Quando não há controle do sangramento com SIU-LNG 52 mg, as pacientes interrompem o tratamento com o dispositivo e realizam a histerectomia, migrando para o estado “histerectomia”, no qual permanecem até o final do horizonte temporal ou até a morte. No estado de saúde “sem tratamento ativo”, a paciente interrompe o tratamento com SIU-LNG 52 mg, sendo essa interrupção causada pela descontinuação sem a necessidade de realizar uma histerectomia ou pela ocorrência da menopausa, que consequentemente interrompe a necessidade do tratamento do SUA. Ainda no estado “sem tratamento ativo”, a paciente está sujeita a realizar a histerectomia em caso de recorrência do SUA e permanecer nesse estado até o final do horizonte temporal, ou até a ocorrência da morte.

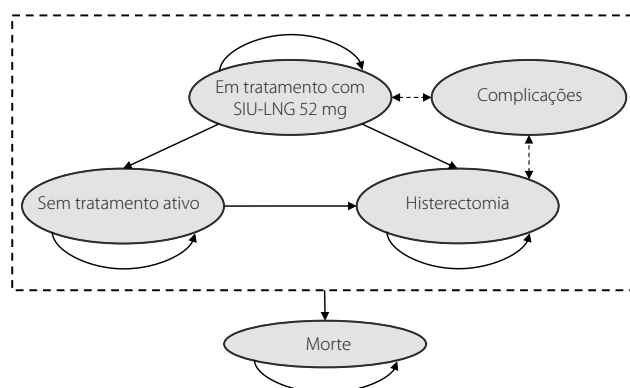


Figura 1. Desenho do modelo.

Para a estratégia de tratamento com histerectomia, o modelo é composto de dois estados de saúde mutuamente excludentes: “histerectomia” e “morte”. Após realizar a histerectomia, a paciente é acompanhada até o fim do horizonte temporal ou morte.

Para pacientes em tratamento com SIU-LNG 52 mg, foram incluídas as complicações de expulsão espontânea do dispositivo e perfuração do útero, parcial ou total, considerando que elas ocorrem no primeiro ano após a inserção ou reinserção do dispositivo (Barnett *et al.*, 2017; Heinemann *et al.*, 2015).

Após a histerectomia, foram consideradas as complicações relacionadas à cirurgia, sendo elas computadas uma vez no ciclo em que a histerectomia ocorre (Hurskainen *et al.*, 2004).

### Dados de eficácia

Os parâmetros de eficácia utilizados na análise de custo-efetividade foram obtidos do estudo de Heliövaara-Peippo *et al.* (2013). As probabilidades anuais de descontinuação do SIU-LNG 52 mg e de ocorrência de histerectomia utilizadas no cálculo estão demonstradas na Tabela 1 (Heliövaara-Peippo *et al.*, 2013). As ocorrências de complicações relacionadas à histerectomia foram obtidas do estudo de Hurskainen *et al.* (2004), estudo antecessor do Heliövaara-Peippo *et al.* (2013) (Heliövaara-Peippo *et al.*, 2013; Hurskainen *et al.*, 2004).

O estudo de Heliövaara-Peippo *et al.* (2013) é um ensaio clínico randomizado que avaliou o tratamento do SUA com SIU-LNG 52 mg e histerectomia ao longo de 10 anos de tratamento. Nesse estudo, 117 pacientes iniciaram o tratamento com SIU-LNG 52 mg. Dessas, 81, 57 e 44 permaneceram em tratamento em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. Ainda, 24, 50 e 55 pacientes realizaram a histerectomia em 1, 5 e 10 anos, respectivamente. É importante ressaltar que os dados utilizados apresentam sobreposição entre o número de pacientes que descontinuaram o tratamento com SIU-LNG 52 mg e o número de pacientes que realizaram histerectomia. Após um ano de tratamento, 36 pacientes descontinuaram o tratamento com SIU-LNG 52 mg, e 24 dessas foram submetidas a histerectomia. Por outro lado, 12 pacientes que descontinuaram o tratamento não realizaram histerectomia (Heliövaara-Peippo *et al.*, 2013). O estudo de Heinemann *et al.* (2015) avaliou o risco de perfuração uterina com o uso de SIU-LNG 52 mg, apontando a ocorrência desse evento em 1,4 a cada mil pacientes (0,14%), com 80% de perfurações totais e 20% de parciais. Já no estudo de Barnett *et al.* (2018), a expulsão espontânea do SIU-LNG 52 mg ocorreu em 1,4% das mulheres (Barnett *et al.*, 2017; Heinemann *et al.*, 2015).

Para ambos os braços comparados – SIU-LNG 52 mg e histerectomia –, a probabilidade de morte foi obtida por meio da tábua de mortalidade publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentando dados de mortalidade da população geral segmentada por sexo (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 2018).

### Uso de recursos

Os recursos de saúde utilizados na análise de custo-efetividade referem-se aos custos associados ao uso do SIU-LNG 52 mg, cirurgia de histerectomia, acompanhamento das pacientes e manejo de complicações. Os padrões de utilização de recursos para acompanhamento e manejo das pacientes foram estimados de acordo com a opinião de especialistas e custeados por meio da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) versão 2018, com o valor de porte atualizado de 2019, do Sistema de Assistência à Saúde dos Servidores Públicos Estaduais (Planserv) e da Lista de Preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018; Ministério da Saúde (Brasil), 2020; Secretaria da Administração do Estado da Bahia, 2018).

Os custos considerados incluem consultas, exames, procedimentos, materiais, e diárias necessárias para o tratamento e acompanhamento da paciente.

Para o cenário-base, o custo de utilização considerado para SIU-LNG 52 mg foi de 1.468,98 reais brasileiros (BRL) por inserção, composto pelo Preço Fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) do dispositivo (887,46 BRL) e pelo procedimento de inserção, de acordo com CBHPM (581,52 BRL) (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018; Ministério da Saúde (Brasil), 2020). Para a retirada do SIU-LNG 52 mg, dada a indisponibilidade de um procedimento específico, foi considerado o valor de uma consulta médica (167,43 BRL) (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018). Adicionalmente, para o cenário-base do modelo, adotou-se o custo de histerectomia apresentado por Prota *et al.* (2020), que avaliou o custo-efetividade de SIU-LNG 52 mg em comparação com a histerectomia, sob a perspectiva da Unimed Campinas, de 1.417,84 USD (Prota *et al.*, 2020). A conversão considerou a cotação média do dólar referente ao período de 1 a 31 de dezembro de 2019 (1 USD = 4,1089 BRL), já que esse se refere ao período aproximado de submissão do estudo, cuja data-limite para envio foi em janeiro de 2020. Ainda, após a conversão, ajustou-se o valor pelo Índice de Preço ao Consumidor para Saúde (IPC-Saúde) acumulado entre dezembro de 2019 e agosto de 2020 (2,80%), resultando em um custo de histerectomia de

**Tabela 1.** Probabilidades anuais de descontinuação e histerectomia

Período	Em tratamento	Descontinuação (%)	Histerectomias	Ocorrência de histerectomia (%)
<b>Baseline</b>	<b>117*</b>		<b>0*</b>	
<b>1 ano</b>	<b>81*</b>	<b>30,77</b>	<b>24*</b>	<b>20,51</b>
2 anos	74	8,41	31	9,22
3 anos	68	8,41	38	9,22
4 anos	62	8,41	45	9,22
<b>5 anos</b>	<b>57*</b>	8,41	<b>50*</b>	9,22

\* Valores extraídos do estudo Heliövaara-Peippo *et al.* (2013) (Heliövaara-Peippo *et al.*, 2013).

5.988,92 BRL (Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (Fipe), 2020; Ministério da Fazenda (Brasil), 2020).

Além disso, os custos referentes às complicações associadas à histerectomia e ao uso do SIU-LNG 52 mg foram incluídos na análise por meio da metodologia de microcusteio. As complicações consideradas associadas à histerectomia foram: dor abdominal, febre, fístula vesicovaginal, íleo paralítico, infecção pélvica, oclusão intestinal, peritonite, retenção urinária, ruptura da ferida cirúrgica, infecção da ferida, sangramento perioperatório, sangramento pós-operatório e lesão no ureter (Hurskainen *et al.*, 2004). Para o uso do SIU-LNG 52 mg, as complicações consideradas foram a expulsão espontânea do dispositivo e a perfuração uterina (Barnett *et al.*, 2017; Heinemann *et al.*, 2015).

Para a análise de limiar de custo, o custo da cirurgia de histerectomia foi variado de 1.000,00 BRL até o valor de 10.000,00 BRL com incrementos de 500,00 BRL a cada nova simulação para avaliar o limiar de custo do SIU-LNG. Assim, chegou-se ao valor limiar de SIU-LNG 52 mg necessário para igualar o custo de tratamento de ambas as estratégias analisadas em função do custo da cirurgia de histerectomia e do horizonte temporal analisado.

## Resultados

### Análise de custo-efetividade

A Tabela 2 apresenta os valores de cada parâmetro de custo em cada intervenção. O tratamento com SIU-LNG 52 mg envolve custo de dispositivo de 887,46 BRL, custo de inserção do dispositivo de 581,52 BRL, custo de remoção do dispositivo de 167,43 BRL e custo de acompanhamento anual de 430,91 BRL. Por outro lado, a histerectomia está associada a custo de cirurgia de 5.988,92 BRL, custo de primeiro ano de acompanhamento de 959,90 BRL e custo de acompanhamento de anos subsequentes de 167,43 BRL.

Conforme descrito anteriormente, a histerectomia está associada a 13 diferentes complicações, gerando um custo total de complicações de 1.296,77 BRL após ponderação dos respectivos custos pelas frequências de ocorrência de cada complicação. Já o tratamento com SIU-LNG 52 mg está associado às complicações de perfuração uterina e expulsão espontânea do dispositivo, acarretando um custo total de complicação de 24,31 BRL após ponderação pelas frequências (Tabela 3).

A Tabela 4 mostra o resultado da análise de custo-efetividade para os horizontes de um e cinco anos, demonstrando que o SIU-LNG 52 mg se mantém dominante em relação à histerectomia em ambos os horizontes temporais avaliados. Isso acontece, uma vez que o SIU-LNG 52 mg apresenta um custo total inferior ao custo total da histerectomia e uma porcentagem de histerectomia inferior.

**Tabela 2.** Custo de histerectomia e SIU-LNG 52 mg

Itens de custo	Custo (BRL)
<b>SIU-LNG 52 mg</b>	
Dispositivo	887,46*
Inserção do dispositivo	581,52†
Remoção do dispositivo	167,43†
Acompanhamento anual	430,91†
<b>Histerectomia</b>	
Cirurgia	5.988,92‡
Primeiro ano de acompanhamento	959,90†
Anos subsequentes de acompanhamento	167,43†

\* Lista de Preços CMED considerando o Preço Fábrica com a alíquota de 18% de ICMS (Ministério da Saúde (Brasil), 2020).

† Microcusteio com custos da CBHPM 2018 com porte atualizado para 2019 (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018).

‡ Prota *et al.*, 2019 (Prota *et al.*, 2020).

**Tabela 3.** Complicações relacionadas a histerectomia e SIU-LNG 52 mg

Complicações	Histerectomia (%)	SIU-LNG 52 mg (%)	Custo de evento (BRL)
Infecção pélvica	9,43*		7.013,87 <sup>§</sup>
Dor abdominal	3,77*		598,34 <sup>§</sup>
Infecção da ferida	8,81*		1.357,33 <sup>§</sup>
Sangramento perioperatório	0,63*		10.955,78 <sup>§</sup>
Oclusão intestinal	0,63*		7.094,41 <sup>§</sup>
Sangramento pós-operatório	1,89*		6.906,09 <sup>§</sup>
Febre	1,89*		2.927,89 <sup>§</sup>
Retenção urinária	3,14*		673,96 <sup>§</sup>
Íleo paralítico	1,26*		1.235,61 <sup>§</sup>
Ruptura da ferida	1,26*		402,03 <sup>§</sup>
Peritonite	0,63*		7.359,46 <sup>§</sup>
Lesão no ureter	0,63*		10.626,56 <sup>§</sup>
Fístula vesicovaginal	0,63*		6.202,50 <sup>§</sup>
Perfuração uterina		0,14†	2.673,37 <sup>§</sup>
Expulsão espontânea		1,40‡	1.468,98 <sup>§</sup>

\* Hurskainen *et al.* (2004) (Hurskainen *et al.*, 2004).

† Heineman *et al.* (2015) (Heinemann *et al.*, 2017).

‡ Barnett *et al.* (2018) (Barnett *et al.*, 2017).

§ Microcusteio com custos da CBHPM 2018 com porte atualizado para 2019, Planserv, Lista de Preços CMED considerando o Preço Fábrica com a alíquota de 18% de ICMS (Associação Médica Brasileira (AMB), 2018; Ministério da Saúde (Brasil), 2020; Ministério da Saúde (Brasil), 2020; Secretaria da Administração do Estado da Bahia, 2018; Secretaria da Administração do Estado da Bahia, 2018).

¶ Considerado o custo da reinserção do SIU-LNG.

**Tabela 4.** Resultados de custo e efetividade incremental por horizonte de tempo

Desfechos	Resultados incrementais (SIU-LNG 52 mg versus Histerectomia)	
	1 ano	5 anos
Custos	-R\$ 4.744,65	-R\$ 2.557,91
SIU-LNG 52 mg	R\$ 1.543,02	R\$ 1.573,40
Histerectomia	-R\$ 4.762,82	-R\$ 3.570,81
Acompanhamento	-R\$ 497,31	R\$ 208,93
Complicações	-R\$ 1.027,54	-R\$ 769,44
% Histerectomias evitadas	-79,53%	-59,62%
RCEI por histerectomia evitada	Dominante	Dominante

### Análise de limiar de custo

A Tabela 5 apresenta o limiar de custo de SIU-LNG 52 mg de acordo com a variação do custo de histerectomia para os horizontes temporais de um e cinco anos. Ao considerar a histerectomia a 6.000 BRL, valor próximo ao do cenário-base do modelo de custo-efetividade (Prota *et al.*, 2020), obtêm-se aos limiares de SIU-LNG 52 mg de 6.150,35 BRL e 3.994,60 BRL, para os horizontes temporais de um e cinco anos, respectivamente. Isto é, o custo do dispositivo mais procedimento de inserção de SIU-LNG 52 mg poderia somar 3.994,60 BRL para que o custo total de tratamento do SUA ao longo de cinco anos com esse dispositivo tivesse o mesmo custo total que a adoção da histerectomia para esse tratamento.

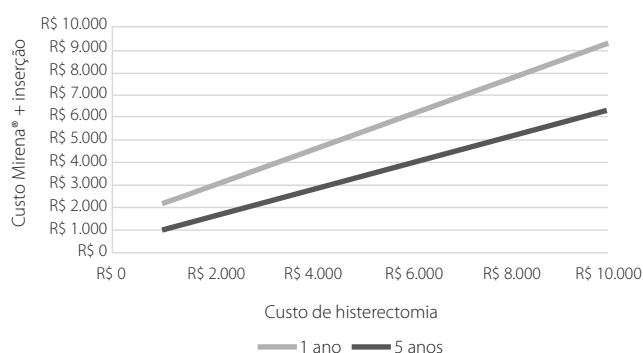
É possível notar que o aumento do horizonte temporal resultou em uma diminuição do limiar de custo do SIU-LNG (Tabela 5), o que reflete a influência do custo de acompanhamento anual e realização de histerectomias associados ao uso do dispositivo, em comparação à diluição do custo inicial da cirurgia em pacientes tratadas com histerectomia.

A Figura 2 apresenta o limiar de custo de SIU-LNG 52 mg em função do custo de histerectomia. O eixo horizontal representa o custo da cirurgia, enquanto o eixo vertical representa o valor máximo que o SIU-LNG 52 mg mais procedimento de inserção podem totalizar para que essa ainda seja uma opção de tratamento dominante em relação à histerectomia, o que significa que qualquer valor abaixo desse limiar resultaria em uma economia no custo total de tratamento do SUA em comparação à histerectomia.

Por exemplo, para o horizonte temporal de um ano, considerando um custo de histerectomia de 6.000 BRL, o custo do dispositivo SIU-LNG 52 mg mais procedimento de inserção poderia totalizar até 6.150,35 BRL para que essa alternativa de tratamento ainda seja dominante na análise de custo-efetividade.

**Tabela 5.** Limiar de custo de SIU-LNG 52 mg, considerando dispositivo e inserção, versus custo de histerectomia para que ambas as estratégias de tratamento tenham o mesmo custo total de tratamento do SUA ao longo de até 5 anos

Custo de histerectomia (BRL)	Limiar de custo de SIU-LNG 52 mg por horizonte de tempo (BRL)	
	1 ano	5 anos
1.000,00	2.234,30	1.058,64
1.500,00	2.625,91	1.352,24
2.000,00	3.017,51	1.645,83
2.500,00	3.409,12	1.939,43
3.000,00	3.800,72	2.233,03
3.500,00	4.192,33	2.526,62
4.000,00	4.583,93	2.820,22
4.500,00	4.975,54	3.113,81
5.000,00	5.367,14	3.407,41
5.500,00	5.758,75	3.701,01
6.000,00	6.150,35	3.994,60
6.500,00	6.541,96	4.288,20
7.000,00	6.933,56	4.581,80
7.500,00	7.325,17	4.875,39
8.000,00	7.716,77	5.168,99
8.500,00	8.108,38	5.462,59
9.000,00	8.499,98	5.756,18
9.500,00	8.891,59	6.049,78
10.000,00	9.283,19	6.343,38



**Figura 2.** Limiar de custo: SIU-LNG 52 mg versus histerectomia.

### Discussão

Este estudo foi conduzido com o objetivo de definir um limiar de custo para a utilização de SIU-LNG 52 mg como opção terapêutica para manejo do SUA no contexto do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. Considerando que existe uma variabilidade no custo de recursos em saúde entre as operadoras que compõem o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro que impossibilita a extrapolação de achados de estudos

disponíveis na literatura, os resultados de limiares de custo ora apresentados são de fundamental importância para auxiliar no processo de tomada de decisão no cenário nacional.

Estudos que visam entender a relação entre benefícios clínicos e custos associados à adoção de diferentes tecnologias são essenciais para auxiliar no processo decisório em relação às alternativas de tratamento disponíveis (Secoli *et al.*, 2010). Nesse cenário, esta análise propõe estimar limiares de custo nos quais o SIU-LNG 52 mg se mantenha dominante em relação ao comparador utilizado: a histerectomia.

A estimativa de um limiar de custo apresenta como vantagem a extrapolação dos resultados para diferentes realidades locais desejadas, uma vez que a análise contempla a variação do custo de tratamento objeto de comparação. Outros autores utilizaram essa abordagem para avaliar a utilização de tecnologias (Culhane *et al.*, 2020; Maulsby *et al.*, 2019). No entanto, não foram localizados trabalhos visando determinar um limiar de custo para SIU-LNG 52 mg no manejo do SUA para fins de comparação dos resultados.

Os limiares de custo de SIU-LNG 52 mg foram de 6.150,35 BRL e 3.994,60 BRL, para os horizontes temporais de um e cinco anos, respectivamente, em comparação à histerectomia, considerando-se um custo de 6.000,00 BRL por cirurgia realizada. Em suma, caso o custo de SIU-LNG 52 mg, considerando o dispositivo e a inserção, totalizasse um valor menor do que esses limiares, a implementação do SIU-LNG 52 mg como estratégia de tratamento resultaria em uma economia no custo total de tratamento do SUA em comparação à histerectomia.

A análise de custo-efetividade apresentada neste estudo em um horizonte temporal de até cinco anos demonstrou que o uso de SIU-LNG 52 mg gera economia de recursos, além de ganhos em termos de eficácia, quando comparado à realização de histerectomia para o manejo do SUA no contexto da saúde suplementar. Essa conclusão é determinada uma vez que o custo total de tratamento é inferior àquele observado com a realização de histerectomia (6.278,28 BRL *versus* 8.836,19 BRL), além de uma redução de 59,62% dos procedimentos cirúrgicos. Um menor custo em pacientes que utilizaram SIU-LNG 52 mg, quando comparado àquele observado em pacientes submetidos à histerectomia, foi previamente relatado no estudo de Heliövaara-Peippo *et al.* (2013), conduzido sob a perspectiva do sistema de saúde finlandês (Heliövaara-Peippo *et al.*, 2013).

Outras análises foram conduzidas, também com a intenção de avaliar o custo-efetividade de SIU-LNG 52 mg para manejo do SUA, e demonstraram que essa é uma opção custo-efetiva, quando comparada ao tratamento cirúrgico (Blumenthal *et al.*, 2011; Louie *et al.*, 2017; Spencer *et al.*, 2017). Considerando o cenário nacional, alguns estudos demonstram que SIU-LNG 52 mg e a realização de histerectomia são eficazes no manejo do SUA e que o dispositivo uterino demanda uma menor utilização de recursos e custos

(Bahamondes *et al.*, 2012; Da Silva Filho *et al.*, 2016; Prota *et al.*, 2020; Teich *et al.*, 2012). Ao analisar especificamente o custo-efetividade de SIU-LNG 52 mg para manejo do SUA na perspectiva da saúde suplementar, os resultados corroboram os achados apresentados nesta análise, sendo a tecnologia capaz de gerar uma economia de até 1,8 milhão de dólares nos primeiros cinco anos de utilização (Prota *et al.*, 2020).

Além dos custos diretos relacionados à presença do SUA, o diagnóstico da condição está associado a um importante custo indireto, com diferenças significativas para presenteísmo e absenteísmo em relação a mulheres sem a condição (Hasselrot *et al.*, 2018). A utilização de SIU-LNG 52 mg demonstrou previamente que seus benefícios relacionados ao custo indireto, tais como melhora na qualidade de vida e produtividade das pacientes, são superiores quando comparados à realização de histerectomia (Blumenthal *et al.*, 2011; Hurskainen *et al.*, 2004; Spencer *et al.*, 2017). Além disso, Da Silva Filho *et al.* (2016) demonstraram que pacientes brasileiras acompanhadas no contexto da saúde suplementar e tratadas com SIU-LNG 52 mg apresentam menor custo indireto, quando comparadas àquelas que realizaram histerectomia (Da Silva Filho *et al.*, 2016). Considerando que não foram incluídos custos indiretos no modelo econômico ora apresentado, os benefícios da utilização de SIU-LNG 52 mg com diagnóstico do SUA podem ser ainda maiores. No entanto, essa hipótese precisa ser mais bem avaliada em estudos que contemplem custos indiretos.

Além dos benefícios econômicos apresentados neste estudo, a utilização de SIU-LNG 52 mg para manejo do SUA apresenta outras vantagens em relação à histerectomia, comparador considerado nesta análise. O principal aspecto está relacionado à manutenção da fertilidade, além de evitar a realização de um procedimento invasivo associado a complicações como infecção, tromboembolismo venoso e sangramento (Cheong *et al.*, 2017; Davies & Kadir, 2017). Van Dongen *et al.* (2009) conduziram um estudo com o objetivo de estimar a influência da existência de terapias alternativas à histerectomia para tratamento do SUA na frequência de realização desse procedimento cirúrgico. Após um período de seguimento de 10 anos, os autores observaram que a proporção de pacientes submetidas à histerectomia como primeira escolha de tratamento para SUA reduziu de maneira significativa de 40,6% para 31,4% ( $p = 0,005$ ) (van Dongen *et al.*, 2009). Dessa forma, a importância da disponibilidade de terapias alternativas à histerectomia pode ser evidenciada.

Apesar dos importantes achados apresentados nesta análise, algumas limitações devem ser destacadas. As probabilidades de transição entre os estados de saúde dos modelos foram obtidas na literatura em estudos clínicos randomizados, e tais resultados podem não representar a realidade da prática clínica diária. Além disso, os dados clínicos não são específicos para a população brasileira, havendo diferenças sociodemográficas entre as populações estudadas.

A elaboração de microcusteio para determinação dos custos de cada componente dos modelos também pode ser considerada uma limitação, porém se torna a única opção disponível na ausência de dados publicados ou disponíveis em bases secundárias.

## Conclusão

A partir das análises apresentadas neste estudo, conclui-se que o SIU-LNG 52 mg é uma alternativa dominante em relação à histerectomia para tratamento do SUA sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil. Adicionalmente, considerando a variabilidade de custos que dificulta a extrapolação desses resultados, foi possível determinar limiares de custo do SIU-LNG 52 mg e procedimento de inserção para que possa ser observada equivalência econômica no custo de tratamento total do SUA em relação à histerectomia, de acordo com diferentes custos de cirurgia.

É possível afirmar, então, que a utilização de SIU-LNG 52 mg para o manejo do SUA, respeitando-se os limiares de custo estabelecidos, é uma opção capaz de atrelar economia para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro a benefícios para a mulher em relação à cirurgia, evitando em muitos casos a necessidade de um procedimento invasivo e permitindo a manutenção da fertilidade da mulher.

## Agradecimentos

Agradecemos à Origin Health pelo apoio com o desenvolvimento deste trabalho. Esse apoio foi financiado pela Bayer S.A.

## Referências

- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de procedimentos e eventos em saúde – Lista completa de incorporações. 2018. p. 1-2.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). São Paulo: AMB; 2018.
- Bahamondes MV, De Lima Y, Teich V, Bahamondes L, Monteiro I. Resources and procedures in the treatment of heavy menstrual bleeding with the levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) or hysterectomy in Brazil. *Contraception*. 2012;86(3):244-50.
- Barcelos RS, Zanini RV, dos Santos IS. Distúrbios menstruais entre mulheres de 15-54 anos de idade em Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil: Estudo de base populacional. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(11):2333-46.
- Barnett C, Moehner S, Do Minh T, Heinemann K. Perforation risk and intra-uterine devices: results of the EURAS-IUD 5-year extension study. *Eur J Contracept Reprod Heal Care*. 2017;22(6):424-8.
- Benetti-Pinto CL, Sá Rosa-E-Silva ACJ, Yela DA, Soares Júnior JM. Sangramento uterino anormal. *Rev Bras Ginecol e Obstet*. 2017;39(7):358-68.
- Blumenthal PD, Dawson L, Hurskainen R. Cost-effectiveness and quality of life associated with heavy menstrual bleeding among women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;112(3):171-8.
- Chen YJ, Li YT, Huang BS, Yen MS, Sheu BC, Chow SN, et al. Medical treatment for heavy menstrual bleeding. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015;54(5):483-8.
- Cheong Y, Cameron IT, Critchley HOD. Abnormal uterine bleeding. *Br Med Bull*. 2017;123(1):103-14.
- Clegg JP, Guest JF, Hurskainen R. Cost-utility of levonorgestrel intrauterine system compared with hysterectomy and second generation endometrial ablative techniques in managing patients with menorrhagia in the UK. *Curr Med Res Opin*. 2007;23(7):1637-48.
- Culhane J, Sharma M, Wilson K, Roberts DA, Mugo C, Wamalwa D, et al. Modeling the health impact and cost threshold of long-acting ART for adolescents and young adults in Kenya. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100453.
- Da Silva Filho AL, Rocha ALL, De Assis Nunes Pereira F, Tavares RL, França Ferreira MC, Lamaita RM, et al. Tratamento do sangramento uterino anormal: uma análise sob a perspectiva dos custos no Sistema Único de Saúde e da medicina suplementar. *Reprod e Clim*. 2016;31(1):31-6.
- Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017;151:570-7.
- Escobar-Paredes D, Peralta-Rivera R. Analysis of the cost-effectiveness of the levonorgestrel intrauterine system as alternative to hysterectomies in two latin american countries. *Acta Med Costarric*. 2019;61(3):94-8.
- Fraser IS, Mansour D, Breyman C, Hoffman C, Mezzacasa A, Petraglia F. Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;128(3):196-200.
- Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (Fipe). IPC – Índice de Preços ao Consumidor [Internet]. 2020. Available from: <https://www.fipe.org.br/pt-br/indices/ipc/#indice-mensal&macum>
- Hasselrot K, Lindeberg M, Konings P, Kallner HK. Investigating the loss of work productivity due to symptomatic leiomyoma. *PLoS One*. 2018;13(6):1-9.
- Heinemann K, Barnett C, Reed S, Möhner S, Do Minh T. IUD use among parous women and risk of uterine perforation: a secondary analysis. *Contraception*. 2017;95(6):605-7.
- Heinemann K, Reed S, Moehner S, Do Minh T. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception*. 2015;91(4):274-9.
- Heliövaara-Peippo S, Hurskainen R, Teperi J, Aalto AM, Grénman S, Halmesmäki K, et al. Quality of life and costs of levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy in the treatment of menorrhagia: A 10-year randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(6):535.e1-e14.
- Hurskainen R, Teperi J, Rissanen P, Aalto A, Grenman S, Kivelä A, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA*. 2004;291(12):1456-63.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9126-tabuas-completas-de-mortalidade.html?=&t=o-que-e>
- Jensen JT, Lefebvre P, Laliberté F, Sarda SP, Law A, Pocoski J, et al. Cost burden and treatment patterns associated with management of heavy menstrual bleeding. *J Womens Health*. 2012;21(5):539-47.
- Louie M, Spencer J, Wheeler S, Ellis V, Toubia T, Schiff LD, et al. Comparison of the levonorgestrel-releasing intrauterine system, hysterectomy, and endometrial ablation for heavy menstrual bleeding in a decision analysis model. *Int J Gynecol Obstet*. 2017;139(2):121-9.
- Maulsby CH, Holtgrave DR, Hamilton AB, Campbell D, Liu H, Wyatt GE. A Cost and Cost-Threshold Analysis of Implementation of an Evidence-Based Intervention for HIV-Serodiscordant Couples. *AIDS Behav*. 2019;23(9):2486-9.

- Ministério da Fazenda (Brasil). Banco Central do Brasil. Cotações e boletins [Internet]. 2020. Available from: <https://www.bcb.gov.br/estabilidadefinanceira/historicocotacoes>
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços Máximos de Medicamentos por Princípio Ativo [Internet]. 2020. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos/capa-listas-de-precos>
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132p.
- National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Heavy menstrual bleeding: assessment and management. NICE Guideline NG88. Genova: NICE; 2020. 30p.
- Prota F, Alves Jr. J, Villagelin D, Silva C, Chrispim A. Analysis of the cost-effectiveness of the levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomies in private health insurance in Brazil. In: Virtual ISPOR 2020. Orlando; 2020.
- Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol*. 2010;47(4):329.
- Secretaria da Administração do Estado da Bahia. PlanServ. Valores Referenciais [Internet]. 2018. Available from: <https://www.planserv.ba.gov.br/prestador/valores-referenciais/>
- Spencer JC, Louie M, Moulder JK, Ellis V, Schiff LD, Toubia T, et al. Cost-effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(5):574.e1-e9.
- Su S, Yang X, Su Q, Zhao Y. Prevalence and knowledge of heavy menstrual bleeding among gynecology outpatients by scanning a WeChat QR Code. *PLoS One*. 2020;15(4):1-11.
- Teich V, Bahamondes MV, de Lima Y, Bolzachini Santoni N, Bahamondes L, Monteiro I. Uso de recursos e custos associados ao tratamento da menorragia idiopática com o sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) versus histerectomia: perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). *J Bras Econ Saúde*. 2012;4(2):373-81.
- van Dongen H, van de Merwe AG, de Kroon CD, Jansen FW. The impact of alternative treatment for abnormal uterine bleeding on hysterectomy rates in a tertiary referral center. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(1):47-51
- Walker MH, Coffey W, Borger J. Menorrhagia. *StatPearls*. 2020.
- Yela D, Benetti-Pinto C. Sangramento uterino anormal. Vol. 53, Protocolos Febrasgo. Rio de Janeiro: Febrasgo; 2018. p. 4-20.

# A capacidade de leitos hospitalares no Brasil, as internações no SUS, a migração demográfica e os custos dos procedimentos

*Hospitals beds in Brazil, SUS inpatients, demographic migration and procedures costs*

Beny José Finkelstein<sup>1</sup>, Laerte Honorato Borges Junior<sup>1</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n3.p273-80

## Palavras-chave

SUS, leitos hospitalares, dados de vida real, gestão hospitalar, saúde pública, economia hospitalar

## Keywords

SUS, hospital beds, real world data, real world evidences, hospital management, public health, hospital economy

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar, por meio de dados de vida real, a capacidade dos leitos hospitalares brasileiros versus as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), como esses leitos estão sendo utilizados, de onde vêm os pacientes, quanto isso custa, as diferentes patologias que têm chegado aos hospitais e o percentual de tempo de internação em leitos de cuidado intensivo. **Métodos:** Estudo retrospectivo histórico realizado entre julho de 2018 e junho de 2019 a partir de dados obtidos do Datasus e subsequentemente processados em MySQL para diferentes perspectivas. Todos os índices foram construídos por meio de quintis de dias de internação e posteriormente subdivididos em análises mais específicas, confrontadas com literatura específica do assunto e diferentes diretrizes internacionais. **Resultados:** O Sistema Único de Saúde (SUS) teve um total de 9.275.680 pacientes únicos internados durante o período de análise, tendo um custo total de R\$ 183 bilhões, totalizando 63.817.613 de diárias hospitalares com uma média de 6,3 dias de internação, R\$ 1.972,73 de custo médio por internação e R\$ 286,73 de custo médio diário. **Conclusão:** O SUS e toda a sua estrutura em perspectiva histórica são bem recentes. Cabe ainda aprimorar os processos de atenção de rede primária (portas de entrada), bem como desenvolver e disseminar os processos de desospitalização (portas de saída/reintrodução para a atenção primária).

## ABSTRACT

**Objective:** Through real-world evidence, evaluate the hospital beds capacity in Brazil versus WHO recommendations, how these hospital beds are used, where patients come from, how much does this cost, which different diseases are coming and the Intensive Units utilization. **Methods:** Retrospective study realized between July 2018 and June 2019 through Datasus data and processed on MySQL to different perspectives. All indexes have been organized on quintiles internment days and then sub analyzed in different perspectives, comparing with local literature and with international Guidelines. **Results:** National Health System (SUS) had 9.275.680 unique patients during the analyzed period, with a total cost of R\$ 183 billions, and 63.817.613 hospitalization days diaries charged. The average length of stay was 6.3 days and it cost R\$ 1.972,73 per patient. **Conclusion:** National Health System (SUS) is very recent on historic perspective. Whole system needs to improve primary health flows (entrance door) as well as develop and disseminate at home care process (exit door/reintroduction to primary care).

Recebido em: 03/03/2020. Aprovado para publicação em: 27/11/2020.

**Afiliação dos autores:** Sem filiação a instituições de ensino ou instituições privadas para a execução deste trabalho.

**Nome da instituição onde o trabalho foi executado:** O trabalho foi executado em São Paulo e Uberlândia.

**Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento:** Não houve financiamento para este trabalho.

**Conflito de interesses:** Ambos os autores declaram trabalhar para a empresa ResMed LATAM.

**Autor correspondente:** Beny Finkelstein. Rua Canário, 988, 62. E-mail: benyfink@gmail.com / Laerte Honorato. Rua Antônio Francisco Rosa, 231. E-mail: laerteh@yahoo.com.br

## Introdução

A Política Nacional de Atenção Hospitalar (PNHOSP) no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) foi publicada em dezembro de 2013 e estabelece as diretrizes para a organização do componente hospitalar na Rede de Atenção à Saúde (RAS). Essas diretrizes visam à garantia de universalidade de acesso, equidade e integralidade na atenção hospitalar, regionalização da atenção hospitalar, continuidade do cuidado por meio da articulação do hospital com os demais pontos de atenção da RAS, modelo de atenção centrado no cuidado ao usuário, de forma multiprofissional e interdisciplinar, acesso regulado, atenção humanizada, gestão de tecnologia em saúde, garantia da qualidade da atenção hospitalar e segurança do paciente, garantia da efetividade dos serviços, com racionalização da utilização dos recursos, financiamento tripartite, garantia da atenção à saúde indígena, transparência e eficiência na aplicação de recursos, participação do controle social e monitoramento e avaliação (Brasil, 2013).

Mesmo a PNHOSP estando em vigor desde 2013, grande parte dos problemas estruturais e históricos da rede hospitalar não foram resolvidos. Apesar de várias mudanças terem acontecido, continua a dificuldade de lidar com o aumento da demanda assistencial, a quantidade de leitos disponíveis, o permanente subfinanciamento do SUS e vários outros desafios (Mendes, 2001).

Nesse sentido, é importante analisar as políticas públicas e processos de gestão que interferem no acesso e na disponibilidade de leitos hospitalares, os custos operacionais para mantê-los ativos e o perfil epidemiológico das internações atuais, e espera-se que essas análises possam contribuir com evidências científicas aplicáveis. Estudos avaliativos de políticas públicas, quando direcionados à gestão, podem contribuir para melhorar a efetividade das estratégias e ações planejadas, assim como subsidiar a tomada de decisões dos gestores (Teixeira, 2010; Tanaka & Ribeiro, 2017). Assim, faz sentido avaliar a capacidade instalada de internações no sistema público de saúde e analisar como estão sendo utilizadas pelos usuários considerando o tempo médio de permanência em enfermarias e unidades de terapia intensiva (UTI), a procedência dos pacientes por porte de municípios, as principais causas de doenças que estão gerando as internações e o custo total para o SUS.

## Métodos

Mediante a extração de bases do Datasus (CNES, SIH e SIGTAP), foram realizadas análises dos bancos de dados retrospectivos, identificando pacientes únicos por meio de uma codificação determinada e acompanhando seu itinerário durante 12 meses a partir de uma internação inicial. Essas análises foram a soma dos dias de internação de cada um desses pacientes únicos determinados, por meio de estratificações geográficas, de faixas de diárias de internação e patologia, sejam absolutas, percentuais ou percentis. Essas

análises buscaram o menor conjunto (chave de paciente único) para identificar o local de residência do paciente e as diferentes patologias que o acometeram durante o período de julho de 2018 a junho de 2019 (com consulta realizada nos bancos de dados em agosto de 2019), e foram processadas utilizando o *software* TabWin e MySQL mediante a estruturação de arquitetura de dados respectiva.

Os dados extraídos foram organizados em diferentes tabelas analíticas; sendo a primeira a de faixa de diárias de internação, quantidade de pacientes únicos e seus custos associados; a segunda a de porcentagem de utilização de serviço de terapia intensiva para os grupos das maiores faixas de diárias de internação; a terceira com a mesma informação anterior com a identificação da unidade federativa onde foi realizada a internação; a quarta com os principais motivos para internação prolongada agrupados por classificação de CID; a quinta com o detalhamento do grupo de CID e priorização dessas causas de internação.

Foi necessário também realizar a estratificação desses números e avaliar a possibilidade de otimização do complexo hospitalar brasileiro. Portanto, foram realizadas separadamente em quintis acumulados de dias de internação em diferentes grupos, sendo esses de 0 a 6 dias, de 7 a 16 dias, de 17 a 31 dias, de 32 a 60 dias e mais de 61 dias, observando-se o somatório total dos dias internados. Por esse motivo, os grupos tiveram dias similares de internação, com menor quantidade de pacientes. Todos esses grupos com pacientes que tiveram internações entre 0 e 6 dias têm custos e médias de permanência diferentes daqueles grupos que permaneceram mais de 61 dias internados.

Todos os grupos foram estratificados em três movimentações geográficas, sendo elas: 01 – Mesmo município, que significa que o paciente reside no mesmo município onde foi atendido; 02 – Maior que 150 mil, significando que o paciente não reside no mesmo município em que foi atendido, porém o município em que ele reside tem mais de 150 mil habitantes; 03 – Menor que 150 mil, que significa que o paciente não reside no mesmo município no qual foi atendido e o seu município possui menos de 150 mil habitantes.

## Resultados

Segundo dados do próprio sistema de saúde, no Brasil existem cerca de 493 mil leitos de diferentes modalidades disponíveis para atendimento da população brasileira (CNES, 2019), gerando uma relação de 2,3 leitos/mil habitantes, porém o valor preconizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) é de 3 leitos/mil habitantes. Na Tabela 1, estratifica-se o número de leitos total, públicos e privados, a relação do número para cada mil habitantes por região de saúde e o número de leitos necessários para chegar à relação preconizada pela OMS. Destacam-se a necessidade da obtenção de leitos no setor público e a sobra dos leitos privados, ajustados para a população que acessa cada um desses serviços.

Observando os dados do sistema de atenção hospitalar tabela, foi levantado e analisado o perfil das internações no acumulado de 12 meses (julho 2018 a junho 2019). Nesse período, foram internados 9,3 (SIH, 2019) milhões de usuários do SUS, e eles tiveram um custo de 183 bilhões (SIH, 2019) para os cofres públicos da União, com base na tabela de repasses

do Sigtap. A média foi de 6,9 dias por internação, com um custo médio aproximado de R\$ 1.972,73 (SIH, 2019).

Na Tabela 2, foi estratificado o número total de pacientes internados pelos dias de internação, com seu total de dias, média de dias internado, valor médio por internação e origem do paciente por porte populacional do município.

**Tabela 1.** Número total de leitos disponíveis no sistema de saúde público e privado com a relação do número de leitos para cada mil habitantes e do número de leitos necessários para atingir o preconizado pela Organização Mundial de Saúde

Região Brasil	População Total				SUS DEPENDENTE				SISTEMA SUPLEMENTAR			
	LEITOS TOTAL	População 2020	Leitos Total mil hab	Dif. Leitos objetivo	LEITOS	POP. SUS DEP.	Leitos SUS mil hab	Dif. Leitos objetivo	LEITOS PRIVADO	POP. PRIVADO	Leitos Priv mil hab	Dif. Leitos objetivo
CENTRO-OESTE	42.413	16.504.303	2,57	(7.107)	25.938	13.314.466	1,9	(14.005)	16.475	3.189.837	5,2	6.905
NORDESTE	125.769	57.374.243	2,19	(46.731)	99.029	50.782.692	2,0	(53.319)	26.740	6.591.551	4,1	6.965
NORTE	35.279	18.672.591	1,89	(21.171)	26.732	16.977.108	1,6	(24.199)	8.547	1.695.483	5,0	3.461
SUDESTE	208.197	89.012.240	2,34	(59.803)	120.952	60.353.729	2,0	(60.109)	87.245	28.658.511	3,0	1.269
SUL	81.352	30.192.315	2,69	(10.648)	56.002	23.319.404	2,4	(13.956)	25.350	6.872.911	3,7	4.731
Total	493.010	211.755.692	2,3	(145.460)	328.653	164.747.399	2,0	(165.589)	164.357	47.008.293	3,5	23.332

Fonte: CNES 201908 (Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde).

**Tabela 2.** Estratificação do número total de pacientes internados pelos dias de internação, com seu total de dias, média de dias internado, valor médio por internação e origem do paciente por porte populacional do município

INTERNAÇÃO	MUNICÍPIO DE ORIGEM	QDE DE PACIENTES	VALOR TOTAL (em milhão)	DIAS TOTAIS INTERNAÇÃO	MÉDIA DIAS INTERNADO	VALOR MÉDIO INTERNAÇÃO	MÉDIA CUSTO DIÁRIO
00-06	01 - Mesmo Município	3.155.579	R\$ 2.362,12	7.761.913	2,5	R\$ 748,55	R\$ 304,32
	02 - Maior que 150 mil	1.328.903	R\$ 1.283,89	3.381.449	2,5	R\$ 966,13	R\$ 379,69
	03 - Menor que 150 mil	2.561.999	R\$ 2.477,94	6.335.959	2,5	R\$ 967,19	R\$ 391,09
00-06 Total		7.046.481	R\$ 6.123,95	17.479.321	2,5	R\$ 869,08	R\$ 350,35
07-16	01 - Mesmo Município	582.012	R\$ 1.226,56	5.823.217	10	R\$ 2.107,45	R\$ 210,63
	02 - Maior que 150 mil	338.224	R\$ 959,52	3.465.620	10,2	R\$ 2.836,93	R\$ 276,87
	03 - Menor que 150 mil	499.785	R\$ 1.551,71	5.097.193	10,2	R\$ 3.104,76	R\$ 304,43
07-16 Total		1.420.021	R\$ 3.737,80	14.386.030	10,1	R\$ 2.632,21	R\$ 259,82
17-31	01 - Mesmo Município	180.430	R\$ 935,69	3.989.014	22,1	R\$ 5.185,89	R\$ 234,57
	02 - Maior que 150 mil	128.301	R\$ 821,72	2.903.826	22,6	R\$ 6.404,62	R\$ 282,98
	03 - Menor que 150 mil	175.434	R\$ 1.245,47	4.015.307	22,9	R\$ 7.099,34	R\$ 310,18
17-31 Total		484.165	R\$ 3.002,87	10.908.147	22,5	R\$ 6.202,17	R\$ 275,29
32-60	01 - Mesmo Município	79.533	R\$ 851,50	3.272.444	41,1	R\$ 10.706,20	R\$ 260,20
	02 - Maior que 150 mil	63.331	R\$ 790,97	2.687.966	42,4	R\$ 12.489,49	R\$ 294,26
	03 - Menor que 150 mil	83.061	R\$ 1.127,95	3.562.117	42,9	R\$ 13.579,79	R\$ 316,65
32-60 Total		225.925	R\$ 2.770,42	9.522.527	42,1	R\$ 12.262,56	R\$ 290,93
61+	01 - Mesmo Município	32.699	R\$ 786,47	3.740.845	114,4	R\$ 24.051,86	R\$ 210,24
	02 - Maior que 150 mil	30.221	R\$ 852,11	3.656.881	121	R\$ 28.195,87	R\$ 233,01
	03 - Menor que 150 mil	36.168	R\$ 1.024,80	4.123.862	114	R\$ 28.334,52	R\$ 248,51
61+ Total		99.088	R\$ 2.663,38	11.521.588	116,3	R\$ 26.878,96	R\$ 231,16
<b>BRASIL TOTAL</b>		<b>9.275.680</b>	<b>R\$ 18.298,43</b>	<b>63.817.613</b>	<b>6,9</b>	<b>R\$ 1.972,73</b>	<b>R\$ 286,73</b>

Fonte: Datasus – SIH RD (julho 2018 a junho 2019).

No grupo que permaneceu internado entre 0 e 6 dias, os pacientes tiveram um total de 7 milhões de pacientes únicos, permaneceram na média 2,5 dias internados, tiveram um custo médio de R\$ 869,1 por internação e um custo médio por diária de R\$ 350,35; enquanto o grupo que permaneceu 61 dias ou mais teve um total de 99.068 pacientes, um tempo médio de permanência de 116,3 dias (30% de um ano), um valor médio de R\$ 26.878,96 por internação e um custo médio por diária de R\$ 286,73.

Nota-se que nesses extratos os pacientes que precisaram se deslocar entre seu município de residência e o município de atendimento têm um custo médio maior de R\$ 4.200 por internação (R\$ 24.051 *versus* 28.334,52), não havendo diferenças a nível Brasil entre diferença de municípios maiores ou menores de 150 mil habitantes.

Na Figura 1 constam os grupos com mais tempo de internação (entre 32 e 60 dias e 61 dias ou mais) e a porcentagem de dias em UTI ou unidade de cuidados intermediários (UCI) com outros leitos.

Nota-se que a composição em nível de Brasil (média de todos os 325.023 pacientes internados) é de 15,3% dias em UTI ou UCI, havendo uma diferença entre os pacientes com internações entre 32 e 60 e 61 dias ou mais, com 17% e 14%, respectivamente.

Na Figura 2, constam a estratificação dos grupos com internações mais longas (entre 32 e 60 dias e 61 dias ou mais) e a porcentagem de dias em UTI ou UCI com outros leitos nos diferentes estados brasileiros.

Essa diferença também pode ser encontrada em cada um dos estados da federação. Para o grupo de pacientes que permaneceram 32 a 60 dias internados, os estados do Ceará, Mato Grosso, Pará, Paraíba e Mato Grosso do Sul são aqueles que tiveram mais de 20% do tempo de internação total em UTI e UCI, totalizando uma média de 12 dias de UTI. Estados como Tocantins, Maranhão, Roraima e Rio Grande do Norte tiveram uma média de internação entre 10% e 13%, sendo respectivos a seis dias.

Já quando observado o grupo de pacientes que ficou internado 61 dias ou mais (média de 116,3 – Tabela 1), nota-se

que os estados da Paraíba, Pará, Sergipe, Rio Grande do Sul e São Paulo são aqueles que mantêm uma média maior de 17%. Destaca-se o estado da Paraíba, onde os pacientes permanecem 26% do tempo de internação em leitos de alta complexidade, um total de aproximadamente 29 dias contínuos.

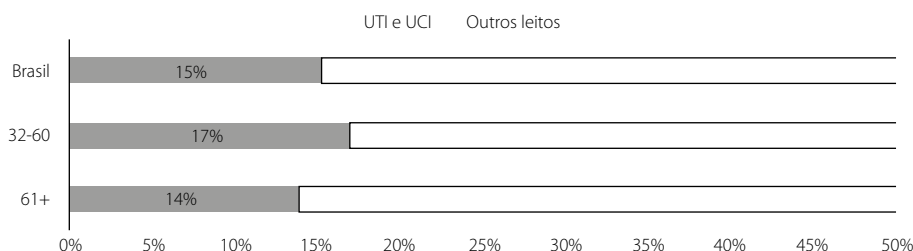
Outro ponto fundamental para análise das internações são os motivos pelos quais os pacientes foram levados ao centro hospitalar. Para isso, foram trazidos os principais motivos da primeira internação dos pacientes, acumulados em 12 meses e também em nível de Brasil. A Tabela 3 traz essa análise.

Os principais motivos de internação para mais de 32 dias (e 61 dias ou mais), segundo o capítulo CID-10, são transtornos mentais e comportamentais, doenças do aparelho circulatório, algumas doenças infecciosas e parasitárias e, por fim doenças, do aparelho respiratório; estas representam 51% de todas as internações acima de 32 dias. A lista dos 10 principais motivos representa quase 90% de todas as internações do Brasil, tendo uma média de 16% desse período em leitos de UTI/UCI. O grupo de pacientes que ficou internado por doenças do aparelho respiratório permaneceu uma média de 25% do período internado em leitos de UTI/UCI.

Ainda, buscou-se detalhar entre os capítulos, em nível do grupo, ou o principal motivo de diagnóstico, a fim de detalhar a informação. Na Tabela 4, foram excluídos das análises os pacientes que são dos grupos CID-10 (F) – Motivos psiquiátricos, pois, além de utilizarem leitos diferentes, eles não permanecem na UTI durante nenhum período, como visto acima.

A lista desses 12 principais motivos de internação com utilização de UTI e UCI representa, para o número total de pacientes, um total de 27% e 24% para os grupos de 32 a 60 e 61 dias ou mais, respectivamente; já para a quantidade de diárias totais, representa um total de 27% e 19%, para os grupos de 32 a 60 e 61 dias ou mais de internação, respectivamente; ainda assim estas poderiam ser agrupadas nos seus capítulos, tendo como os principais motivos de internação.

Enquanto o primeiro motivo de internação para 32 a 60 dias é de J18 Pneumonia para Microog NE, este é o quarto motivo no grupo que permaneceu 61 dias ou mais internado.

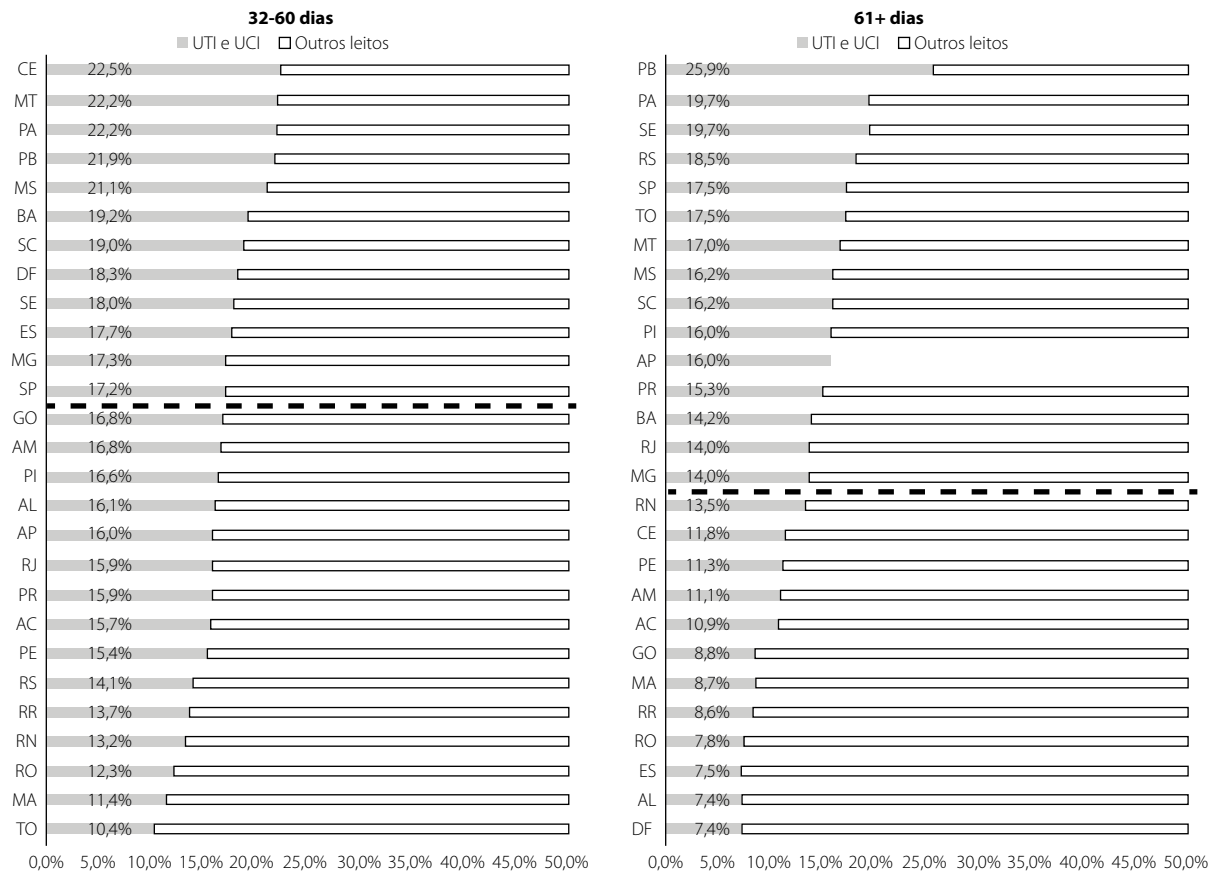


Fonte: Datasus – SIH RD (julho 2018 a junho 2019).

**Figura 1.** Porcentagem de internação em leitos de UTI e UCI, comparados com outros leitos, no grupo de pacientes internados de 32 a 60 dias e os de mais de 61 dias

O grupo com 32 a 60 dias de internação teve 8.403 pacientes e ficou em leitos de UTI/UCI durante 18% do período, ou seja, uma média de oito dias, enquanto o grupo que ficou

internado 61 dias ou mais foi de 2.542 pacientes e ficou internado em leitos de UTI/UCI durante 26% do período, uma média de 30 dias.



Fonte: Datasus – SIH RD (julho 2018 a junho 2019).

**Figura 2.** Porcentagem de internação em leitos de UTI e UCI, comparados com outros leitos, no grupo de pacientes internados de 32 a 60 dias e os de mais de 61 dias nos diferentes estados brasileiros

**Tabela 3.** Classifica os principais motivos de internação e o local entre UTI/UCI e outro local

RANK	Capítulo CID-10	Diárias	Representatividade	INTERNAÇÃO UTI/UCI
1	Transtornos mentais e comportamentais	4.336.302	21%	0%
2	Doenças do aparelho circulatório	2.773.861	13%	17%
3	Algumas doenças infecciosas e parasitárias	1.798.231	9%	21%
4	Doenças do aparelho respiratório	1.725.895	8%	25%
5	Lesões, envenenamento e algumas outras consequências de causas externas	1.714.473	8%	14%
6	Neoplasias (tumores)	1.677.158	8%	9%
7	Doenças do sistema nervoso	1.583.369	8%	7%
8	Algumas afecções originadas no período perinatal	1.173.732	6%	72%
9	Doenças do aparelho geniturinário	1.009.460	5%	11%
10	Doenças do aparelho digestivo	966.026	5%	18%
<b>Total</b>		<b>18.758.507</b>	<b>89%</b>	<b>16%</b>

Fonte: Datasus – SIH RD (julho 2018 a junho 2019).

**Tabela 4.** Classifica os principais motivos de internação com a exclusão dos motivos psiquiátricos, o *rank* de diária, tempo de permanência, número de diárias e porcentagem de internação em UTI/CTI

CID-10 – PRIMEIRA INTERNAÇÃO (Excluindo motivos psiquiátricos)	RANK DE DIÁRIAS		# Pacientes		# Diárias		% Internação UTI/UCI	
	32-60	61+	32-60	61+	32-60	61+	32-60	61+
	J18 Pneumonia p/microorg NE	1	4	8.403	2.542	348.026	236.620	18%
I50 Insuf cardíaca	2	5	7.571	2.500	317.210	221.835	18%	20%
A41 Outr septicemias	3	1	6.793	2.969	287.191	285.268	35%	36%
P07 Transt rel gest curt dur peso baix nasc NCOP	4	6	5.847	2.231	248.133	200.812	71%	74%
N18 Insuf renal crônica	5	3	5.338	2.558	229.450	237.087	11%	9%
I64 Acid vasc cerebr NE como hemorrag isquêmico	6	8	4.943	1.603	206.961	155.330	21%	19%
I21 Infarto agudo do miocárdio	7	11	4.601	1.363	192.304	114.316	20%	19%
P22 Desconforto respirat do recém-nascido	8	2	4.236	2.582	185.277	243.702	76%	77%
S72 Frat do fêmur	9	12	4.065	1.111	168.029	97.344	9%	10%
J15 Pneumonia bacter NCOP	10	10	3.817	1.185	158.760	117.584	19%	24%
A49 Infecc bacter de localiz NE	11	9	3.618	1.488	152.950	146.760	17%	23%
J96 Insuf respirat NCOP	12	7	2.141	1.295	91.256	160.633	40%	42%
<b>TOTAL</b>			<b>61.373</b>	<b>23.427</b>	<b>2.585.547</b>	<b>2.217.291</b>	-	-
<b>Total por grupo analisado</b>			<b>225.925</b>	<b>99.088</b>	<b>9.522.527</b>	<b>11.521.588</b>	-	-
<b>Representatividade total</b>			<b>27%</b>	<b>24%</b>	<b>27%</b>	<b>19%</b>	-	-

Fonte: Datasus – SIH RD (julho 2018 a junho 2019).

## Discussão

A média do Brasil de leitos para cada 1.000 habitantes é de 2,3. Considerando somente leitos do SUS, essa relação cai para 2 e no privado sobe para 3,5. Essa diferença reforça a necessidade de construção de aproximadamente 146 mil leitos para a população dependente do SUS nas diversas regiões do Brasil, enquanto na saúde suplementar sobram leitos, pois o preconizado pela OMS é de três leitos para cada 1.000 habitantes. Esse importante déficit no SUS tem sido um grande desafio para os gestores, pois os cofres públicos não conseguem acompanhar essa demanda de ampliação, bem como de manutenção e funcionamento (custeio), o que faz essa estratégia sair bem onerosa e ainda de médio e longo prazo, não solucionando o problema enfrentado (Mendes, 2001).

Um olhar panorâmico sobre a distribuição dos 493.010 leitos do conjunto dos hospitais brasileiros indica que 66,6% deles atendem exclusivamente o SUS, para 77,8% da população brasileira. Os demais 22,2% da população que possui algum tipo de convênio de saúde tem disponíveis os 33,4% do total de leitos disponíveis, que são os privados, além de toda a rede de hospitais públicos que têm acesso universal (Pereira Júnior, 2018). Esse desequilíbrio poderia ser minimizado caso houvesse uma maior contratualização de leitos privados para atendimento do SUS.

Uma das justificativas do Ministério da Saúde para esse cenário é que o país segue a tendência mundial de

desospitalização, uma vez que, com os avanços tecnológicos, tratamentos que antes exigiam internação passaram a ser feitos no âmbito ambulatorial e domiciliar. Dados da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) apontam que o próprio sistema inglês – referência mundial de sistema público de saúde – reduziu em 30% o número de leitos em 10 anos (Ramalho, 2018).

A desospitalização tem sido uma opção que tem se mostrado extremamente vantajosa no universo da saúde. No Brasil, esse conceito está se disseminando nos serviços de saúde por meio dos programas de “Serviço de Atenção Domiciliar” (SAD) no setor público de saúde, bem como por meio das chamadas *home cares* no setor privado (Silva *et al.*, 2010). A principal vantagem é tratar dos pacientes num ambiente mais adequado à sua condição clínica, em um ambiente mais cômodo e evitando complicações e infecções hospitalares, além de ter menores custos operacionais (Silva *et al.*, 2017). Ele surgiu para que os hospitais possam focar no atendimento dos casos agudos, cirúrgicos e de alta complexidade, com o objetivo de que os pacientes permaneçam internados no período em que eles necessitam de cuidado profissional e da tecnologia que o hospital oferece, associado às facilidades e recursos oferecidos pelas suas estruturas, além de melhor acesso e qualidade de cuidado com mais humanização da assistência. A partir do momento em que o paciente estabiliza sua condição clínica, a continuidade do cuidado é garantida e transferida para sua residência com

o monitoramento de uma rede de apoio mais preparada e adequada para complementar o tratamento de pacientes em qualquer faixa etária, ou seja, adulto ou pediátrico e até mesmo aqueles com dependência de tecnologia como a ventilação mecânica (Carvalho *et al.*, 2019).

A teoria dessa prática médica vem se consolidando e buscando uma redução do tempo de permanência em internações hospitalares. Recomenda-se que os pacientes voltem o mais rápido possível para o convívio familiar e social. O ambiente hospitalar passou a ser considerado potencialmente iatrogênico. O desenvolvimento científico e tecnológico permite a transferência de procedimentos para fora do hospital.

É seguindo essa nova tendência que desde 2011 o Ministério da Saúde criou o SAD no SUS com o nome Programa Melhor em Casa (Brasil, 2016). O SAD é um serviço complementar ou substitutivo ao atendimento ambulatorial ou à internação hospitalar; até o final de 2019 eram 1.118 equipes em funcionamento em 451 cidades e em 25 estados brasileiros e no final de dezembro de 2019 o Ministério da Saúde apostou mais uma vez na estratégia e habilitou novas 411 equipes, aumentando em 36% a capacidade instalada para aumentar o número de leitos domiciliares.

Sobre o número e o custo das internações geradas no período analisado do estudo, foi possível identificar a diferença entre eles no grupo de 0 a 6 dias e no grupo acima de 30 dias. Para sanar essa discrepância nos valores de custeio e do tempo médio de permanência, são necessários medidas emergenciais de conscientização e melhores processos de trabalho integrado e intersetorial com todos os setores da RAS, para que se otimizem mais os recursos hospitalares, melhorando a regulação do acesso e das indicações de internação hospitalar e ampliando a porta de saída, para que, principalmente nos casos crônicos, seja feita a transição do cuidado para o domicílio e assistido por um outro ponto da rede, fazendo com que o ambiente hospitalar seja respectivos para o atendimento assistencial agudo e transitório, e não um lar para o paciente.

Muitas dificuldades encontradas nessa mudança de paradigma devem-se ao papel estratégico que os hospitais seguem ocupando na assistência à saúde. Mesmo com as transformações assistenciais e organizacionais ocorridas nos sistemas de saúde, com a ampliação da atenção primária, atenção especializada e oferta de serviços, a cultura de que os hospitais concentram melhores saberes e tecnologias faz com que os usuários e trabalhadores utilizem mais esse ponto da rede, mesmo sem critérios. Ainda é no hospital que a maioria das pessoas nascem, são cuidadas em situações mais graves e morrem (Braga Neto *et al.*, 2012). O ambiente hospitalar é responsável pela maior parte dos gastos dos sistemas de saúde.

Sobre as análises do leito de UTI, pode ser observado que 85% são internações prolongadas; e esses leitos são os de maiores custos para o sistema. Muitas dessas internações

hospitalares longas, principalmente as que ocorrem em UTI, são decorrentes de necessidades de tecnologias de alta complexidade, falta de cuidadores habilitados para garantir o cuidado após a alta hospitalar e vulnerabilidade e risco social aumentados, o que faz com que o usuário permaneça internado mesmo após a estabilização clínica, aumentando, assim, o tempo de permanência no hospital e reduzindo a disponibilidade de leitos (Panorama, 2015). Para muitos desses usuários, o hospital passa a ser o local de moradia, servindo como garantia de suporte ao cuidado, pois muitos serviços médicos não têm sequer conhecimento da existência do SAD nem de como podem oferecer esse tratamento em casa, com o suporte da RAS, gerando mais um importante problema no sistema público de saúde brasileiro (Oliveira Neto & Dias, 2014). Essas hospitalizações prolongadas e as visitas frequentes aos serviços de pronto atendimento apresentam um alto custo para o sistema de saúde que pode ser evitado se elas forem substituídas por internações domiciliares, por meio dos SAD (Brasil, 2012).

Outro ponto a ser ressaltado nesta discussão é a utilização dos leitos domiciliares como complemento e/ou substituição aos leitos hospitalares dentro do SUS. Hoje, no programa *Melhor em Casa* do SAD, estão habilitadas 716 equipes para atendimento domiciliar, com uma média de 49 pacientes cada (Brasil, 2019), totalizando um montante de 35 mil leitos adicionais ao sistema de saúde, diminuindo a carência enfrentada atualmente. Portanto, à medida que as evidências científicas permitirem identificar e mapear problemas e oportunidades para uso e aplicação de soluções que investigam a efetividade e os custos nos leitos hospitalares, essas análises poderão auxiliar na seleção das intervenções mais resolutivas com menor custo e agregar elementos para alterações e aprimoramento das políticas de saúde, aumentando o acesso, a segurança e a qualidade dos serviços e do cuidado prestado. Com esse apoio científico mais consistente com uma vinculação mais próxima a atividades de interesse público, o setor de pesquisa se fortalece, obtendo mais reconhecimento, legitimidade e recursos, atraindo mais talentos e competência.

## Conclusão

O SUS, tanto na perspectiva pública como na suplementar privada, está em constante alteração e amadurecimento. O SUS, que tem sua origem na nova Constituição brasileira de 1989, bem como a regulação da saúde privada em 1998 são, em perspectiva histórica, bem recentes. O nosso SUS é o único no mundo que tem abrangência para mais de 200 milhões de habitantes e todos aqueles que estiverem em solo nacional, bem como atenção à saúde, com a criação de políticas para a geração de saúde, vigilância epidemiológica, atenção primária, secundária e especializada, com a cobertura gratuita de medicamentos de atenção básica e também

de alto custo. O subfinanciamento do setor público de saúde, bem como as alocações orçamentárias realizadas sem a estrutura adequada, vem gerando diversas iniquidades aos usuários do sistema. Essas iniquidades vão desde a cobertura de medicamentos sem grandes diferenciais clínicos *versus* terapias-padrão, como a construção de hospitais para a ampliação da assistência sem prévio estudo da rede assistencial.

O amadurecimento que os autores comentam neste trabalho visa reforçar a trajetória que já vem se realizando na estrutura de entrada e acompanhamento do paciente na utilização dos serviços de saúde, mas também reforçar e criar no vazio existencial a estratégia de desospitalização como forma de otimização de custos e de continuidade/devolução do paciente do sistema hospitalar para a atenção domiciliar por meio dos serviços de atenção domiciliar e programa de Melhor em Casa.

## Referências bibliográficas

- Braga Neto FC, Barbosa PR, Santos IS, Oliveira CMF. Atenção hospitalar: evolução histórica e tendências. In: Giovanella L, Escorel S, Lobato LVC, Noronha JC, Carvalho AI, orgs. Políticas e Sistema de Saúde no Brasil. 2ª ed. rev. e amp. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2012.
- Brasil. Ministério da Saúde. 2019. Available from: <https://www.saude.gov.br/acoes-e-programas/melhor-em-casa-servico-de-atencao-domiciliar/dados-e-informacoes>.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 825, de 25 de abril de 2016. Redefine a Atenção Domiciliar no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) e atualiza as equipes habilitadas. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Caderno de atenção domiciliar v. 1. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
- Brasil. Portaria nº 3.390, de 30 de dezembro de 2013. Institui a Política Nacional de Atenção Hospitalar (PNHOSP) no âmbito do SUS, estabelecendo-se as diretrizes para a organização do componente hospitalar da Rede de Atenção à Saúde. Diário Oficial da União 30 dez. 2013.
- Carvalho MSN, Menezes LA, Cruz Filho AD, Maciel CMP. Desospitalização de crianças com condições crônicas complexas: perspectiva e desafios. Rio de Janeiro: Eldorado; 2019.
- CNES – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Consulta Estabelecimento. Brasília: MS. Available from: <http://cnes.datasus.gov.br/>. Access on: Aug 1º, 2019.
- Mendes EV. Os grandes desafios do SUS. Salvador: Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia (ISC/UFBA), Casa da Qualidade Editora; 2001.
- Oliveira Neto AV, Dias MB. Atenção Domiciliar no Sistema Único de Saúde (SUS): o que representou o Programa Melhor em Casa? Divulg Saúde Debate. 2014;51:58-71.
- Panorama. Publicação da Anahp – Associação Nacional de Hospitais Privados – maio/junho 2015.
- Pereira Júnior N [tese de doutorado]. Política e gestão em hospitais universitários federais. Campinas: Unicamp; 2018.
- Ramalho G. Brasil perde 34 mil leitos hospitalares no SUS em oito anos. [Globonews]. 2018. [cited 1 Mar 2020]. Available from: <https://g1.globo.com/ciencia-e-saude/noticia/brasil-perde-34-mil-leitos-hospitalares-do-sus-em-oito-anos.ghtml>. Access on: Feb 2, 2020.
- SIH – Sistema de Informações Hospitalares. RD – AIH Reduzida. Brasília: MS. Available from: [ftp://ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801\\_/dados/](ftp://ftp.datasus.gov.br/dissemin/publicos/SIHSUS/200801_/dados/). Access on: Aug 1º, 2019.
- Silva KL, Sena RR, Castro WS. A desospitalização em um hospital público geral de Minas Gerais: desafios e possibilidades. Rev Gaúcha Enferm. 2017;38(4):e67762.
- Silva KL, Sena RR, Seixas CT, Feuerwerker LCM, Merhy EE. Atenção domiciliar como mudança do modelo tecnoassistencial. Rev Saúde Pública. 2010;44(1):166-76.
- Tanaka OY, Ribeiro, EL. Avaliação de implantação de programas nacionais. In: Tanaka OY, Ribeiro EL, Almeida CAL. Avaliação em saúde: contribuições para incorporação no cotidiano. 1ª ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017.
- Teixeira CF, organizadora. Planejamento em saúde: conceitos, métodos e experiências. Salvador: EDUFBA; 2010.

# Current global scenario of guidelines on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a systematic literature review

*Cenário global de diretrizes para o manejo da hemoglobinúria paroxística noturna: uma revisão sistemática da literatura*

Rodolfo Daniel de Almeida Soares<sup>1</sup>, Patricia Belintani Blum Fonseca<sup>2</sup>, Kleber Yotsumoto Fertrin<sup>3</sup>, André Marinato<sup>4</sup>, Andresa Lima Melo<sup>5</sup>, Ana Clara Kneese Nascimento<sup>6</sup>, Adrienne Bunn Moreno<sup>7</sup>, Antonianna Vecina<sup>8</sup>, Bruno Vieira Dias<sup>9</sup>, Carlos Bernardo Loureiro Lima<sup>10</sup>, Fernando Vieira Pericole de Souza<sup>11</sup>, Lucas Oliveira Cantadori<sup>12</sup>, Marcos Laercio Ponte Reis<sup>13</sup>, Paulo Roberto Ganacini<sup>14</sup>, Ricardo Helman<sup>15</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v12.n2.p281-90

## Keywords:

hemoglobinúria, paroxysmal, guideline, review, eculizumab, hematopoietic stem cell transplantation

## ABSTRACT

**Objective:** To report the outcomes of a systematic literature review of guidelines and consensus on the management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and describe the main therapeutic options available worldwide. **Methods:** A systematic literature review was conducted in April 2018 with no time limit and reported in line with the PRISMA statement. The AGREE II instrument was used to determine the quality of each guideline included in the systematic review. **Results:** Eight guidelines/consensus were eligible, one developed by an international group, two in Spain, and one each in Turkey, Germany, Argentina, Australia and the United Kingdom. Supportive treatment with erythrocyte transfusion, anticoagulants and steroids is indicated by all guidelines and consensus. The use of erythropoietin is suggested by three of them. Recommendations for the prescription of eculizumab were consistent in all but one guideline, published in 2005. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is reported as the only potentially curative treatment for PNH, although its association with high mortality and morbidity rates is emphasized, being indicated for a selected group of patients. The AGREE II scores applied for each domain showed in general a low and heterogeneous methodological quality among guidelines. **Conclusion:** Despite the low and heterogeneous methodological quality, in general the comparison of guidelines and consensus for PNH management showed consistent recommendations regarding supportive care, eculizumab and hematopoietic stem cell transplantation.

**Received on:** 05/22/2020. **Approved for publication on:** 07/01/2020.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Hospital Universitário Onofre Lopes, Unidade Transfusional, Natal, RN, Brazil.
2. Hospital Infantil Darcy Vargas, São Paulo, SP, Brazil.
3. Hematology and Hemotherapy Center, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil.
4. Flow Diagnósticos.
5. Unidade de Transplante de Medula Óssea do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (ICDF), Brasília, DF, Brazil.
6. Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
7. Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
8. Conjunto Hospitalar de Sorocaba e Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
9. Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina – HEMOSC, Florianópolis, SC, Brazil.
10. Hemorio, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
11. Hematology and Hemotherapy Center, Universidade de Campinas, Campinas, SP, Brazil.
12. Universidade Estadual Paulista – Unesp, Botucatu, SP, Brazil.
13. Ophir Loyola Hospital and Blood Center, Belém, PA, Brazil.
14. Hospital de Base Dr. Ary Pinheiro, Porto Velho, RO, Brazil.
15. Hospital Israelita Albert Einstein, Hospital BP, São Paulo, SP, Brazil.

**Institution where the research was conducted:** SENSE Company, São Paulo, SP, Brazil.

**Conferences where the study was presented:** No presentations to date.

**Conflicts of interest:** RDAS: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. PBBF: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. KYF: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. and received honoraria from ApoPharma Inc. AM: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. ALM: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. ACKN: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. ABM: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. AV: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. and Janssen Pharmaceuticals. BVD: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. CBLL: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. and Novartis. FVPS: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. LOC: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc., AMGEN and Janssen Pharmaceuticals. MLPR: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc., Amgen and Janssen Pharmaceuticals. PRG: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. and Janssen Pharmaceuticals. RH: Speaker for Alexion Pharmaceuticals Inc. and Janssen Pharmaceuticals.

**Disclaimer:** This article has received funding for medical writing from Alexion Pharmaceuticals.

**Corresponding author:** Rodolfo Daniel de Almeida Soares. Hospital Universitário Onofre Lopes – Unidade Transfusional. Av. Nilo Peçanha, 620 – Petrópolis, Natal, RN, Brazil. CEP: 59.012-300. E-mail: rodolfosoares@yahoo.com.br

## Palavras-chave:

hemoglobinúria paroxística, guia, revisão, eculizumabe, transplante de células-tronco hematopoéticas

## RESUMO

**Objetivo:** Relatar os desfechos de uma revisão sistemática da literatura de diretrizes e documentos de consenso sobre o manejo da hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) e descrever as principais opções terapêuticas disponíveis mundialmente. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida em abril de 2018 sem limite temporal e realizada de acordo com a recomendação PRISMA. O instrumento AGREE II foi utilizado para determinar a qualidade de cada diretriz incluída na revisão. **Resultados:** Foram elegíveis oito diretrizes/consensos, um desenvolvido por um grupo internacional, dois na Espanha e um em cada um dos países a seguir: Turquia, Alemanha, Argentina, Austrália e Reino Unido. O tratamento de suporte com transfusão de eritrócitos, anticoagulantes e esteroides é indicado por todos os documentos. A eritropoetina é indicada por três deles. A recomendação de prescrição do eculizumabe foi consistente em todos, exceto em um publicado em 2005. O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é reportado como o único tratamento com potencial curativo para a HPN, apesar de uma enfática associação com maiores taxas de mortalidade e morbidade, sendo indicado para grupos selecionados de pacientes. Os escores AGREE II aplicados para cada domínio demonstraram, em geral, qualidade metodológica baixa e heterogênea entre as diretrizes. **Conclusão:** Apesar da qualidade metodológica baixa e heterogênea, em geral, a comparação de diretrizes e consensos para o manejo da HPN demonstrou recomendações consistentes quanto ao uso de tratamento de suporte, eculizumabe e transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas.

## Introduction

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a rare acquired disease of hematopoietic stem cells (Parker, 2012). It was first described in the 18th century as a distinct clinical entity from both paroxysmal cold hemoglobinuria and march hemoglobinuria (Parker, 2008). PNH is typically characterized by the clinical triad of hemolytic anemia, thrombophilia and bone marrow failure (Risitano & Rotoli, 2008; Parker *et al.*, 2005).

PNH has been documented globally, although precise prevalence data are not available. Males and females are equally affected by the disease, which can occur in any phase of life, with greater incidence in adults under 40 years of age. The median age at diagnosis is 40.6 years for classic PNH and 34.5 years for aplastic anemia PNH syndrome (De Latour *et al.*, 2008). The median survival time is 22 years and the 10-year survival rate in patients with PNH ranged from 50% for patients diagnosed in the mid-20th century to over 70% in a more recent series, achieving 76.3% in a French study 10 years after the diagnosis (De Latour *et al.*, 2008; Socié *et al.*, 2016).

The deficiency of two glycosylphosphatidylinositol-anchored proteins (GPI-APs), CD55 and CD59, leads to red blood cell susceptibility to complement that accounts for hemolysis and is implicated in the tendency for patients to have thromboses (Hillmen *et al.*, 1995; Brodsky, 2014). A somatic mutation in the X-linked phosphatidylinositol glycan class A (PIG-A) gene in patients with PNH impairs the encoding of the subunit A of phosphatidylinositol N-acetylglucosaminyltransferase, one of the enzymes required for the synthesis of GPI anchors (Hill *et al.*, 2013; Villegas *et al.*, 2016). The diagnosis of PNH is currently made by flow cytometry studies demonstrating the presence of peripheral blood cells with absence of at least two cell surface markers anchored by GPI (Villegas *et al.*, 2016).

PNH is classified into three subcategories: (1) classic PNH, which includes clinical evidence of hemolytic and thrombotic

events and no evidence of another defined bone marrow abnormality; (2) PNH in the setting of other primary bone marrow disorders, in which patients have evidence of a PNH clone and also present a concomitant underlying bone marrow disorder, such as aplastic anemia, myelodysplastic syndrome or other bone marrow disorder; and (3) subclinical PNH, in which patients present small populations of GPI-AP deficient hematopoietic cells but no clinical or laboratory evidence of hemolysis or thrombosis (Parker *et al.*, 2005; Brodsky, 2014).

Thrombosis is the most frequent complication of PNH and leads to severe morbidity and mortality (Brodsky, 2014; Hill *et al.*, 2013). Besides thrombosis, the main presentations of classic PNH include non-immune hemolytic anemia, smooth muscle dystonia and bone marrow failure (Morado, 2010).

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is the only potentially curative therapy for PNH, which is associated with substantial early transplant-related mortality, and depends on the patient eligibility and availability of a HLA-compatible donor; therefore, many patients still receive supportive treatment (Risitano & Rotoli, 2008; Hillmen *et al.*, 1995). In addition, transplantation is better indicated when the patient has a component of bone marrow failure like aplastic anemia or myelodysplastic syndrome instead of classic PNH. Recent advances in post-transplant supportive care, applications of high-resolution HLA typing for donor selection and less toxic conditioning regimens have improved the outcomes of allogeneic stem cell transplantation, achieving a 5-year overall survival rate of 87.9% (Lee *et al.*, 2017).

A major therapeutic advance occurred in 2007 with the approval of eculizumab, a recombinant humanized monoclonal anti-C5 antibody, for PNH treatment by both the Food and Drug Administration and European Medicines Agency. Eculizumab stabilizes hemoglobin levels and reduces transfusion requirements and symptoms related to smooth muscle dysfunction, decreasing asthenia and significantly

improving the quality of life. It has also been shown to reduce the relative risk of thromboembolism by 85% and the risk of thrombotic events in patients treated with anticoagulants by 94% (Brodsky *et al.*, 2008; Hillmen *et al.*, 2007). In a UK cohort with more than 10 years of experience a significant improvement in survival for PNH patients receiving eculizumab was observed. This cohort of all PNH patients treated with eculizumab in the UK demonstrates the impact of eculizumab on the quality of life, reduction in complications and thereby improved survival for patients (Hill *et al.*, 2012).

Due to advances in the knowledge of PNH natural history and its treatment, the standardization of guidelines is necessary for clinical action. Furthermore, some of the limitations of clinical trials in patients with rare diseases include small sample size, short follow-up and difficulty in identifying the ideal clinical outcomes (Gliksch *et al.*, 2014).

The aim of this manuscript is to report the outcomes of a systematic literature review of guidelines and consensus on the management of PNH and describe the main therapeutic options available worldwide. The methodological quality of the guidelines and consensus was also evaluated.

## Methods

### Search strategy

A systematic literature review was conducted in The Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed), Latin American and Caribbean Literature on Health Sciences (LILACS) and Centre for Reviews and Dissemination (CRD) databases from the earliest record until April 2018, with no time limit. Manual search was conducted on websites of health technology assessment agencies, related institutions and their databases. Search engines included Google<sup>®</sup> and other online tools. Electronic searches were complemented by manual searches of bibliographic references and abstracts of selected publications. Additionally, four databases of evidence-based clinical practice guidelines were manually searched: National Guideline Clearinghouse (United States of America), Canadian Medical Association Infobase (Canada), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (United Kingdom), and Guidelines International Network.

The following strategy was applied to PubMed and adapted for other databases according to the specialties of each one: (((“Hemoglobinuria, Paroxysmal”[Mesh] OR “Paroxysmal Hemoglobinuria” OR “Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria” OR “Hemoglobinuria, Paroxysmal Nocturnal” OR “Marchiafava-Micheli Syndrome” OR “Marchiafava Micheli Syndrome” OR “Syndrome, Marchiafava-Micheli” OR “Paroxysmal Hemoglobinuria, Nocturnal” OR “Hemoglobinuria, Nocturnal Paroxysmal” OR “Nocturnal Paroxysmal Hemoglobinuria”))) AND (Clinical pathway[mh] OR Clinical protocol[mh] OR Consensus[mh] OR Consensus development conferences as topic[mh] OR Critical pathways[mh]

OR Guidelines as topic [Mesh:NoExp] OR Practice guidelines as topic[mh] OR Health planning guidelines[mh] OR guideline[pt] OR practice guideline[pt] OR consensus development conference[pt] OR consensus development conference, NIH[pt] OR position statement\*[tiab] OR policy statement\*[tiab] OR practice parameter\*[tiab] OR best practice\*[tiab] OR standards[ti] OR guideline[ti] OR guidelines[ti] OR ((practice[tiab] OR treatment\*[tiab]) AND guideline\*[tiab]) OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR consensus\*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR protocol\*[tiab])) OR recommendat\*[ti] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm\*[tiab] AND (pharmacotherap\*[tiab] OR therap\*[tiab] OR treatment\*[tiab] OR intervention\*[tiab])))).

The review was reported in line with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statement.

### Eligibility criteria

Guidelines/consensus statements were included if they met the following criteria:

- (1) addressed issues about the management of PNH;
- (2) were published in English, Portuguese, French, Italian or Spanish;
- (3) their full-text was available.

Exclusion criteria were:

- (1) guideline/consensus focused on a specific topic considered irrelevant to the management of PNH, such as screening guidelines;
- (2) narrative reviews;
- (3) draft or unpublished guidelines, discussion papers and personal opinions.

In case of multiple updated versions of a guideline/consensus statement, the most recent one was included.

### Data extraction and quality assessment

Two independent reviewers conducted the search in databases using the predefined strategy and selected the studies. In cases without a consensus, a third reviewer would be consulted about the eligibility and responsible for the final decision. All titles and/or abstracts were reviewed to determine if they met the eligibility criteria. When citations met the criteria, the full-text articles were retrieved and reviewed. The authors collected the main features of each guideline/consensus statement (e.g., year of publication, country/region, and treatment recommendations).

The Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation (AGREE) II instrument was used to determine the quality of each guideline included in the systematic review (The AGREE Next Steps Consortium, 2017; Brouwers *et al.*, 2016). The AGREE

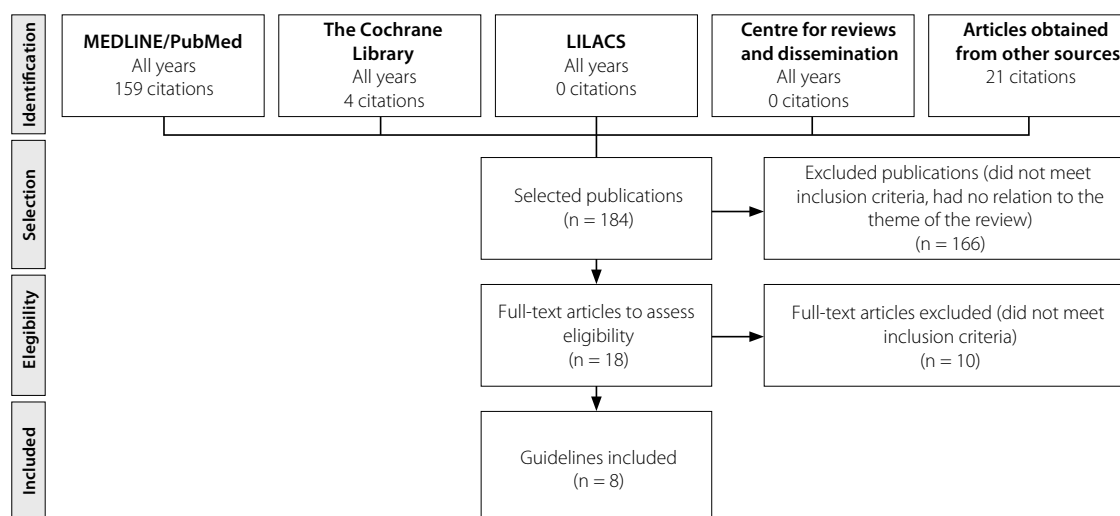
It consists of 23 key items organized within 6 domains followed by 2 global rating items. Each domain captures a unique dimension of guideline quality: 'Scope and Purpose'; 'Stakeholder Involvement'; 'Rigor of Development'; 'Clarity of Presentation'; 'Applicability'; and 'Editorial Independence'. Each of the AGREE II items are rated on a 7-point scale (1–strongly disagree to 7–strongly agree). A quality score is calculated for each of the six AGREE II domains. The six domain scores are independent and should not be aggregated into a single quality score. Domain scores are calculated by summing up all the scores of the individual items in a domain and scaling the total as a percentage of the maximum possible score for that domain. Two reviewers independently rated the items (The AGREE Next Steps Consortium, 2017). In this publication the evaluators' consensus scores are presented for each key item of AGREE II.

## Results

### Selection of guidelines

The electronic search strategy identified 184 publications (Figure 1). After screening and review, a total of 18 guidelines and consensus statements were identified for a detailed analysis. Of these, eight guidelines/consensus were included (Table 1), of which one was developed by an international group, two were developed in Spain, and one each in Turkey, German, Argentina, Australia and the United Kingdom. The languages used were English and Spanish.

Table 2 summarizes the main treatments recommended by the guidelines/consensus. PNH treatment can be classified into three main groups: supportive treatment, disease-modifying treatment and potentially curative treatment (Sahin *et al.*, 2016).



**Figure 1.** Selection of guidelines for inclusion in the systematic review.

**Table 1.** Guidelines and consensus included

Organization/society/authors	Guideline name(s)	Year of publication	Country
1. PNH Education and Study Group (Sahin <i>et al.</i> , 2016)	PESG PNH guideline	2016	Turkey
2. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Villegas <i>et al.</i> , 2016)	Spanish consensus statement for diagnosis and treatment of PNH	2016	Spain
3. Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (Morado, 2010)	PNH: New treatments and general guidelines for diagnosis	2010	Spain
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Schubert <i>et al.</i> , 2012)	PNH	2012	Germany
5. International PNH Interest Group (Parker <i>et al.</i> , 2005)	Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	2005	Several countries
6. Australian Government (Australian Government. Department of Health and Ageing, 2010)	Guidelines for the treatment of PNH through the Life Saving Drugs Program	2010	Australia
7. Grupo Argentino de Interés en HPN (Grupo Argentino de Interés en HPN, 2013)	PNH: Consenso Argentino de Diagnóstico y Tratamiento	2013	Argentina
8. BMJ Best Practice (Weitz, 2017)	PNH	2017	United Kingdom

PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

**Table 2.** Summary of the main treatments recommended

		Guidelines				
		Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Villegas <i>et al.</i> , 2016)	Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (Morado, 2010)	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Schubert <i>et al.</i> , 2012)	Australian Government (Australian Department of Health and Ageing, 2010)	Grupo Argentino de Interés en HPN (Grupo Argentino de Interés en HPN, 2013)
<b>Treatment</b>						
Erythrocyte transfusion	✓ In the presence of symptomatic anemia	✓ Treatment for cases with poor hemolysis	✓ -	✓ To increase hemoglobin concentration, and to ameliorate hemolysis	✓ Required to support hemoglobin levels	✓ For severe and/or symptomatic anemia
Erythropoietin	-	-	-	✓ In case of absolute or relative erythropoietin deficiency	-	✓ Reticulocyte <100,000/ $\mu$ L and erythropoietin <200 m U/ $\mu$ L, especially in case of concomitant renal function impairment
Folic acid	✓ In order to support an increase in erythropoiesis	✓	✓	✓ To compensate for an increase in erythropoiesis	✓	-
Iron	-	-	✓	✓	✓	✓ To compensate for losses of iron and an anemia
Anticoagulation	✓ In patients not treated with eculizumab, consideration of primary prophylaxis should be given to reduce the risk of thrombosis if there is no contraindication	✓ In the long-term, in cases with venous thrombosis already established	✓ Life-long secondary prophylactic anticoagulation after a thromboembolic event	✓ Patients with PNH who have experienced a thromboembolic event should remain anticoagulated indefinitely	✓	✓ Venous thromboembolism documented
Steroids	✓ Only in hemolytic episodes, and for a short time	✓	✓ Permanent therapy with steroids is not recommended	✓	✓ Androgens and glucocorticoids recommended	✓ To reduce the severity of intravascular hemolysis and mitigate related symptoms
						✓ Prednisolone in moderate doses to decrease hemolytic exacerbations. Androgen therapy no longer recommended

Guidelines							
	PNH Education and Study Group (Sahin <i>et al.</i> , 2016)	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Villegas <i>et al.</i> , 2016)	Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (Morado, 2010)	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Schubert <i>et al.</i> , 2012)	International PNH Interest Group (Parker <i>et al.</i> , 2005)	Australian Government (Australian Government Department of Health and Ageing, 2010)	
<b>Treatment</b>							
Eculizumab	<p>✓ In the presence of thrombotic event, organ damage due to chronic hemolysis, transfusion dependence, and patients with high LDH activity (1.5 x normal limit)</p> <p>First 4 weeks: 600 mg once a week. From week 5 onwards, 900 mg once every 2 weeks</p>	<p>✓ Chronic hemolytic anemia with LDH 1.5 x normal upper limit and clinical symptoms; thrombosis or renal failure due to PNH; regular transfusion requirement; pulmonary insufficiency and/or pulmonary hypertension; smooth muscle involvement requiring hospitalization or opioid analgesics; pregnant women.</p> <p>First 4 weeks: 600 mg once a week. From week 5 onwards, 900 mg once every 2 weeks</p>	<p>✓ Treatment of choice for patients with classic PNH, continuous administration (900 mg i.v. every 2 weeks)</p>	<p>✓ Symptomatic patients, in case of complications such as transfusion-requiring anemia, subsequent thromboembolic events, PNH-associated renal failure, crises of abdominal pain, or other serious PNH-related symptoms</p> <p>First 4 weeks: 600 mg once a week. From week 5 onwards, 900 mg once every 2 weeks</p>	<p>✓ Indicated in patients whose intravascular hemolysis is clinically manifested; significant clonal population; one or more severity criteria (&gt; 10% measured in neutrophils or monocytes); plus one or more severity criteria.</p> <p>First 4 weeks: 600 mg once a week. From week 5 onwards, 900 mg once every 2 weeks</p>	<p>✓ Clinically manifest intravascular hemolysis (LDH &gt; 1.5 x normal upper limit); significant clonal population (&gt; 10% measured in neutrophils or monocytes); plus one or more severity criteria.</p> <p>First 4 weeks: 600 mg once a week. From week 5 onwards, 900 mg once every 2 weeks</p>	
Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	<p>✓ Bone marrow deficiency and patients resistant to thromboprophylaxis and eculizumab treatment, experiencing recurrent thromboembolic events.</p>	<p>✓ PNH and associated severe bone marrow failure.</p>	<p>✓ Young patients with compatible human leukocyte antigen donor and bone marrow failure</p>	<p>✓ Complications like secondary bone marrow failure or recurrent thromboembolic complications despite thrombosis prophylaxis or eculizumab therapy</p>	<p>✓ In case of bone marrow failure and major PNH complication</p>	<p>✓ Severe marrow aplasia; clonal evolution; syngeneic transplant donor; failure of response to eculizumab</p>	<p>✓ BMJ Best Practice (Weitz, 2017)</p>

PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; LDH: lactate dehydrogenase.

### Supportive treatment

The supportive treatment includes erythrocyte transfusion and iron, vitamin B12 and folic acid supplementation, erythropoietin, anticoagulant treatment and steroids, including glucocorticoids and androgens. Steroids could be used in the short term for a non-recurring hemolytic episode. However, the dose should be reduced rapidly and tapered gradually.

Continuous therapy with steroids is not recommended. Erythrocyte transfusion and anticoagulant treatment are indicated by all guidelines and consensus. The treatment with erythropoietin is suggested by three guidelines only (Parker *et al.*, 2005; Lazarowski *et al.*, 2013; Weitz, 2017). All but one (Weitz, 2017) guideline recommend folic acid or iron supplementation and two guidelines do not recommend (Sahin *et al.*, 2016) or do not mention (Villegas *et al.*, 2016) iron supplementation.

### Disease-modifying treatments

The recommendations for the prescription of eculizumab were consistent in all but one guideline.

The only guideline (Parker *et al.*, 2005) that did not recommend eculizumab was published in 2005 (before the approval of eculizumab in patients with PNH) and indicated promising results with the studies conducted at that time with this treatment.

The specificity of the indications cited in the guidelines ranged from the treatment of classical PNH to very specific indications, as presented in Table 2. Regarding dosage, all guidelines that mention the protocol of treatment are unanimous in indicating 600 mg per week in the first 4 weeks, 900 mg in the 5th week and then continuing with a 900 mg dose every 2 weeks (Villegas *et al.*, 2016; Sahin *et al.*, 2016; Schubert *et al.*, 2012; Australian Government. Department of Health and Ageing, 2010; Weitz, 2017). The Argentine guideline does not mention posology (Brodsky *et al.*, 2013) and one Spanish refers only to the maintenance dose (900 mg every 2 weeks) (Morado *et al.*, 2010).

### Potentially curative treatment

All guidelines acknowledged allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as the only potentially curative treatment for PNH and noticed substantial transplantation-associated morbidity and mortality, therefore restricting the indication of stem cell transplantation to a selected group of patients. When specified, indications for transplantation in each guideline are presented in Table 2.

### Guidelines appraisal

The AGREE II scores for each domain applied in the selected guidelines and consensus are provided in Table 3. Regarding the scope and purpose, only three guidelines (Villegas *et al.*, 2016; Australian Government. Department of Health and Ageing, 2010; Brodsky *et al.*, 2013) stated their overall objectives properly. Health questions and target populations were

generally described. For stakeholder involvement, all guidelines lacked a description of patients' preferences and the target users were clearly defined only by three guidelines (Australian Government. Department of Health and Ageing, 2010; Brodsky *et al.*, 2013; Weitz, 2017). Within the rigor of development domain, only one consensus (Villegas *et al.*, 2016) mentioned a systematic method of searching for evidence, but did not describe the strategy used. No guideline described its procedures for updating guidelines. Regarding the clarity of presentation, the different options for management of PNH are clearly presented in all guidelines. The scores were the lowest for applicability and no guideline described facilitators and barriers to its applications. Only three guidelines informed about editorial independence and described possible conflicts of interest (Villegas *et al.*, 2016; Morado, 2010; Weitz, 2017).

### Discussion

This systematic review explores the quality and content of published guidelines and consensus concerning the management of PNH. The results suggest a homogeneity in the clinical recommendations for PNH treatment. In general the publications recommended supportive treatment, eculizumab and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Regarding supportive treatment, the recommendations varied slightly with respect to treatment with erythropoietin and folic acid and iron supplementation, but were consistent for erythrocyte transfusion and anticoagulant treatment. The criteria used to indicate support measures did not differ from those recommended in other hematological conditions. Although of controversial application, corticosteroids were recommended by all evaluated guidelines aiming to reduce the intensity of hemolysis episodes, being used for short periods. Eculizumab was recommended by all guidelines except for one published before it was approved. Until the approval of eculizumab as an orphan drug in 2007 the treatment for PNH in patients not undergoing transplantation was primarily symptomatic. Eculizumab changed the therapeutic approach to PNH. Besides its risk, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation was indicated by all guidelines as the only potentially curative treatment for PNH, but is limited to a subset of patients, especially those with bone marrow failure.

Despite the general homogeneity of information on therapeutic options in PNH, the methodological quality of guidelines was heterogeneous and limited. Most guidelines were developed by PNH study groups, which contributes to a favorable note regarding the expertise of the guideline development group.

Within the rigor of development domain, one consensus mentioned a systematic method of searching for evidence, but did not describe the strategy used. No guideline described its

**Table 3.** Numerical quality score based on the AGREE instrument assigned to included guidelines/consensus

	Guidelines					
	PNH Education and Study Group (Sahin et al., 2016)	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Villegas et al., 2016)	Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (Morado, 2010)	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Schubert et al., 2012)	Australian Government (Australian Government Department of Health and Ageing, 2010)	Grupo Argentino de Interés en HPN (Grupo Argentino de Interés en HPN, 2013)
<b>Domain scores</b>	<b>50%</b>	<b>72.2%</b>	<b>38.9%</b>	<b>50%</b>	<b>77.8%</b>	<b>100%</b>
<b>Scope and purpose</b>	<b>50%</b>	<b>72.2%</b>	<b>38.9%</b>	<b>50%</b>	<b>77.8%</b>	<b>66.7%</b>
The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described	2	7	2	2	7	7
The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described	5	5	5	5	5	7
The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described	5	4	3	5	5	7
<b>Stakeholder involvement</b>	<b>38.9%</b>	<b>33.3%</b>	<b>33.3%</b>	<b>27.8%</b>	<b>66.7%</b>	<b>61.1%</b>
The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups	6	6	6	6	7	6
The views and preferences of the target population (patients; public, etc.) have been sought	1	1	1	1	1	1
The target users of the guideline are clearly defined	3	2	2	1	7	7
<b>Rigor of development</b>	<b>2.1%</b>	<b>37.5%</b>	<b>4.2%</b>	<b>4.2%</b>	<b>2.1%</b>	<b>20.8%</b>
Systematic methods were used to search for evidence	1	6	1	1	1	1
The criteria for selecting the evidence are clearly described	1	1	1	1	1	1
The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described	1	1	1	1	1	1
The methods of formulating the recommendations are clearly described	1	6	1	1	1	1
The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations	2	3	3	3	2	6
There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence	1	1	1	1	1	3

		Guidelines							
		Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (Morado, 2010)	Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (Villegas <i>et al.</i> , 2016)	Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo (Morado, 2010)	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (Schubert <i>et al.</i> , 2012)	International PNH Interest Group (Parker <i>et al.</i> , 2005)	Australian Government (Australian Government Department of Health and Ageing, 2010)	Grupo Argentino de Interés en HPN (Grupo Argentino de Interés en HPN, 2013)	BMJ Best Practice (Weitz, 2017)
<b>Domain scores</b>		1	7	1	1	1	1	1	2
The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication		1	1	1	1	1	1	1	1
A procedure for updating the guideline is provided		1	1	1	1	1	1	1	1
<b>Clarity and presentation</b>		<b>61.1%</b>	<b>72.2%</b>	<b>61.1%</b>	<b>72.2%</b>	<b>61.1%</b>	<b>55.6%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
The recommendations are specific and unambiguous		3	3	3	3	3	3	7	7
The different options for management of the condition or health issue are clearly presented		6	6	6	6	7	6	7	7
Key recommendations are easily identifiable		5	7	5	7	4	4	7	7
<b>Applicability</b>		<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>25%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>
The guideline describes facilitators and barriers to its application		1	1	1	1	1	1	1	1
The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice		1	1	1	1	1	1	1	1
The potential resource implications of applying the recommendations have been considered		1	1	1	1	1	1	1	1
The guideline presents monitoring and/or auditing criteria		1	1	1	1	1	7	1	1
<b>Editorial independence</b>		<b>0%</b>	<b>50%</b>	<b>50%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>0%</b>	<b>50%</b>
The views of the funding body have not influenced the content of the guideline		1	1	1	1	1	1	1	1
Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed		1	7	7	1	1	1	1	7

PNH: paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna.

Each of the AGREE II items and the two global rating items are rated on a 7-point scale (1 – strongly disagree to 7 – strongly agree). In the scale, missing or not explicit information in the guidelines were managed rating the item as 1 (absence of information). Each guideline was assessed by 2 appraisers, with agreement in all domains. Therefore, it was decided to expose the numerical values assigned to each evaluated domain. Percent values represent scaled domain score.

procedures for updating guidelines. Regarding clarity of presentation, the different options for management of PNH are clearly presented in all guidelines. The scores were the lowest for applicability and no guideline described facilitators and barriers to its applications. Only three guidelines informed about editorial independence and described possible conflicts of interest (Villegas *et al.*, 2016; Morado, 2010; Weitz, 2017).

A strength of this review is that, to our knowledge, this is the first publication assessing the quantity and quality of guidelines on PNH management. Although a broad search strategy was performed in eight electronic databases, this study is limited by the fact that some clinical guidelines are published in local databases, being difficult to identify them. One limitation of this report is that PRISMA guidelines focus on the reporting of reviews evaluating randomized clinical trials. It can also be used as a basis for reporting systematic reviews of other types of research, but particularly evaluations of interventions (Moher *et al.*, 2009; Liberati *et al.*, 2009). To date, validated tools to assess systematic reviews of treatment guidelines were not published.

## Conclusion

Despite the low and heterogeneous methodological quality, in general the comparison of guidelines and consensus for PNH management showed consistent recommendations regarding supportive care, eculizumab and hematopoietic stem cell transplantation.

## Acknowledgements

We thank SENSE Company Brazil for editorial support in developing the drafts of this manuscript. The authors were responsible for critical revisions of the manuscript for the important intellectual content. The authors are deeply indebted to Dr. Paulo Alvarenga, former Alexion Associate Director, Medical Affairs PNH, for his invaluable contribution to the review of this publication.

## References

Australian Government. Department of Health and Ageing. Guidelines for the treatment of Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria (PNH) through the Life Saving Drugs Program. 2010.

Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2014;124(18):2804-11.

Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al. Multicenter Phase 3 Study of the Complement Inhibitor Eculizumab for the Treatment of Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2008;111(4):1840-7.

Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithof K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: A Tool to Improve Reporting of Clinical Practice Guidelines. *BMJ*. 2016;352:i1152.

De Latour RP, Mary JY, Salanoubat C, Terriou L, Etienne G, Mohty M, et al. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Natural History of Disease Subcategories. *Blood*. 2008;112(8):3099-106.

Gliklich R, Dreyer N, Leavy M, eds. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 3rd Edition. Two volumes. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2014.

Brodsky A, Cappellino A, Molinas F, Nucifora E, Real JJ, Rocaspana A, et al. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. Consenso Argentino de Diagnostico y Tratamiento. Grupo Argentino de Interes en HPN. 2013.

Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2013;121(25):4985-96.

Hill A, Kelly RJ, Kulasekararaj AG, Gandhi SA, Mitchell LD, Elebute M, et al. Eculizumab in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): A Report of All 153 Patients Treated in the UK. *Blood*. 2012;120(21):3472.

Hillmen P, Lewis SM, Bessler M, Luzzatto L, Dacie JV. Natural History of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 1995;333(19):1253-8.

Hillmen P, Muus P, Dührsen U, Risitano AM, Schubert J, Luzzatto L, et al. Effect of the Complement Inhibitor Eculizumab on Thromboembolism in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2007;110(12):4123-8.

Lee SE, Park SS, Jeon YW, Yoon JH, Cho BS, Eom KS, et al. Outcomes of Allogeneic Stem Cell Transplantation in Patients With Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria With or Without Aplastic Anemia. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):336-43.

Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100.

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.

Morado M, Subirá D, Rubio ML, Grupo Español para el Estudio de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna por Citometría de Flujo. Hemoglobinuria Paroxística Nocturna: Nuevos Tratamientos y Recomendaciones Generales para Su Diagnóstico. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(8):369-74.

Parker CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(3):141-8.

Parker CJ. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: An Historical Overview. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:93-103.

Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106(12):3699-709.

Risitano AM, Rotoli B. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Pathophysiology, Natural History and Treatment Options in the Era of Biological Agents. *Biologics*. 2008;2(2):205-22.

Socié G, Schrezenmeier H, Muus P, Lisukov I, Röth A, Kulasekararaj A, et al. Changing Prognosis in Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria Disease Subcategories: An Analysis of the International PNH Registry. *Intern Med J*. 2016;46(9):1044-53.

Sahin F, Akay OM, Ayer M, Dal MS, Ertop S, Ilhan O, et al. PNH Diagnosis, Follow-Up and Treatment Guidelines. *Am J Blood Res*. 2016;6(2):19-27.

Schubert J, Bettelheim P, Brümmendorf A, Schrezenmeier H, Stüssi G. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). Recommendations from the Society of Haematological and Oncological Diseases. 2012.

The AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II. 2017:52.

Villegas A, Arrizabalaga B, Bonanad S, Colado E, Gaya A, González A, et al. Consenso Español para el Diagnóstico y Tratamiento de la Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(6):278.e1-7.

Weitz I. Hemoglobinuria paroxística nocturna. *BMJ Best Pract* [homepage na internet]. 2017. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/pt-br/894/>. Access on: May, 2020.

## Aos pareceristas

Uma grande obra é o resultado de muito trabalho e dedicação.

Nesta edição, gostaríamos de agradecer pelo empenho e a dedicação dos pareceristas que, de maneira voluntária e anônima, têm contribuído grandemente para a qualidade editorial do JBES.

Nosso muito obrigado a esses profissionais que colocam o seu conhecimento, tempo e trabalho a serviço do primeiro periódico brasileiro dedicado à Economia da Saúde.



### PARECERISTAS 2020

**Astrid Wiens Souza**

UFPR – Universidade Federal do Paraná

**Daniel Resende Faleiros**

UFMG – Universidade Federal de Minas Gerais

**Daniel Umpierre de Moraes**

UFPEL – Universidade Federal de Pelotas

**Rosa Camila Lucchetta**

UNESP – Universidade Estadual Paulista

**Rosane Schlatter**

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

**Wilson Follador**

Sano-Efiko











# JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde  
Brazilian Journal of Health Economics

10 anos compartilhando evidências  
em Economia da Saúde



-  Primeiro periódico independente de Economia da Saúde na América Latina
-  Importante ferramenta para tomada de decisão em processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
-  Indexado nas bases LILACS, LATINDEX e EBSCO
-  Parceria com o IATS (Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde) e outras instituições para avaliação de artigos em processo *peer-review*
-  Número DOI aplicado a todos os artigos
-  Edição online com acesso livre e gratuito

Excelência editorial em benefício das  
melhores práticas em Economia da Saúde

[www.jbes.com.br](http://www.jbes.com.br)



doctorpress