

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics



ABRIL 2020, VOLUME 12, NÚMERO 1 | APRIL 2020, VOLUME 12, NUMBER 1



Custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe para CPNPC com mutações EGFR no Inca

Impacto econômico da adoção de denosumabe em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro

Aplicação do método de custeio baseado em atividade e tempo (TDABC) em uma Instituição de Longa Permanência de Idosos (ILPI)

Custo-minimização da troca entre imunoglobulinas de diferentes vias e marcas: sustentabilidade relacionada ao tratamento na saúde suplementar

Custo-efetividade e impacto orçamentário da introdução do cabozantinibe no tratamento de carcinoma de células renais avançado no sistema de saúde suplementar no Brasil

Custo-efetividade de mirabegrona no tratamento de primeira escolha da síndrome da bexiga hiperativa: uma análise sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro

Radioterapia intraoperatória com elétrons no tratamento do câncer colorretal localmente avançado submetido a ressecção incompleta: análise econômica sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Custo direto da judicialização dos sistemas de infusão contínua de insulina (Sici) no município do Rio de Janeiro

Tratamento do HIV/AIDS no Brasil: impacto da adesão sobre a utilização de recursos e custos

Health technology assessment as a tool to support decision-making in public and universal oral health care

Impacto da gestão do consumo de água no Hospital Estadual Américo Brasiliense: um estudo piloto

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

ABRIL 2020, VOLUME 12, NÚMERO 1 | APRIL 2020, VOLUME 12, NUMBER 1

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 Pharmacoconomics 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

Minister of Health, Ministry of Health, 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 Augustovsky

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

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, pharmaco-economic 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. 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, www.clinicaltrials.gov, www.ISRCTN.org, www.umin.ac.jp/ctr/index/htm and 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) or by the website 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

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

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
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 Pícolo Coimbra

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

LATINDEX

Sistema Regional de Informação Online para Revistas Científicas
América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
<http://www.latindex.unam.mx/>

SUMÁRIO SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 7 **Farmacoeconomia em tempos de COVID-19**
Pharmacoeconomics in COVID-19 times
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 8 **Custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe para CPNPC com mutações EGFR no Inca**
Cost-effectiveness of erlotinib compared to gefitinib for NSCLC with EGFR mutations at the Inca
Juliana de Oliveira Miguel, Luiz Henrique de Lima Araujo, Rodrigo Saar da Costa
- 16 **Impacto econômico da adoção de denosumabe em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro**
Economic impact of denosumab adoption in cancer patients with bone metastases or multiple myeloma from the Brazilian private healthcare system's perspective
Straus Tanaka, Gaurav Suri, Alejandro Arancibia, Danielle do Nascimento, Carlos Magliano, Guilherme Aratangy
- 23 **Aplicação do método de custeio baseado em atividade e tempo (TDABC) em uma Instituição de Longa Permanência de Idosos (ILPI)**
The application of time-driven activity-based costing in an elderly people institution
Rafaela Caspary Roithmann, Karen Brasil Ruschel, Ana Paula Beck da Silva Etges
- 32 **Custo-minimização da troca entre imunoglobulinas de diferentes vias e marcas: sustentabilidade relacionada ao tratamento na saúde suplementar**
Cost minimizing the switching between immunoglobulin of different routes and brands: of treatment-related in the supplementary health
Harli Pasquini Netto, Yohanna Ramires, Bianca Fontana Aguiar, Jolline Lind, Priscila Del Pilar Arriagada Gajardo, Moacir Pires Ramos, Jaime Luis Lopes Rocha
- 39 **Custo-efetividade e impacto orçamentário da introdução do cabozantinibe no tratamento de carcinoma de células renais avançado no sistema de saúde suplementar no Brasil**
Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil
Peter Richard Serafini, Bernardo Salustio Pires, Teresa Lemmer, Ana Paula Bueno, André Nebel de Mello, Stephen Doral Stefani
- 56 **Custo-efetividade de mirabegrona no tratamento de primeira escolha da síndrome da bexiga hiperativa: uma análise sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro**
Cost-effectiveness of mirabegron as first-choice treatment for overactive bladder syndrome: an analysis from the Brazilian health system perspective
Cristiano Gomes, Ricardo Vita, Caio Cintra, Sarah Gonçalves, Roberto Soler

- 66 **Radioterapia intraoperatória com elétrons no tratamento do câncer colorretal localmente avançado submetido a ressecção incompleta: análise econômica sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro**
Intraoperative electron-beam radiotherapy in locally advanced rectal cancer, in patients submitted to suboptimal surgery: economic analysis on the Brazilian Private Health Care system perspective
Marcos Santos

- 71 **Custo direto da judicialização dos sistemas de infusão contínua de insulina (Sici) no município do Rio de Janeiro**
Direct cost of the judicialization of continuous insulin infusion systems (Sici) in the city of Rio de Janeiro
Viviane Silva Telheiro, Bruna Medeiros Gonçalves de Veras, Luciana Tarbes Mattana Saturnino

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

- 81 **Tratamento do HIV/AIDS no Brasil: impacto da adesão sobre a utilização de recursos e custos**
HIV/AIDS treatment in Brazil: impact of adherence on resource utilization and costs
Roberta Arinelli Fernandes, Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira, Tássia Decimoni, Franciele Ferrarezzo, Vinicius Danzmann Zillmer, Joyce Tarabay Lopes Aquino

DISSERTATION | DISSERTAÇÃO

- 88 **Health technology assessment as a tool to support decision-making in public and universal oral health care**
Avaliação de tecnologias em saúde como ferramenta para a tomada de decisão em saúde pública e serviços universais de saúde bucal
Livia Fernandes Probst, Denise de Fátima Barros Cavalcante, Tazio Vanni, Erica Tatiane da Silva, Antonio Carlos Pereira

ESTUDO PILOTO | PILOT EXPERIMENT

- 92 **Impacto da gestão do consumo de água no Hospital Estadual Américo Brasiliense: um estudo piloto**
Impact of water consumption management at the Brazilian American state hospital: a pilot study
Wilson Antônio Neri Júnior, Fabiana Rossi Varallo, Tales Rubens De Nadai

NOTÍCIAS | NEWS

- 98 **ISPOR *Latin America Conference 2019* – Relatório do evento**
ISPOR Latin America Conference 2019 – Event report
- 99 **Carta de Agradecimento**
Thank you letter

Farmacoeconomia em tempos de COVID-19

Pharmacoeconomics in COVID-19 times

O nobre leitor, seguramente, já recebeu uma quantidade assombrosa de informações a respeito da pandemia que estamos, neste exato momento, atravessando. Já discutiu as vantagens e desvantagens da mitigação ou da supressão da transmissão viral, seus impactos sanitários e seus impactos econômicos. Além disso, fez inferências a respeito de qual seria o ponto ótimo, mesclando um pouco de cada uma das estratégias, para que o melhor resultado em vidas salvas seja atingido, seja pelo efetivo acesso aos cuidados do sistema de saúde, seja pela recuperação do quadro econômico, encurtando a recessão. Já se assustou com os resultados das modelagens que lhes chegaram pelos mais variados meios. Correu para pegar um voo, antecipando a sua volta de algum lugar qualquer onde queria ficar, valorizando mais que o habitual ter conseguido chegar em casa. Já teve seu telefone inundado por documentos, relatos, áudios ou vídeos defendendo uma abordagem ou outra, fazendo-o travar. Foi ao supermercado e encheu o carrinho. E lavou as mãos ao chegar em casa para poder, finalmente, aliviar aquela coceira incômoda no rosto e ajeitar o cabelo. Já deletou e-mails com COVID-19 no assunto, sem nem mesmo abri-los ou lê-los. Já saiu de vários grupos de aplicativos de celular, depois de ter resistido, bravamente, à eleição passada. Já se colocou nos lugares dos nossos governantes e discutiu políticas públicas. Já elogiou o excelentíssimo senhor Ministro da Saúde. Já criticou abertamente autoridades, incluída esta última. Já hesitou, pensando que talvez sua posição não seja, finalmente, a mais adequada. Já se perguntou quem está com a razão.

Esse leitor já construiu esperanças de que a situação seja, afinal, passageira, e elencou argumentos para tanto, afinal, na Itália, a população é muito mais idosa. Afinal, vivemos em um país tropical, menos afeito à transmissibilidade vital. Afinal, Deus sempre foi brasileiro e, no Brasil, tem que ser diferente.

Muito acostumados ao método científico que somos, levantamos as necessárias dúvidas à elevada expectativa criada sobre os efeitos da cloroquina (e moléculas correlatas) no tratamento dessa infecção vital. Tentamos não criar juízos de valor a respeito do cientista de Marselha que tem, em sua história, larga produção negando o aquecimento global.

Tentamos ser imparciais. Recusamos o copo de vitamina C, oferecido pelo nosso parente idoso, que mantemos em casa. Não sem certa dificuldade.

Precisamos é de uma vacina, pensamos. E o leitor deste periódico também já sabe que a vacina vai demorar. Ninguém sabe exatamente quanto, mas vai demorar. Contamos com os especialistas no assunto para que nos surpreendam, para que, finalmente, tragam alguma notícia boa para a humanidade, tão carente delas nas últimas semanas, restritos que estamos, alguns de nós, aos nossos lares. Recordes já foram quebrados em epidemias anteriores. Quem sabe a humanidade não faz disso uma regra para as próximas ocorrências?

O leitor deste periódico está carente de eventos ao vivo. Não vai poder viajar a Tóquio este ano para ver os jogos olímpicos. Mas, como nem tudo são notícias ruins, vai ter reembolsada, num prazo de 360 dias, a sua passagem em classe turística cancelada.

Nosso leitor clama por um intervalo.

Este número do *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* espera ser um respiro em todo esse cenário sufocante. O leitor pode se tranquilizar. Mais nenhuma palavra, a partir de agora, sobre o SARS-CoV-2. Não precisa levantar-se para, pela nonagésima vez, na manhã de hoje, lavar as mãos e os punhos cantando “parabéns pra você”. Deixe de lado o combalido vidro de álcool em gel. Dependure da orelha direita a sua máscara. E boa leitura!

Cumpra, todavia, seguir tapando o rosto com o cotovelo se for espirrar ou tossir. E, salvo orientações diferentes, desde o momento em que escrevo tais mal traçadas linhas, ficar em casa. Porque lá não vão me encontrar se, neste lapso de tempo, a orientação tiver sido mudada. Vou estar, se ainda em São Paulo, pelo menos na praça aqui em frente.

Boa leitura a todos!

Marcos Santos, MD, PhD

Editor-chefe

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe para CPNPC com mutações *EGFR* no Inca

Cost-effectiveness of erlotinib compared to gefitinib for NSCLC with EGFR mutations at the Inca

Juliana de Oliveira Miguel¹, Luiz Henrique de Lima Araujo², Rodrigo Saar da Costa³

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p8-15

Palavras-chave:

avaliação de custo-efetividade, neoplasias pulmonares, proteínas tirosina quinases

Keywords:

cost-effectiveness evaluation, lung neoplasms, protein tyrosine kinases

RESUMO

Objetivo: O câncer de pulmão (CP), segundo dados da Organização Mundial de Saúde, é a neoplasia mais frequente e mais letal em homens e a segunda nas mulheres em todo o mundo. O CP compreende vários tipos histológicos, incluindo câncer de pulmão de pequenas células e os diferentes tipos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). Esse subtipo representa cerca de 80% dos casos e compreende principalmente o adenocarcinoma. A terapia de escolha para tratamento de CPNPC com mutação no receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) são os inibidores de tirosina quinase (ITKs), como erlotinibe e gefitinibe. Neste artigo avaliamos o custo-efetividade do erlotinibe comparado ao gefitinibe no tratamento de CPNPC. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva de um hospital federal do Sistema Único de Saúde (SUS). Em um modelo de árvore de decisão, foram aplicados os desfechos de efetividade e segurança dos ITKs. Os dados clínicos foram extraídos de prontuários e os custos diretos, consultados em fontes oficiais do Ministério da Saúde. **Resultados:** O custo de 10 meses de tratamento, englobando o valor dos ITKs, procedimentos e manejo de eventos adversos, foi de R\$ 63.266,76 para o erlotinibe e de R\$ 39.594,72 para o gefitinibe. Os medicamentos apresentaram efetividade estatisticamente equivalente e diferença estatisticamente significativa para o desfecho de segurança, no qual o gefitinibe obteve melhor resultado. **Conclusão:** O gefitinibe, nesse contexto, é a tecnologia dominante quando os custos de tratamento são associados aos de manejo de eventos adversos.

ABSTRACT

Objective: According to the World Health Organization (WHO), lung cancer (LC) is the most common and lethal neoplasm in men and the second most common in women worldwide. The LC comprises several histological types, including small cell lung cancer and the different types of non-small cell lung cancer (NSCLC). This subtype represents about 80% of the cases and mainly comprises adenocarcinoma. The therapy of choice for epidermal growth factor receptor (*EGFR*) mutant NSCLC are tyrosine kinase inhibitors (TKI), like erlotinib and gefitinib. In this article, we evaluate the cost-effectiveness of erlotinib in comparison to gefitinib. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed from the perspective of a *Sistema Único de Saúde* (SUS) federal hospital. In a decision tree model, the effectiveness and safety outcomes of TKIs were applied. The clinical data were extracted from the medical records and the direct costs consulted in official sources of the Ministry of Health. **Results:** The cost of 10 months of processing, encompassing the TKI value, procedures and resources of adverse events was R\$ 63.266,76 for the year and R\$ 39.594,72 for gefitinib. Forging cards have equal and statistically significant effectiveness for the safety outcome. **Conclusion:** Gefitinib, in this context, is a dominant technology when process costs are associated with those of managing adverse event

Recebido em: 14/01/2020. Aprovado para publicação em: 16/03/2020.

1. Farmacêutica, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I – Serviço de Farmácia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Médico Oncologista, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Pesquisa, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Tecnologista Farmacêutico, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I – Serviço de Farmácia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca).

Congressos: Este trabalho não foi apresentado em nenhum congresso.

Financiamento: Não foi recebida nenhuma fonte de financiamento.

Autor correspondente: Rodrigo Saar da Costa. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Hospital do Câncer I – Serviço de Farmácia, 7º andar. Praça Cruz Vermelha, 23, Centro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20230-130. Telefone: +55 (21) 99654-8981. E-mail: saarrc@gmail.com

Introdução

Com base nas estimativas mundiais realizadas pelo projeto Globocan, em 2018, o câncer de pulmão (CP) é a neoplasia mais frequente (2,09 milhões de casos) e o primeiro com maior letalidade (1,76 milhão) por câncer no mundo (Ferlay *et al.*, 2019). Atualmente no Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca), para cada biênio 2018-2019, o CP é o segundo mais incidente nos homens (18.740 novos casos) e o quarto mais incidente nas mulheres (12.530 novos casos), exceto câncer de pele não melanoma (Inca, 2017).

O CP compreende vários tipos histológicos, incluindo câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) e os diferentes tipos de câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC). O CPNPC representa cerca de 80% dos casos e compreende principalmente o adenocarcinoma, o carcinoma de células escamosas e o carcinoma de grandes células (Novaes *et al.*, 2008).

Nos últimos anos, os esforços se direcionaram para um melhor entendimento do processo de carcinogênese do CPNPC, a fim de otimizar o desenvolvimento de novas terapias e melhorar os resultados do tratamento. Nesse contexto, a descoberta dos chamados biomarcadores moleculares tornou-se um marco na história da oncologia clínica. Biomarcadores são específicos para cada tipo de tumor ou dos pacientes, passíveis de mensuração de suas características biológicas, patológicas, ou ainda padrões de resposta a uma intervenção (Capelozzi, 2009).

O receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGFR*) é um proto-oncogene frequentemente mutado em adenocarcinomas pulmonares. Esse gene codifica um receptor de membrana regulado por ligantes que controlam eventos como proliferação celular entre outras funções. Mutações sensibilizantes de *EGFR* levam à ativação constitutiva da sua atividade quinase e fosforilação de vias de sinalização, mesmo na ausência de estímulo dos ligantes ou perda dos domínios extracelulares. Essa ativação resulta ultimamente em proliferação, invasão e metastatização (Lopes *et al.*, 2015).

Uma revisão sistemática de Paz-Ares *et al.* foi realizada com o objetivo de avaliar a eficácia de sobrevida livre de progressão (SLP) de inibidor de tirosina quinase (ITK) e quimioterapia para o tratamento de pacientes com CPNPC *EGFR* mutação positiva (MuT+). Um total de 54 estudos enquadrou-se nos critérios de inclusão: 12 para erlotinibe (365 pacientes), 39 para gefitinibe (1.069 pacientes) e 9 para quimioterapia (375 pacientes), com alguns estudos relatando dados de utilização de mais de um tratamento. A mediana reunida da SLP para qualquer linha de tratamento de erlotinibe para *EGFR* MuT+ foi de 13,2 meses [intervalo de confiança (IC) de 95%: 12,0-14,7] versus gefitinibe, com 9,8 meses (IC de 95%: 9,2-10,4), e quimioterapia 5,9, com meses (IC de 95%: 5,3-6,5) (Paz-Ares *et al.*, 2010).

Em 2006, o erlotinibe, foi a primeira terapia-alvo para o CPNPC avançado aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no país. Posteriormente, o gefitinibe, em 2010, e o afatinibe em 2016, também inibidores de *EGFR*, receberam a aprovação dessa agência, todos com algum retardo de tempo em relação a outros países – disponível no site: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>. Somente em novembro de 2013, tendo como base as recomendações dos relatórios da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), foram incorporados, após consulta pública, o gefitinibe e o erlotinibe, quimioterápicos orais para o tratamento paliativo do CPNPC avançado no Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse relatório, foram considerados dados de custo-efetividade, a partir de modelos de Markov, os quais foram desenvolvidos com base em estudos clínicos randomizados (Brasil, 2013a; Brasil, 2013b).

Essa comissão, assistida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde (MS) nas atribuições relativas a incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. De acordo com a publicação em 2014, pelo MS, de "Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica", ainda não foi estabelecido um limite de custo-efetividade para a incorporação de novas tecnologias nessa área, como existe, por exemplo, no Reino Unido (Brasil, 2014).

Embora alguns estudos recentes abordem o uso de recursos e o custo no tratamento do CP no Brasil (Baltotto *et al.*, 2018; Knust *et al.*, 2017), ainda não foram realizados estudos de custo-efetividade com dados de mundo real, isto é, de um serviço nesse contexto brasileiro, e com os ITKs. Os custos associados à aprovação desses medicamentos na prática clínica diária têm alto impacto no orçamento dos sistemas de saúde, principalmente no âmbito público, podendo levar a uma maior restrição de acesso. Por isso, este estudo tem como objetivo mostrar uma análise de custo-efetividade no tratamento com erlotinibe e gefitinibe em pacientes diagnosticados com CPNPC avançado no Inca.

Métodos

Trata-se de uma análise econômica completa do tipo custo-efetividade baseada em modelagem, usando dados primários coletados retrospectivamente, realizado em um hospital federal do SUS especializado em oncologia. A população-alvo foi de pacientes diagnosticados com CPNPC avançado com mutação sensibilizante ao *EGFR*.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos que fizeram tratamento com erlotinibe entre setembro de 2012 e agosto 2015 e com gefitinibe entre janeiro de 2015 e fevereiro de 2018, período que compreende a data inicial de uso na instituição das tecnologias analisadas, embora tenham sido padronizadas anos antes. O intervalo entre as tecnologias

é devido à mudança na conduta da instituição onde houve a substituição do erlotinibe pelo gefitinibe em 2015. Foram excluídos os pacientes que utilizaram um dos medicamentos para indicação que não fosse CPNPC ou com diagnóstico de outra neoplasia maligna exceto câncer de pele não melanoma. Também foram excluídos pacientes que utilizaram ambos os ITKs ou com informações incompletas em prontuário. A perspectiva adotada no estudo foi para um órgão público prestador de serviços de saúde.

O gefitinibe foi padronizado na instituição em 2013, como alternativa ao erlotinibe, que já era padronizado desde 2009, motivado pelos resultados de um ensaio clínico randomizado de fase III – IPASS (Fukuoka *et al.*, 2011). O esquema de tratamento utilizado para o erlotinibe foi de 150 mg e o do gefitinibe foi de 250 mg por dia durante 30 dias sem intervalo. Ambos os tratamentos têm alta taxa de adesão pelos pacientes da instituição.

O horizonte temporal desta análise foi de 10 meses, compatível com a proposta de modelo adotado e consistente com o tempo médio de SLP registrado na literatura (Fukuoka *et al.*, 2011; Rosell *et al.*, 2012). Não foi necessário usar taxa de desconto, em virtude do estreito horizonte temporal.

Foi selecionada como desfecho de efetividade uma mediana de SLP de, no mínimo, 10 meses e como de segurança a frequência e o grau de eventos adversos. A maneira como são descritos os eventos adversos em bulas, protocolos e manuais clínicos, geralmente divididos pelos efeitos do medicamento nos diferentes sistemas do organismo, não seria aplicável ao modelo, devido à extensa variedade dos eventos ocorridos. Diante disso, foram adotadas duas categorias de avaliações (clínicos e hematológicos/laboratoriais) que agruparam os eventos de sistemas afins para tornar possível sua aplicabilidade ao modelo, gerando uma frequência de ocorrência desses eventos e um custo único para cada uma delas. Após o início do tratamento, os desfechos foram extraídos de registros em prontuário médico. Para o cálculo da efetividade (E) das tecnologias, foi considerado o número de pacientes com probabilidade de progressão da doença em menos de 10 meses. (P). Onde: $E = (1 - P)$ (Fukuoka *et al.*, 2011; Rosell *et al.*, 2012).

Os eventos adversos foram graduados de acordo com o manual *Common Terminology Criteria for Adverse Events* versão 5.0 (CTCAE, 2017). Os dados clínicos foram coletados dos prontuários dos pacientes em tratamento ambulatorial no hospital durante o período citado, assim como informações epidemiológicas com relação a sexo, idade, data de diagnóstico, início e término do tratamento, *status* de tabagismo, histórico familiar, presença de comorbidades, diagnóstico histológico, *performance status*, tipo e genes de mutação, realização de tratamento anterior, sítios metastáticos, data de progressão de doença e óbito.

Foram assumidos como custos os reembolsos do SUS referentes aos procedimentos (consultas, exames laboratoriais e

de imagem, internação e visitas ao serviço de emergência) e o preço de compra dos medicamentos, tanto os ITKs quanto os medicamentos de suporte para manejo de eventos adversos. Os valores dos procedimentos foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses, Materiais e Medicamentos Especiais (SIGTAP) na competência de 2018 (Brasil, 2018). O preço dos medicamentos foi consultado na base de dados de compras oficial do MS considerando os preços de aquisição das licitações ocorridas no ano de 2017, disponível no site www.comprasnet.com.br.

A partir da coleta de dados dos desfechos, foi construída uma árvore de decisão, com inserção das probabilidades relativas a cada categoria de eventos associadas aos seus custos. Os pressupostos estruturais adotados para o emprego do modelo assumiram a não progressão da doença no período de 10 meses, e a ordem de ocorrência dos eventos adversos é aleatória e não interfere na análise. A ordem de disposição das categorias de eventos no modelo segue o impacto causado nos custos.

Foi realizada análise de sensibilidade univariada de forma determinística, a partir da variação dos custos dos medicamentos e do grau de incertezas da gravidade dos desfechos (Secoli *et al.*, 2010). Foram propostos dois cenários que tinham como objetivo avaliar variações dos custos dos medicamentos e/ou agravamento dos desfechos primários avaliados. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística, do tipo Monte Carlo, nem construído o diagrama de Tornado.

As características dos pacientes foram avaliadas e comparadas usando o programa estatístico Prisma versão 6.01 e aplicando o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste Fisher para as variáveis categóricas. As variáveis SG e SLP foram avaliadas pela análise de Kaplan-Meier com o teste de *log-rank* no programa estatístico SPSS 20.0. Os sujeitos foram censurados quando na data de término do estudo não tivesse ocorrido progressão da doença, por ainda estarem vivos ou por perda de seguimento.

Para a determinação de SG, foi verificado o tempo entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa, e de SLP, o tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão objetiva do tumor refletida por crescimento tumoral, metástase ou aumento de lesões metastáticas que estejam confirmados por exames de imagem ou morte (Machado *et al.*, 2010).

Para controlar o potencial confundimento na associação entre os fatores prognósticos e os desfechos, foram utilizadas as técnicas de pareamento e análise estratificada de subgrupos. O *software* utilizado para construção do modelo foi Microsoft Excel® 2010. A unidade monetária foi o real (R\$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer sob o CAAE: 68543617.3.0000.5274. A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

Resultados

Dos 174 pacientes que tinham registro de retirada de medicamento para tratamento de CPNPC na farmácia ambulatorial, 109 foram de erlotinibe e 65 de gefitinibe, desde a data em que foram padronizados na instituição. Foi selecionada uma amostra de conveniência para minimizar o viés temporal; dessa forma, utilizou-se uma ordem cronológica regressiva do grupo do erlotinibe e cronológica progressiva do grupo do gefitinibe, mantendo um período próximo entre as duas tecnologias. No grupo do erlotinibe, foram excluídos 26 pacientes (16 com apenas um mês de tratamento, 6 utilizaram ambas terapias do estudo, 1 paciente saiu para se tratar fora do Inca, 1 prontuário

não localizado, 1 paciente com dois tumores primários e 1 paciente menor de 18 anos). Já no grupo do gefitinibe, foram excluídos 18 pacientes (6 pacientes utilizaram ambas as terapias, 5 pacientes com apenas um mês de tratamento, 4 pacientes com dois tumores primários, 1 paciente saiu para se tratar fora do Inca e 1 paciente em que o CP era metástase). Dessa forma, foram mantidos 83 pacientes do grupo do erlotinibe e 47 pacientes do grupo do gefitinibe, sendo coletados de 28 a 24 prontuários, respectivamente, e a seleção compreendeu o período de substituição do erlotinibe para o gefitinibe.

De acordo com os dados da Tabela 1, a idade mediana foi de 61 e 60 anos para o erlotinibe e o gefitinibe, respectiva-

Tabela 1. Características clínico-demográficas dos pacientes

	Erlotinibe	Gefitinibe
Total de pacientes	28	24
Gênero (%)		
Feminino	66,7	60,7
Masculino	33,3	39,3
Idade mediana	61	60
Cor (%)		
Branca	50,0	58,3
Parda	28,6	33,3
Negra	21,4	8,3
Status tabagismo (%)		
Não fumante	50,0	45,8
Ex-fumante	32,1	41,7
Fumante	17,9	12,5
Histórico familiar de câncer (%)	53,6	41,7
Pacientes com comorbidades (%)	64,3	45,8
Subtipo histológico (%)		
Adenocarcinoma	96,4	95,8
Carcinoma escamocelular	3,6	4,2
Estadiamento (%)		
IVB	92,9	87,5
IIIB	0,0	8,3
IIIA	7,1	4,3
Performance Status (%)		
PS 0	3,6	16,7
PS 1	67,9	66,7
PS 2	25,0	16,7
PS 3	3,6	0,0
No total de sítios metastáticos (%)		
1 sítio	53,6	58,3
2 sítios	39,2	29,2
4 sítios	0,0	4,2

	Erlotinibe	Gefitinibe
Total de pacientes	28	24
Sítios metastáticos (%)		
Pleura	28,6	33,3
Sistema nervoso central	17,9	25,0
Osso	25,0	25,0
Pulmão	25,0	16,7
Linfonodo	14,3	12,5
Fígado	7,1	8,3
Linfonodo cervical	7,1	4,2
Rim	0,0	4,2
Arcos costais	3,6	0,0
Couro cabeludo	3,6	4,2
Tipo de mutação (%)		
Clássica	53,6	87,5
Rara	32,1	8,3
Incomum	3,6	4,2
Desconhecida	10,7	0,0
Mutação (%)		
Deleção do éxon 19	25,0	62,5
L858R	28,6	25,0
G719X	3,6	8,3
Deleção do éxon 19 e T790M	3,6	4,2
L703P	7,1	0,0
Outros*	21,6	0,0
Desconhecido	10,7	0,0
Quimioterapia (%)		
QT prévia ao TTO	50,0	45,8
QT prévia e pós-TTO	32,1	29,2
Não fez QT	14,3	20,8
QT pós-TTO	3,6	4,1

mente. Ambos os grupos tiveram uma maior população do sexo feminino, com cerca de 60%. Houve predominância de pacientes brancos nos dois grupos, com cerca de 50%, porém o grupo do erlotinibe teve maior população de negros, com 21,4% em comparação a 8,3% do gefitinibe.

Mais de 50% nos dois grupos apresentam apenas um sítio metastático e os três mais frequentes foram pleura, sistema nervoso central e osso.

Ao analisar os tipos de mutações, a categoria de clássicas foi predominante tanto no grupo do erlotinibe como do gefitinibe, com 57,1% e 87,5%, respectivamente. O grupo do erlotinibe apresentou 31,1% nas mutações raras, enquanto o gefitinibe teve 8,3%. Nas mutações incomuns, um paciente de cada grupo apresentou esse tipo de mutação.

A sobrevida global das tecnologias avaliadas foi de 20 meses ($\pm 2,9$) para o grupo do erlotinibe e de 21,5 meses ($\pm 3,3$) para o grupo do gefitinibe. A mediana de SLP no grupo do erlotinibe foi de 7,5 ($\pm 1,5$) meses e de 9,5 ($\pm 1,6$) meses para o gefitinibe (Tabela 2). Foi encontrada uma diferença de efetividade entre os medicamentos, com 39% de probabilidade de não progressão de doença em 10 meses para o erlotinibe e com 50% para o gefitinibe, porém sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,58$). Dessa forma, quanto ao desfecho de efetividade, os dois medicamentos podem ser considerados equivalentes (Figura 1).

Quando realizadas as análises dos subgrupos, foi observado que dois fatores prognósticos influenciaram na SLP e na efetividade em ambos os grupos. Embora o valor p não seja estatisticamente significativo, o grupo de mutações clássicas apresentou melhor resposta no erlotinibe (mutações clássicas – deleção no éxon 19 e L858R – mediana de SLP de nove meses e 47% de efetividade, e não clássicas – mediana de SLP de seis meses e 30% de efetividade) e no gefitinibe (mutações clássicas – deleção no éxon 19 e L858R – mediana de SLP de 10 meses e 52% de efetividade, e não clássicas – mediana de SLP de sete meses e 33% de efetividade). A resposta foi superior para o grupo que apresentou melhor *performance status* (PS) no erlotinibe (PS 0-1 – mediana de SLP de 8,5 meses e 45% de efetividade e PS 2-3 – mediana de SLP 5,5 meses e 25% de

efetividade) e no erlotinibe (PS 0-1 – mediana de SLP de 8,5 meses e 45% de efetividade e PS 2-3 – mediana de SLP de 5,5 meses e 25% de efetividade).

Os eventos adversos mais comuns classificados no estudo como clínicos entre os pacientes que utilizaram erlotinibe foram *rash* cutâneo (82,1%), diarreia (39,3%), náusea (32,1%), tosse (28,6%) e astenia (17,9%). Para os que utilizaram gefitinibe, os mais comuns foram *rash* cutâneo (54,2%), náusea (33,3%), astenia (33,3%), diarreia (29,2%), vômito (29,2%), hiporexia (20,8%) e prurido (20,8%). Os eventos adversos hematológicos/laboratoriais encontrados foram aumento de transaminases (7,1%) e anemia (3,6%) no grupo do erlotinibe, enquanto no grupo do gefitinibe foram aumento de transaminases (16,7%), anemia (16,7%) e leucopenia (4,2%).

Quanto ao desfecho de segurança, foi observada diferença estatisticamente significativa ($p = 0,01$) entre reduções de dose por toxicidade ao medicamento. O grupo do erlotinibe apresentou 25% de eventos de reduções de dose, enquanto no grupo gefitinibe não houve nenhum caso, durante o horizonte temporal avaliado. Entre os grupos, não teve diferença estatística na frequência de suspensão temporária por medicamento ($p = 1,00$), porém os três casos de erlotinibe foram por complicações de *rash*, enquanto os dois do gefitinibe foram por eventos hematológicos/laboratoriais (Tabela 2).

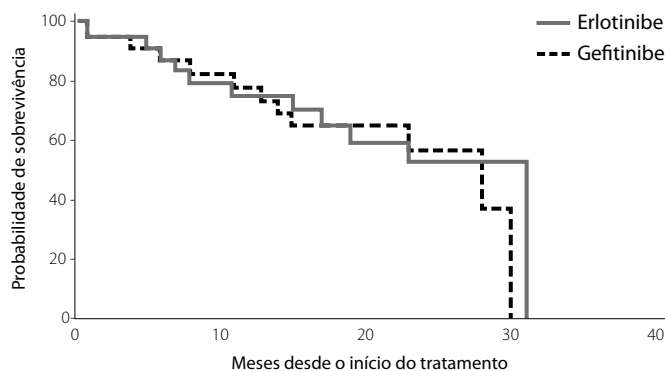


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão para o grupo tratado com erlotinibe versus gefitinibe.

Tabela 2. Segurança e efetividade comparativa entre erlotinibe e gefitinibe

	Erlotinibe (n = 28)	Gefitinibe (n = 24)	p-valor
Mediana de sobrevida livre de progressão (DP)	7,5 meses ($\pm 1,5$)	9,5 meses ($\pm 1,6$)	0,55
Mediana de sobrevida global (DP)	20 meses ($\pm 2,9$)	21,5 meses ($\pm 3,3$)	0,58
Efetividade	39%	50%	0,58
Redução de dose por evento adverso	25%	Zero	*0,01
Suspensão temporária do tratamento	10,7%	8,3%	1,00
Média de eventos adversos/pessoa	3,7	4,5	0,92

DP: desvio-padrão.

Os eventos clínicos ocorreram em 22% dos pacientes que usaram erlotinibe e em 24% dos que usaram gefitinibe. Para os eventos hematológicos/laboratoriais, as frequências foram de 5% no grupo do erlotinibe e de 11% no do gefitinibe (Tabela 3).

Os custos considerados para os cálculos de tratamento foram os gastos com exames e consultas somados aos gastos dos respectivos medicamentos e manejo de eventos adversos por um período de tratamento de 10 meses, e aplicados ao modelo de análise (Tabela 3).

Os custos totais abrangendo o tratamento e o manejo de eventos adversos foram de R\$ 63.206,13 e de R\$ 39.172,17 para os grupos de erlotinibe e gefitinibe, respectivamente. A árvore de decisão evidenciou um custo incremental de R\$ 23.674,31 por paciente tratado com erlotinibe (Figura 2).

O gefitinibe obteve uma efetividade incremental de 0,11 e também um incremento em anos de SLP (do inglês, *progression-free life year* – PFLY) de 0,16 PFLY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental por ano de SLP (razão de custo-efetividade incremental – RCEI/PFLY) de R\$ 147.964,44 (Tabela 3). Considerando o fato de que ambas as tecnologias não apresentam diferença de efetividade estatisticamente significativa, o gefitinibe mostrou-se dominante em relação ao erlotinibe quando os custos de tratamento estão associados aos custos de manejo de eventos adversos, principalmente

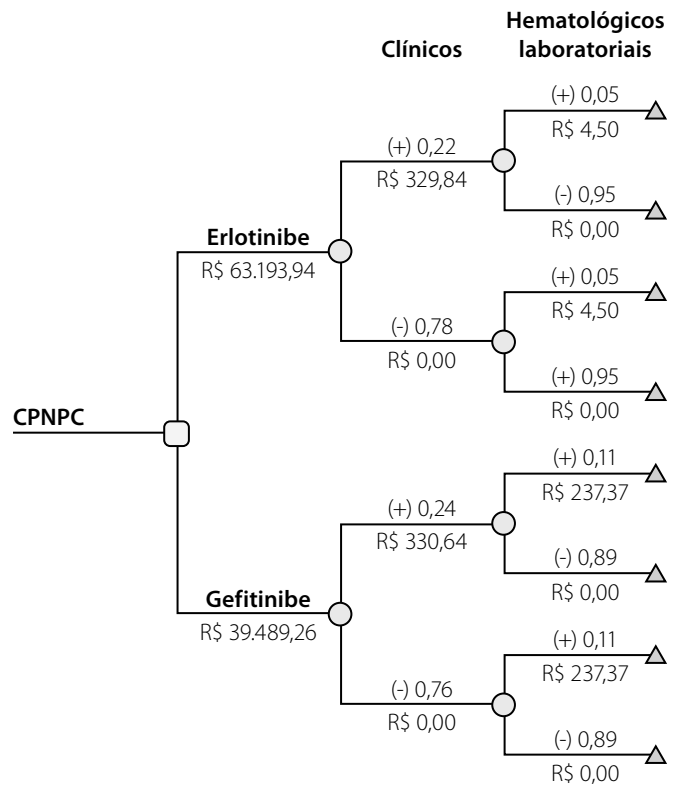


Figura 2. Árvore de decisão. Os valores entre parênteses representam as probabilidades de o evento ocorrer (+) ou não ocorrer (-). Estão dispostos os custos de tratamento com gefitinibe e erlotinibe e os custos de manejo de cada categoria de eventos adversos logo abaixo dos braços das probabilidades positivas de ocorrência de evento adverso.

Tabela 3. Parâmetros aplicados ao modelo de árvore de decisão e Razão de Custo-Efetividade Incremental entre erlotinibe e gefitinibe

	Erlotinibe (n = 28)	Gefitinibe (n = 24)
Frequências de eventos adversos (EAs) por categorias*		
Clínicos	22%	24%
Hematológicos e laboratoriais	5%	11%
Custos de tratamento e manejo de EAs (R\$)		
Procedimentos**	799,39	1.068,93
Medicamento	55.200,00	28.800,00
EAs clínicos	301,02	294,64
EAS hematológicos/laboratoriais	4,50	237,37
Razão de custo-efetividade incremental (RCEI)		R\$ 147.964,44
Custo (R\$)	63.260,39	39.586,08
Efetividade	39%	50%
Custo-efetividade (R\$)	162.206,13	79.172,17
PFLY (anos)	0,63	0,79
RCEI (PFLY)(R\$)	DOMINANTE	

* Listados no apêndice B. PFLY: *progression-free life years*. Fonte: Prontuários e fonte oficiais do Ministério da Saúde. ** Consultas, exames laboratoriais e de imagem conforme discriminado no apêndice A.

pelo preço do erlotinibe, que custa quase o dobro do gefitinibe.

Assumindo-se um limite de disposição a pagar de R\$ 98 241,00/PFLY, equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* no ano de 2018 no Brasil (IBGE, 2019), como recomenda a Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países que não possuem limiar de custo-efetividade definido, somente o gefitinibe, nesse contexto, seria considerado custo-efetivo para o Brasil, de acordo com essa recomendação (WHO, 2017).

A análise de sensibilidade foi aplicada com o objetivo de propor cenários desfavoráveis à tecnologia dominante e testar a robustez do modelo. No primeiro cenário, foi aplicada a redução de 50% no preço do comprimido de erlotinibe. O custo de tratamento com erlotinibe reduziu para R\$ 35.666,39. Nesse cenário, o gefitinibe continua a ser dominante em relação ao erlotinibe com uma RCEI de R\$ 12.264,73. No cenário 2, considerou-se a ocorrência do aumento de 100% dos eventos hematológicos no grupo do gefitinibe e continuou com a redução de 50% no preço do erlotinibe, que causou um impacto importante no custo de tratamento com esse medicamento. Com a ocorrência do aumento desse evento, o custo de tratamento com gefitinibe

aumentou para R\$ 39.620,84 e continuou como tecnologia dominante em relação ao erlotinibe, com RCEI de R\$ 12.212,52

Discussão

A construção do modelo de decisão levou em conta os desfechos de maior relevância para o tratamento de CPNPC avançado. O perfil frequências em mundo real demonstrou que ambos os medicamentos apresentam efetividade semelhante, porém com diferença em relação ao desfecho de segurança, no qual o erlotinibe apresentou maior quantidade de pacientes com redução de doses.

O grupo do erlotinibe obteve mediana de SLP de 7,5 meses com 39% de efetividade, um resultado inferior ao do ensaio clínico randomizado de fase III – EURTAC (mediana de SLP de 9,7 e 40% de probabilidade de progressão em 12 meses). Enquanto no grupo do gefitinibe os achados foram de mediana de SLP de 9,5 meses com efetividade de 50%, resultado mais aproximado ao do ensaio randomizado de fase III – IPASS (mediana de SLP de 9,5 meses e 40% de probabilidade de progressão em 12 meses) (Fukuoka *et al.*, 2011; Rosell *et al.*, 2012).

A maioria dos eventos adversos notificados apresentou o mesmo perfil da literatura, com variações somente nas frequências, devido provavelmente à diferença do número de pacientes analisados, assim como também subnotificações em virtude do desenho do estudo. Pode-se destacar que o grupo do erlotinibe apresentou maior frequência de *rash* cutâneo (83,1%) graus 1 a 4 em relação ao grupo do gefitinibe (54,2%). Esse resultado corrobora os achados de 25% de reduções de dose do grupo do erlotinibe, em que todos foram por intolerância de eventos cutâneos (Rosell *et al.*, 2012).

As suspensões temporárias do tratamento por toxicidade medicamentosa variaram de 15 dias a 3 meses de interrupção, embora sem diferença estatística entre as tecnologias estudadas; o grupo do gefitinibe obteve suspensão por eventos hematológicos e laboratoriais, enquanto o grupo do erlotinibe suspendeu por *rash*. Esses eventos adversos corroboram os ensaios clínicos das duas tecnologias: erlotinibe, segundo Rosell *et al.* (2012), e gefitinibe; em Mok *et al.* (2009).

A descrição clínico-demográfica dos pacientes com CPNPC que possuem mutação no gene *EGFR* apresentou perfil semelhante quanto à ocorrência na literatura. Os achados indicam uma maior população de mulheres e não fumantes (Roviello, 2015). Quanto à incidência dessa mutação, encontra-se uma variação na literatura de 15% a 70%, sendo a maior frequência é encontrada na população asiática, enquanto no Brasil os achados dessa mutação são aproximadamente 15% dos casos (Araujo *et al.*, 2018). Com relação à população negra e branca, a diferença encontrada entre os grupos do erlotinibe e gefitinibe não indica diferença de resposta para esse tipo de mutação (Campbell *et al.*, 2017). Entre os tipos de mutação do gene *EGFR*, as clássicas (deleção no éxon 19 e L858R) representam cerca de 80% dos

casos, o que corrobora os achados do grupo do gefitinibe (Mitsudomi & Yatabe, 2010). O grupo do erlotinibe apresentou uma frequência inferior das mutações clássicas e ocorrência de maior variação de outros genes mutados. Esse dado poderia ser explicado pelo aperfeiçoamento dos testes genéticos realizados na instituição ao longo dos anos (Cappuzzo, 2008).

A resposta ao tratamento com os ITKs pode variar de acordo com fatores prognósticos. O tipo de mutação no gene *EGFR* define se a resposta ao medicamento é plena no caso das mutações clássicas, parcial nas mutações não clássicas ou até resistente no caso da mutação já conhecida no gene *T790M*. Outro fator prognóstico que influencia na resposta ao tratamento é o PS, em que pacientes que se encontram em melhor estado geral tendem a ter melhor resposta à terapia. A análise de pareamento de subgrupos mostrou que dois fatores prognósticos – tipo de mutação e os – influenciaram na taxa de SLP. Embora sem diferença estatística, quando selecionados os pacientes que apresentaram apenas mutação clássica e PS 0-1, a mediana de SLP e a efetividade do tratamento foi superior ao grupo de mutação não clássica e PS 2-3 (Green *et al.*, 2013).

Com relação à análise de sensibilidade, pôde ser observado que, mesmo que o preço do erlotinibe reduza 50% no mercado e aumente a frequência de eventos hematológicos e laboratoriais do grupo do gefitinibe, o erlotinibe ainda não passa a ser a tecnologia dominante. O custo que mais impactou no tratamento foi o preço do medicamento, porém, embora não significativa, a diferença de efetividade entre os grupos do erlotinibe e gefitinibe, de 39% e 50%, respectivamente, contribuiu para o gefitinibe ser mais custo-efetivo.

A aprovação dos ITKs ao SUS, por apresentar melhor benefício em relação à melhora da sobrevivência e segurança dos pacientes, é inquestionável, porém são terapias de alto custo que ainda não possuem um repasse atualizado com os avanços nos tratamentos. Atualmente, o medicamento pode ser custeado pelo valor da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC), que corresponde ao procedimento de quimioterapia para CPNPC avançado obtido do SIGTAP (R\$ 1.100,00 por mês). Ainda que o gefitinibe seja custo-efetivo e aprovado pela Conitec, o repasse não cobre o custo dessa tecnologia.

A natureza retrospectiva do estudo traz algumas limitações, como viés de informação, ocasionando perdas de algumas informações que não estão descritas adequadamente em prontuários, como o estadiamento, a ocorrência e o grau dos eventos adversos e as condutas para o manejo desses eventos. Além disso, as condutas de acompanhamento da evolução do paciente e controle de eventos adversos não são padronizadas na instituição, o que também trouxe dificuldade em relação ao cálculo dos custos de tratamentos. Outro viés importante identificado no estudo foi o temporal, pois uma tecnologia substituiu a outra ao longo dos anos, dificultando principalmente a coleta de dados do grupo do erlotinibe, por ser o medicamento mais antigo utilizado.

Conclusão

Ambas as tecnologias avaliadas apresentaram efetividade semelhante. No entanto, quanto ao desfecho de redução de dose por eventos adversos, associado à segurança, o gefitinibe obteve melhor resultado comparado ao erlotinibe. Portanto, o gefitinibe se mostrou não inferior ao erlotinibe em relação à SLP da doença, porém com melhor perfil de segurança. Considerando o tempo médio de 10 meses de tratamento, o custo total de tratamento com o erlotinibe foi de R\$ 63.266,73 e o do gefitinibe foi de R\$ 39.594,72, com uma RCEI de R\$ 147.964,44, que representa a economia no tratamento quando se escolhe o gefitinibe. A análise de sensibilidade continuou a se demonstrar favorável ao uso do gefitinibe, considerando o aumento em 100% dos eventos hematológicos e laboratoriais e com o preço do erlotinibe reduzido à metade. Apesar de o Brasil ainda não ter um limiar definido, segundo parâmetros internacionais recomendados pela OMS, o gefitinibe seria custo-efetivo, e no Inca foi a tecnologia dominante no tratamento ambulatorial de pacientes com CPNPC com mutações sensibilizantes ao EGFR.

Referências bibliográficas

- Araujo LH, Baldotto C, de Castro Jr G, Katz A, Ferreira CG, Mathias C, et al. Câncer de pulmão no Brasil. *J Bras Pneumol*. 2018;44(1):55-64.
- Baltotto CSR, Julian GS, Mascarenhas E, Laloni MT, Azevedo CRAS, Kashiura D, et al. Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(2):86-102.
- Campbell JD, Lathan C, Sholl L, Ducar M, Vega M, Sunkavalli A, et al. Comparison of prevalence and types of mutations in lung cancers among black and white populations. *JAMA Oncol*. 2017;3(6):801-9.
- Capelozzi VL. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *J Bras Pneumol*. 2009;35(4):375-82.
- Cappuzzo F. EGFR FISH versus mutation: different tests, different end-points. *Lung Cancer*. 2008;60(2):160-5.
- Brasil. Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Erlotinibe para câncer de pulmão de células não pequenas; 2013a. Available from: <http://www.saude.gov.br/sctie>. Accessed on: Dec 10, 2017.
- Brasil. Conitec – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Gefitinibe para câncer de pulmão de células não pequenas; 2013b. Available from: <http://www.saude.gov.br/sctie>. Accessed on: Dec 10, 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Inca; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS-SIGTAP. 2018. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
- Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, Sunpaweravong P, Leong SS, Sriuranpong V, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol*. 2011;29(21):2866-74.
- Green JA, Dwan K, Bates V, Boland A, Jain P, Greenhalgh J. First-line treatment of advanced epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation positive non-squamous non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2).
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Contas Nacionais. PIB – per capita. 2019. Available from: <https://brasilensintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>. Accessed on: Mar 8, 2019.
- Knust RE, Portela MS, Pereira CCA, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saúde Pública*. 2017;51:53.
- Lopes GL, Vattimo EFQ, Castro Jr GD. Identificação de mutações ativadoras no gene EGFR: implicações no prognóstico e no tratamento do carcinoma pulmonar de células não pequenas. *J Bras Pneumol*;2015;41(4):365-75.
- Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Rev Assoc Méd Bras*. 2010;56(5):514-6.
- Mitsudomi T, Yatabe Y. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR gene and cancer. *FEBS J*. 2010;277(2):301-8.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361(10):947-57.
- Novaes FT, Cataneo DC, Ruiz Jr RL, Faveri JD, Michelin OC, Cataneo AJM. Câncer de pulmão: histologia, estágio, tratamento e sobrevida. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):595-600.
- Paz-Ares L, Soulières D, Melezínek I, Moecks J, Keil L, Mok T, et al. Clinical outcomes in non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations: pooled analysis. *J Cell Mol Med*. 2010;14(1-2):51-69.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, Palmero R, et al.; Spanish Lung Cancer Group in collaboration with Groupe Français de Pneumo-Cancérologie and Associazione Italiana Oncologia Toracica. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.
- Roviello G. The distinctive nature of adenocarcinoma of the lung. *Oncotargets Ther*. 2015;8:2399-406.
- 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):329-33.
- U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0. 2017.
- WHO – World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Cost-effectiveness thresholds. Available from: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.htm. Accessed on: Dec 26, 2017.

Impacto econômico da adoção de denosumabe em pacientes com metástases ósseas ou mieloma múltiplo sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro

Economic impact of denosumab adoption in cancer patients with bone metastases or multiple myeloma from the Brazilian private healthcare system's perspective

Straus Tanaka¹, Gaurav Suri², Alejandro Arancibia¹,
Danielle do Nascimento¹, Carlos Magliano³, Guilherme Aratangy¹

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p16-22

Palavras-chave:

metástases ósseas, câncer de próstata metastático, câncer de mama metastático, mieloma múltiplo, denosumabe, ácido zoledrônico, complicações ósseas, evento relacionado ao esqueleto, impacto econômico, sistema de saúde privado, Brasil

Keywords:

cancer, metastatic breast cancer, multiple myeloma, denosumab, zoledronic acid, bone complication, skeletal related event, economic impact, private healthcare, Brazil

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo por evento relacionado ao esqueleto (ERE) e o impacto econômico anual da adoção de denosumabe em pacientes com metástases ósseas secundárias ao câncer de mama, próstata e outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo sob a perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro. **Métodos:** Um modelo econômico foi desenvolvido para comparar os custos relacionados com denosumabe *versus* ácido zoledrônico na prevenção de EREs. O modelo incluiu os seguintes custos: medicamento, administração, monitoramento e manejo de ERE. O custo anual foi apresentado em reais (BRL) para 100 pacientes. Os custos do manejo de ERE [fratura vertebral (FV), fratura não vertebral (FNV), radiação óssea (RO), cirurgia óssea (CO) e compressão da medula espinhal (CME)] foram estimados a partir dos recursos e procedimentos coletados da revisão de literatura, bases de dados e painel Delphi. Dados coletados dos estudos clínicos randomizados relacionados com cada tipo de tumor na análise e de um estudo prospectivo observacional foram utilizados para estimar a eficácia clínica de denosumabe *versus* ácido zoledrônico. **Resultados:** O custo por cada tipo de ERE variou de BRL 27.246 a BRL 28.035 para FV, BRL 18.023 a BRL 18.811 para FNV, BRL 42.750 a BRL 43.538 para RO, BRL 18.023 a BRL 18.811 para CO e BRL 12.472 a BRL 13.260 para CME. A introdução de denosumabe foi estimada em economia anual por 100 pacientes de até BRL 1.072.043,14 para câncer de mama, BRL 1.212.822,79 para outros tumores sólidos, BRL 1.929.660,67 para câncer de próstata e BRL 77.965,07 para mieloma múltiplo. **Conclusão:** Esta análise sugere que EREs adicionam custos substanciais no manejo de pacientes com metástases ósseas. Dessa forma, o uso de denosumabe pode prevenir e retardar EREs em pacientes com câncer e pode possivelmente levar à redução do impacto econômico associado aos EREs sob a perspectiva dos pagadores de saúde privada brasileira.

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost per SRE and annual economic impact of denosumab adoption in patients with bone metastases (BM) secondary to breast cancer, prostate cancer, other solid tumors or multiple myeloma from the Brazilian private healthcare system's perspective. **Methods:** An economic model was developed to compare the cost outcomes associated with denosumab instead of zoledronic acid for SRE prevention. The model included the following costs: drug, administration, monitoring and SRE management. Annual costs per 100 patients were reported in 2019 Brazilian

Recebido em: 14/01/2020. Aprovado para publicação em: 31/01/2020

1. Amgen, São Paulo, SP, Brasil.

2. Amgen, Uxbridge, Reino Unido.

3. ASAS Valor em Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fontes de financiamento: O estudo foi realizado pela Amgen Brasil.

Conflitos de interesse: Todos os autores são funcionários da Amgen Biotecnologia do Brasil ou da ASAS Valor em Saúde.

Local onde o estudo foi desenvolvido: Amgen Brasil.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Rochaverá Corporate Towers (Torre Crystal). Avenida das Nações Unidas, 14171, 22º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000. Telefone: +55 (11) 5171-8526. E-mail: syoshito@amgen.com

currency (BRL). The SRE management costs (vertebral fracture (VF), non-vertebral fracture (NVF), radiation to bone (RB), surgery to bone (SB) and spinal cord compression (SCC)) were estimated from the resources and procedures collected from literature review, official database, and a Delphi panel. Data collected from randomized clinical trials related to each tumor type in the analysis and from a prospective observational study was used to estimate the clinical efficacy of denosumab vs zoledronic acid. **Results:** The cost per each type of SREs across all tumors ranged BRL 27,246 – BRL 28,035 for VF, BRL 18,023 – BRL 18,811 for NVF, BRL 42,750 – BRL 43,538 for RB, BRL 18,023 – BRL 18,811 for SB and BRL 12,472 – BRL 13,260 for SCC. The introduction of denosumab was estimated to result in annual savings per 100 patients of up to BRL 1,072,043.14 for breast cancer, BRL 1,212,822.79 for other solid tumors, BRL 1,929,660.67 for prostate cancer and BRL 77,965.07 for multiple myeloma. **Conclusion:** This analysis suggests that SREs add substantial costs to the management of patients with bone metastases. In this way, the use of denosumab would prevent and delay SREs in cancer patients and might possibly lead to reduce the economic burden associated with SREs, borne by Brazilian private healthcare payers.

Introdução

Nas últimas décadas, o melhor conhecimento da biologia da doença, assim como avanços em *screening*, diagnóstico e o surgimento de novas abordagens terapêuticas cada vez mais personalizadas, têm melhorado substancialmente o prognóstico de alguns tipos de câncer, como o câncer de mama, próstata e pulmão (Ganz, 2015; Kim *et al.*, 2012). Houve notável declínio na mortalidade por câncer nas últimas duas décadas: a taxa de mortalidade por câncer de pulmão caiu 48% no sexo masculino entre 1990 e 2016 e 23% no sexo feminino entre 2002 e 2016, enquanto a taxa de câncer de mama caiu 40% de 1989 a 2016 e a taxa de mortalidade por câncer de próstata caiu 51% de 1993 a 2016 (Siegel *et al.*, 2019). A melhora no prognóstico também incluiu pacientes com doença metastática ao diagnóstico, com melhora das taxas de sobrevida em cinco anos para câncer de mama e próstata metastático (Siegel *et al.*, 2014, 2019). Isso leva a um número crescente de pacientes com doença metastática que vivem por mais tempo. Independentemente de o paciente ser recém-diagnosticado no estágio IV ou ser paciente com câncer metastático como resultado da progressão da doença, ambos apresentam maior risco de sofrerem complicações do câncer a longo prazo. A metástase óssea é a complicação mais frequente do câncer, ocorrendo em até 75% dos pacientes com câncer de mama ou próstata, aproximadamente 30% a 40% dos pacientes com câncer de pulmão e 20% a 32% em pacientes com câncer renal (Coleman, 2001, 2006; Saad *et al.*, 2006; Woodward *et al.*, 2011; Yucel *et al.*, 2015). A doença óssea metastática não apenas acarreta dor, prejuízo da qualidade de vida e outras complicações onerosas conhecidas coletivamente como eventos relacionados ao esqueleto (EREs: fratura patológica, compressão da medula espinhal, cirurgia óssea e radiação óssea) (Costa *et al.*, 2008; Saad *et al.*, 2006), como também aumenta o risco de morte (Saad *et al.*, 2007b; Sathiakumar *et al.*, 2011). A doença óssea metastática aumenta em quase sete vezes o risco de morte em pacientes com câncer de próstata, enquanto pacientes com doença óssea metastática e EREs têm um risco de mortalidade 10 ve-

zes maior em comparação com aqueles sem acometimento esquelético (Sathiakumar *et al.*, 2011).

Os EREs também podem incidir em pacientes com neoplasias hematológicas que afetam o osso, como o mieloma múltiplo (MM) (Terpos *et al.*, 2019). Estima-se que pacientes com metástase óssea, se não tratados, experimentam um ERE em 70% a 95% dos pacientes com MM (Terpos *et al.*, 2019; von Moos *et al.*, 2008), 40% a 50% dos pacientes com câncer de próstata (McDougall *et al.*, 2016) e cerca de 50% dos pacientes com câncer de mama (Domchek *et al.*, 2000; Oster *et al.*, 2013), levando a uma carga substancial para o paciente e para o sistema de saúde (Body *et al.*, 2016; McDougall *et al.*, 2016). Quase metade (46,3%) da população de tumores sólidos com metástase óssea sem tratamento apresenta EREs dentro de um ano após o primeiro diagnóstico de metástase óssea (Body *et al.*, 2016; McDougall *et al.*, 2016). A maioria dos pacientes com metástases ósseas do estudo de câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) experimentou um ERE dentro dos primeiros cinco meses de acompanhamento (Coleman, 2001).

Agentes modificadores ósseos como os bisfosfonatos e denosumabe (inibidor de RANK-L) podem reduzir as chances de desenvolvimento do primeiro e dos subsequentes EREs em pacientes com câncer (Fizazi *et al.*, 2011; Henry *et al.*, 2014; Saad *et al.*, 2002; Smith *et al.*, 2009).

O denosumabe foi significativamente superior ao ácido zoledrônico (AZ) em retardar o acontecimento do primeiro ERE, assim como o risco de múltiplos EREs em pacientes com câncer de mama, próstata e outros tumores sólidos (Fizazi *et al.*, 2011; Henry *et al.*, 2014; Lipton & Balakumaran, 2012; Stopeck *et al.*, 2010). O denosumabe também retardou significativamente o desenvolvimento de dor moderada a grave, assim como o agravamento da escala de dor. A estimativa mediana de curva Kaplan-Meier (95% IC) para um aumento ≥ 2 pontos na BPI-SF (Avaliação *Brief Pain Inventory-Short Form* de 11 pontos) foi de 8,2 [intervalo de confiança (IC) 5,6; 9,6] meses para o denosumabe e de 4,8 (IC 3,7; 7,5) meses para o AZ [hazard ratio (HR): 0,77; IC de 95%: 0,61 a 0,96, $p = 0,021$]. Entre os pacientes com pouco ou nenhum uso de analgésicos antes do início do

estudo, o uso de opioides fortes em cada avaliação foi menor para os pacientes em tratamento com denosumabe do que para pacientes em tratamento com AZ (Henry *et al.*, 2014).

Em um cenário econômico desafiador como no Brasil, o impacto econômico dos EREs em pacientes com tumores sólidos ou MM pode ter um impacto substancial nos sistemas de saúde público e privado. Dessa maneira, a avaliação econômica de agentes modificadores ósseos com o objetivo de maximizar a alocação de recursos nesses pacientes apresenta extrema relevância. Estudos recentes demonstram que denosumabe é uma opção de tratamento mais custo-efetiva para a prevenção de EREs em pacientes com câncer de próstata, mama e outros tumores sólidos quando comparada ao AZ (Cristino *et al.*, 2017; Terpos *et al.*, 2019). Entretanto, o benefício econômico de denosumabe no lugar do AZ no Brasil continua incerto.

Métodos

Um modelo econômico foi desenvolvido para estimar: (1) o impacto econômico associado aos eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas secundárias ao câncer de mama, próstata, tumores sólidos e em pacientes com MM; (2) o impacto econômico da adoção de denosumabe quando comparado ao AZ na prevenção de EREs sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Avaliação econômica

Para a análise de custo no sistema suplementar de saúde brasileiro, foram incluídos os seguintes componentes: aquisição e administração dos medicamentos Xgeva® e Zometa® conforme as informações de bula; monitoramento (exames laboratoriais e de imagem, e consultas médicas); custo de manejo de ERE. Os preços dos medicamentos foram obtidos a partir da lista oficial de preços de medicamentos publicada em setembro de 2019, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Tabela 1).

Para o produto Zometa®, foi utilizado o preço fábrica (PF) com 0% de ICMS, enquanto para o produto Xgeva® foi utilizado o PF com 18% de ICMS. A diferença de impostos entre os produtos foi considerada na análise, visto que atualmente o princípio ativo AZ é isento do ICMS, de acordo com o Convênio nº 140/2001, que concede isenção do ICMS nas operações com medicamentos.

O custo de administração, monitoramento e manejo de EREs foi baseado em uma revisão de literatura e em um painel Delphi que incluiu 24 médicos brasileiros de diferentes especialidades [oncologia (7), radioterapia (4), hematologia (6) e ortopedia (7)], a fim de identificar os procedimentos e recursos mais utilizados no manejo de cada tipo de ERE e garantir que fossem incluídos na análise.

Houve uma ligeira diferença no manejo de EREs adotado para os pacientes com outros tumores sólidos em comparação aos demais pacientes (pacientes com câncer de mama, próstata e MM), que se traduziu em uma pequena diferença no custo do manejo de EREs (Tabela 2). Essa diferença foi possivelmente resultado de uma menor frequência de exames de monitoramento (laboratoriais, de imagem e consultas médicas) ao longo de um ano, em consequência da menor expectativa de sobrevida esperada para esses pacientes com outros tumores sólidos.

Todos os procedimentos e recursos identificados foram precificados de acordo com a lista de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM 2018 e Simpro) e comparados com os dados de requisição médica (*health claims*) de prestadores de saúde, a fim de aumentar a fidedignidade dos custos estimados a partir dos dados do painel Delphi. Os custos estimados se apresentaram em acordo ou abaixo dos valores encontrados nas requisições médicas de prestadores de saúde. Assim, para a análise, optou-se por uma abordagem conservadora e foram considerados os valores estimados a partir dos dados do painel Delphi.

A pesquisa com especialistas também identificou que os custos para a administração intravenosa (IV) e subcutânea

Tabela 1. Preço dos medicamentos Xgeva® e Zometa® – Lista de preços da CMED (setembro 2019)

Substância	Produto	Apresentação	PF 0%	PF 18%
Ácido zoledrônico	Zometa®	4 MG SOL INJ CT FA PLAS TRANS X 100 ML	1.350,18	–
Denosumabe	Xgeva®	120 MG SOL INJ CT FA VD TRANS X 1,7 ML	1.205,83	1.470,52

Tabela 2. Custo do manejo de eventos relacionados ao esqueleto de acordo com a doença primária

ERE	Câncer de mama	Câncer de próstata	Outros tumores sólidos	Mieloma múltiplo
Fratura vertebral	BRL 28.034,54	BRL 28.034,54	BRL 27.246,15	BRL 28.034,54
Fratura não vertebral	BRL 18.810,98	BRL 18.810,98	BRL 18.022,59	BRL 18.810,98
Radiação óssea	BRL 43.537,95	BRL 43.537,95	BRL 42.749,56	BRL 43.537,95
Cirurgia óssea	BRL 18.810,98	BRL 18.810,98	BRL 18.022,59	BRL 18.810,98
Compressão medular	BRL 13.260,22	BRL 13.260,22	BRL 12.471,83	BRL 13.260,22

(SC), incluindo os insumos utilizados e honorários médicos, foram de BRL 161,56 para AZ e de 29,31 para denosumabe.

Frequência de ERE

A incidência anual de EREs (fratura patológica, radiação óssea, cirurgia óssea ou compressão medular) para pacientes com metástase óssea tratados com denosumabe e AZ foi estimada a partir dos estudos clínicos randomizados relacionados com cada tipo de tumor incluído na análise (Fizazi *et al.*, 2011; Henry *et al.*, 2011; Raje *et al.*, 2018; Stopeck *et al.*, 2010) e ajustada pelos dados do estudo prospectivo observacional (Hechmati *et al.*, 2013), que incluiu 631 pacientes com tumores sólidos ou MM e metástase óssea de quatro países diferentes da Europa (Alemanha, Itália, Espanha e Inglaterra) (Tabelas 3 e 4). A incidência observada foi 2,8 vezes maior que os valores obtidos nos estudos clínicos randomizados.

Resultados

O custo do manejo dos EREs foi maior para pacientes com metástase óssea secundária ao câncer de próstata (Tabela 5), resultado da maior proporção de procedimentos de maior custo prescritos (i.e., a radiação óssea; Tabela 4).

Os custos de medicação e administração de AZ por ano e por paciente foram de BRL 16.122 e BRL 2.107, respectivamente, para todos os tumores. O custo do manejo de EREs nos pacientes tratados com AZ variou de BRL 45.056 a BRL 97.349, de acordo com o tipo de tumor (Figura 1). Para o denosumabe, os custos anuais totais com o medicamento e administração por paciente corresponderam a BRL 19.182 e BRL 382, respectivamente, para todos os tipos de tumores, enquanto os custos de manejo de ERE variaram de BRL 41.173 a BRL 76.717, de acordo com o tipo de tumor (Figura 2).

Na análise dos custos anuais totais para a prevenção e o manejo de ERE considerando o AZ, os custos de manejo dos EREs corresponderam a 84% do custo anual total para o câncer de próstata, 83% para outros tumores sólidos, 74% para o câncer de mama e 71% para o MM, enquanto para o denosumabe os custos de manejo do ERE representaram 80% do custo anual do câncer de próstata, 79% para outros tumores sólidos, 69% para o MM e 68% para o câncer de mama (Figuras 1 e 2).

Em um cenário com 100 pacientes, o uso de denosumabe como agente modificador ósseo pode levar a uma economia de BRL 1.929.660,67 para câncer de próstata, de BRL 1.212.822,79 para outros tumores sólidos, de BRL 1.072.043,14 para câncer de mama e de BRL 77.965,07 para MM (Figura 3).

Tabela 3. Incidência anual de ERE por tipo de tumor

Medicamento	Câncer de próstata	Câncer de mama	Outros tumores sólidos	Mieloma múltiplo
Denosumabe	2,12	1,39	2,25	1,69
Ácido zoledrônico Q3W/Q4W	2,69	1,79	2,66	1,77

Tabela 4. Distribuição de ERE de acordo com o tipo de tumor

ERE	Câncer de próstata	Câncer de mama	Outros tumores sólidos	Mieloma múltiplo
Fratura vertebral	15%	24%	14%	42%
Fratura não vertebral	12%	34%	18%	39%
Radiação óssea	66%	35%	58%	11%
Cirurgia óssea	2%	5%	6%	7%
Compressão medular	6%	2%	5%	1%

Tabela 5. Custo do manejo de ERE de acordo com o tipo de tumor

Câncer de próstata	Câncer de mama	Outros tumores sólidos	Mieloma múltiplo
BRL 36.204,22	BRL 29.724,57	BRL 33.222,19	BRL 25.442,74

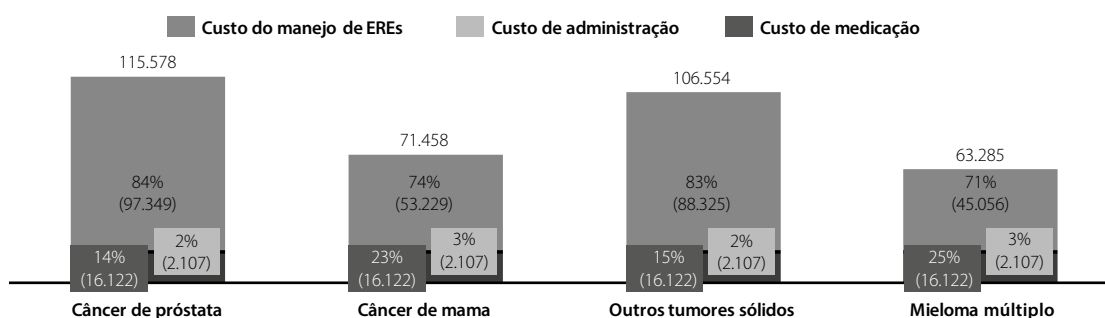


Figura 1. Custo geral (BRL) em 1 ano da prevenção e manejo de EREs com ácido zoledrônico.

Discussão

Como resultado dos avanços científicos nas últimas décadas, os prognósticos melhoraram substancialmente para pacientes com câncer metastático, levando a uma ampliação no escopo de abordagem, considerando-se não apenas o manejo do câncer primário, mas também as complicações de médio a longo prazo que esses pacientes estariam mais propensos a sofrer. A metástase óssea é a complicação mais comum do câncer e, se não tratada, o risco de desenvolver um ERE pode chegar a 50%, dependendo do tipo de câncer (Bhowmik *et al.*, 2019). Além disso, uma vez que um paciente experimenta o primeiro ERE, a probabilidade de experimentar um segundo ERE aumenta consideravelmente e o tempo para o desenvolvimento de EREs subsequentes é reduzido (Saad *et al.*, 2007a).

Os EREs impõem não apenas grande impacto físico e na qualidade de vida aos pacientes, mas também estão associados a uma carga econômica substancial para o sistema de saúde. No cenário econômico atual brasileiro é crucial avaliar o impacto dos EREs no sistema de saúde. A administração de agentes modificadores ósseos como bisfosfonatos e denosumabe antes da ocorrência de um ERE tem sido associada a prevenção ou retardo na ocorrência de EREs, prevenção ou redução da dor óssea e melhorias tanto na qualidade de

vida como no *status* de desempenho do paciente (Henry *et al.*, 2014). No entanto, ao considerar o ônus econômico geral dos EREs, é vital levar em conta não apenas o custo do medicamento bruto, mas também os custos do manejo de EREs, a fim de obter uma compreensão mais ampla da alocação de recursos. Os recursos gastos no manejo de EREs podem impor um grande impacto econômico ao sistema de saúde, chegando a 84% dos custos totais relacionados à prevenção e ao manejo de EREs. Ao comparar os custos anuais globais para a prevenção e o tratamento de EREs, o AZ apresentou custos mais altos em comparação ao denosumabe para todos os tumores sólidos (câncer de próstata, câncer de mama e outros tumores sólidos). Além disso, a cada 100 pacientes, o uso de denosumabe para a prevenção de ERE pode contribuir com uma economia anual de BRL 1.929.660,67 para câncer de próstata, de BRL 1.072.043,14 para câncer de mama, de BRL 1.212.822,79 para outros tumores sólidos e de BRL 77.965,07 para MM. Essa economia de recursos não está relacionada apenas à maior eficácia do denosumabe no retardo dos EREs, mas também ao maior custo da administração IV do AZ, quando comparado ao da administração SC de denosumabe. Esses resultados estão de acordo com outros estudos que objetivaram medir a carga econômica dos EREs, apesar das diferenças econômicas em todos os países.

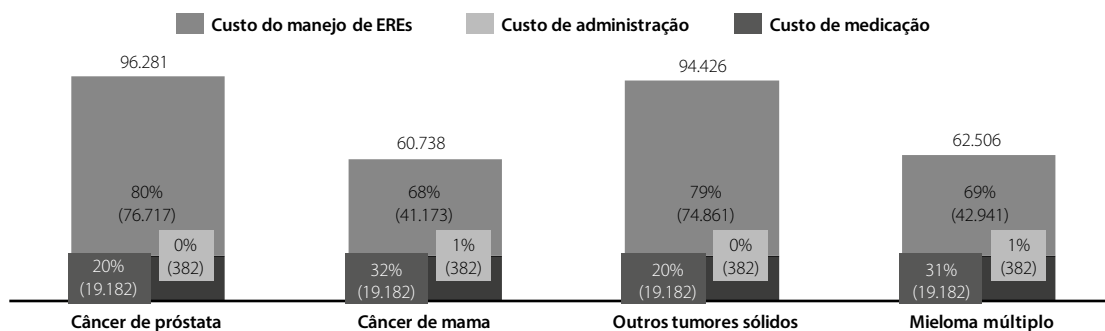


Figura 2. Custo geral (BRL) em 1 ano da prevenção e manejo de EREs com denosumabe.

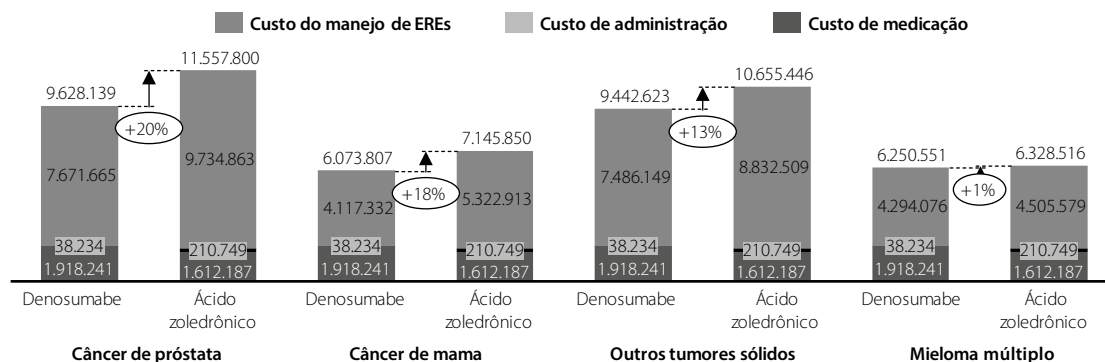


Figura 3. Custo geral (BRL) em 1 ano de 100 pacientes para prevenção e manejo de EREs com ácido zoledrônico e denosumabe.

Estudos com dados de reembolso médico nos Estados Unidos mostraram que o desenvolvimento de EREs em pacientes com MM foi associado a um aumento anual de 75% nos custos diretos de saúde, quando comparados a pacientes sem ERE (Bhowmik *et al.*, 2018), e a um incremento de US\$ 67.257 em custos, quando comparados a pacientes sem ERE, para tumores sólidos (Bhowmik *et al.*, 2019).

A presente análise não considerou fatores que também poderiam interferir na análise de custos, como a qualidade de vida e o risco de nefrotoxicidade do uso de AZ. O impacto clínico e econômico acumulado devido ao risco de nefrotoxicidade ainda não está bem estabelecido na literatura, e a inclusão desse critério na análise poderia adicionar incertezas nos resultados finais.

No entanto, dados de estudos clínicos sugerem que os pacientes oncológicos são de alguma forma afetados ou têm limitações de tratamento durante o curso do tratamento devido à insuficiência renal. Entre os pacientes que foram tratados com um medicamento anticâncer, estima-se que 79,9% receberam pelo menos um medicamento que exigia um ajuste da dose ou para o qual não havia dados para uso em pacientes com insuficiência renal e 80,1% receberam pelo menos uma droga potencialmente nefrotóxica (Lameire, 2014). Além disso, foi relatado que aproximadamente 60% dos pacientes apresentam ou desenvolvem disfunção renal durante o curso do MM (Kanellias *et al.*, 2018). Considerando o risco de nefrotoxicidade em pacientes com câncer, o denosumabe deve ser considerado uma opção preferida de modificação óssea, já que pode ser prescrito independentemente da função renal, não necessita de ajuste da dose e raramente resulta em insuficiência renal, enquanto os bifosfonatos devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência renal (*clearance* de creatinina < 30 mL/min) e devem ter a dose ajustada de acordo com a função renal (*clearance* de creatinina < 60 mL/min) (Bagratuni *et al.*, 2018).

Conclusão

O uso de AZ na prevenção de ERE em pacientes com diagnóstico de metástase óssea secundária a câncer de próstata, câncer de mama, outros tumores sólidos ou MM possivelmente está associado a custos anuais substancialmente mais altos em comparação ao uso de denosumabe, na perspectiva do sistema de saúde privado brasileiro.

Referências bibliográficas

- Bagratuni T, Ntanasios-Stathopoulos I, Gavriatopoulou M, Mavrianou-Koutsoukou N, Liacos C, Patseas D, et al. Detection of MYD88 and CXCR4 mutations in cell-free DNA of patients with IgM monoclonal gammopathies. *Leukemia*. 2018;32(12):2617-25.
- Bhowmik D, Hines DM, Intorcchia M, Wade RL. Economic burden of skeletal-related events in patients with multiple myeloma: analysis of US commercial claims database. *J Med Econ*. 2018;21(6):622-8.
- Bhowmik D, Song X, Intorcchia M, Gray S, Shi N. Examination of burden of skeletal-related events in patients naive to denosumab and intravenous bisphosphonate therapy in bone metastases from solid tumors population. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(3):513-23.
- Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, Maniadas N, Terpos E, Acklin YP, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events: results from a retrospective European study. *Eur J Health Econ*. 2016;17(6):711-21.
- Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(3):165-76.
- Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(2 Pt 2):6243s-9s.
- Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. *Support Care Cancer*. 2008;16(8):879-89.
- Cristino J, Finek J, Jandova P, Kolek M, Pásztor B, Giannopoulou C, et al. Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for preventing skeletal-related events in the Czech Republic. *J Med Econ*. 2017;20(8):799-812.
- Domchek SM, Younger J, Finkelstein DM, Seiden MV. Predictors of skeletal complications in patients with metastatic breast carcinoma. *Cancer*. 2000;89(2):363-8.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813-22.
- Ganz P. Improving outcomes for breast cancer survivors: perspectives on research challenges and opportunities. In: Ganz P, ed. *Advances in experimental medicine and biology*. New York/Dordrecht/London: Springer/Cham/Heidelberg; 2015. v. 862.
- Hechmati G, Cure S, Gouépo A, Hoefeler H, Lorusso V, Lüftner D, et al. Cost of skeletal-related events in European patients with solid tumours and bone metastases: data from a prospective multinational observational study. *J Med Econ*. 2013;16(5):691-700.
- Henry D, Vadhan-Raj S, Hirsh V, von Moos R, Hungria V, Costa L, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Support Care Cancer*. 2014;22(3):679-87.
- Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
- Kanellias N, Gavriatopoulou M, Terpos E, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma bone disease: impact of treatment on renal function. *Expert Rev Hematol*. 2018;11(11):881-8.
- Kim MM, Hoffman KE, Levy LB, Frank SJ, Pugh TJ, Choi S, et al. Improvement in prostate cancer survival over time: a 20-year analysis. *Cancer J*. 2012;18(1):1-8.
- Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J*. 2014;7(1):11-22.
- Lipton A, Balakumaran A. Denosumab for the treatment of cancer therapy-induced bone loss and prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2012;5(4):359-71.
- McDougall JA, Bansal A, Goulart BH, McCune JS, Karnopp A, Fedorenko C, et al. The Clinical and Economic Impacts of Skeletal-Related Events Among Medicare Enrollees With Prostate Cancer Metastatic to Bone. *Oncologist*. 2016;21(3):320-6.
- Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, et al. Natural history of skeletal-related events in patients with breast, lung, or

- prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3279-86.
- Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-81.
- Saad F, Chen YM, Gleason DM, Chin J. Continuing benefit of zoledronic acid in preventing skeletal complications in patients with bone metastases. *Clin Genitourin Cancer*. 2007a;5(6):390-6.
- Saad F, Clarke N, Colombel M. Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer. *Eur Urol*. 2006;49(3):429-40.
- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, et al.; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94(19):1458-68.
- Saad F, Lipton A, Cook R, Chen YM, Smith M, Coleman R. Pathologic fractures correlate with reduced survival in patients with malignant bone disease. *Cancer*. 2007b;110(8):1860-7.
- Sathiakumar N, Delzell E, Morrissey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2011;14(2):177-83.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(1):9-29.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al.; Denosumab HALT Prostate Cancer Study Group. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2009;361(8):745-55.
- Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.
- Terpos E, Jamotte A, Christodouloupoulou A, Campioni M, Bhowmik D, Kennedy L, et al. A cost-effectiveness analysis of denosumab for the prevention of skeletal-related events in patients with multiple myeloma in four European countries: Austria, Belgium, Greece, and Italy. *J Med Econ*. 2019;22(8):766-76.
- von Moos R, Strasser F, Gillessen S, Zaugg K. Metastatic bone pain: treatment options with an emphasis on bisphosphonates. *Support Care Cancer*. 2008;16(10):1105-15.
- Woodward E, Jagdev S, McParland L, Clark K, Gregory W, Newsham A, et al. Skeletal complications and survival in renal cancer patients with bone metastases. *Bone*. 2011;48(1):160-6.
- Yucel B, Celasun MG, Oztoprak B, Hasbek Z, Bahar S, Kacan T, et al. The negative prognostic impact of bone metastasis with a tumor mass. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(8):535-40.

Aplicação do método de custeio baseado em atividade e tempo (TDABC) em uma Instituição de Longa Permanência de Idosos (ILPI)

The application of time-driven activity-based costing in an Elderly People Institution

Rafaela Caspary Roithmann¹, Karen Brasil Ruschel², Ana Paula Beck da Silva Etges^{1,2}

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p23-31

Palavras-chave:

método de custeio baseado em atividade e tempo, Instituição de Longa Permanência para Idosos, custos de cuidados de saúde, custos diretos de serviços

Keywords:

time-driven activity-based costing, Elderly People Institution, healthcare costs, direct service costs

RESUMO

Objetivos: O envelhecimento da população brasileira é caracterizado por ser um processo progressivo e crescente. A necessidade de gerenciamento econômico robusto dos serviços disponibilizados à saúde do idoso torna-se imprescindível. O objetivo deste estudo foi avaliar a estrutura de gestão de custos de uma Instituição de Longa Permanência de Idosos (ILPI). **Métodos:** As orientações para a aplicação do método de custeio baseado em atividade e tempo (TDABC) foram utilizadas como método de análise de custos. Os dados dos anos de 2018 e 2019 foram considerados para formar as análises e viabilizar a compreensão dos diferentes graus de consumo de recursos, durante o ciclo de cuidados da ILPI. **Resultados:** A aplicação da metodologia estimou o custo unitário de cada residente considerando o seu grau de dependência devido a sua condição clínica. Pôde-se identificar pontos de melhorias gerenciais, com ênfase na revisão da alocação das capacidades de hospedagem. **Conclusões:** O TDABC, como uma metodologia de fácil aplicação para estruturação dos custos relacionados a cada paciente, traz resultados oportunos para a melhor gestão e otimização de recursos em organizações de saúde. Sugere-se para trabalhos futuros a aplicação de um estudo de precificação dos serviços da ILPI, de modo que essa possa pautar os valores de mensalidades cobradas em bases mais sólidas.

ABSTRACT

Objectives: The need for a robust management of services focus on the elderly health becomes essential. The objective of this study was to evaluate the costs structure of an Elderly Long Term Care Institution (ILPI). **Methods:** The literature orientations for the application of the time-driven activity-based costing (TDABC) were used as a cost analysis method. Data from 2018 and 2019 were considered to form the analyzes and enable the understanding of the different degrees of resource consumption during the LTCI care cycle. **Results:** The application of the methodology estimated the unit cost of each resident considering their degree of dependence due to their clinical condition. Management improvement points could be identified, with emphasis on the review of hosting capacity allocation. **Conclusions:** TDABC as an easily applied methodology that brings timely results for better resource management and optimization in healthcare organizations. It is suggested for future researches the application of a pricing study of the services of ILPI, so that it can guide the monthly fees charged on a better substantiated basis.

Recebido em: 22/08/2019. Aprovado para publicação em: 24/03/2020.

1. Escola Politécnica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

2. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (INCT/IATS), Porto Alegre, RS, Brasil.

Instituição em que o estudo foi realizado: Escola Politécnica da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Autor correspondente: Ana Paula Beck da Silva Etges. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (INCT/IATS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Ramiro Barcelos, 2.350, prédio 21-507, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 90035-903. E-mail: aetges@hcpa.edu.br

Introdução

O envelhecimento da população brasileira, caracterizado por ser um processo progressivo e crescente, é uma preocupação latente das áreas voltadas à saúde do idoso e às políticas sociais (Piuvezam *et al.*, 2016). Resultado do conjunto das transições epidemiológica e demográfica – redução das altas taxas de natalidade e mortalidade (Giacomelli *et al.*, 2016) –, esse cenário culminou no elevado aumento da proporção de idosos em relação à população total no Brasil (Nasri, 2008).

Essa proporcionalidade crescente na terceira idade foi evidenciada por meio do estudo das Projeções da População brasileira, realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2018. Estimou-se que 25,5% (58,2 milhões) da população brasileira terá 65 anos ou mais em 2060, enquanto no ano atual esse percentual se mantém em 9,2% (19,2 milhões). Diante disso, surge a necessidade de alterações e adaptações no gerenciamento das estruturas e serviços disponibilizados à terceira idade, de modo que estejam cada vez mais consolidados e acessíveis e promovam a inclusão de todos os idosos (Piuvezam *et al.*, 2016).

No intuito de atender às necessidades desse grupo etário, foram criadas as Instituições de Longa Permanência para Idosos (ILPI), que buscam promover as condições básicas de saúde e infraestrutura, visando, assim, à longevidade aliada à qualidade de vida dessa parcela da sociedade (Zacarias *et al.*, 2008). A nomenclatura “ILPI” ficou comumente conhecida por meio da Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia (SBGG). A entidade, de caráter científico e sem fins lucrativos, adotou tal expressão com o objetivo de substituir o preconceito existente referente às casas geriátricas, anteriormente conhecidas como “asilos” (CNMP, 2016). Entretanto, constata-se que a escassez de gerenciamento dos recursos e a gama de custos associados desempenham influência direta na qualidade do serviço entregue aos idosos. Essa carência, aliada ao despreparo dos gestores, pode ser responsável por levar a instituição à decadência (Creutzberg *et al.*, 2007).

Segundo a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 283/2005, as ILPIs são instituições de caráter residencial, destinadas em domicílio coletivo de pessoas com idade igual ou superior a 60 anos, em condições de liberdade, dignidade e cidadania. Podendo ser governamentais ou não governamentais, essas instituições possuem a responsabilidade de oferecer serviços nos âmbitos social, médico, psicológico, de enfermagem, odontologia, entre outras áreas da saúde que sejam de necessidade e dependência de seus residentes.

O Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas (Ipea) realizou um levantamento das ILPIs no país e constatou a presença de 3.548 instituições no território brasileiro no ano de 2011. Contudo, devido à crescente população interessada e ao alto nível técnico requerido para a prática dos atendimentos, os custos associados a esse serviço são elevados (Scampini *et al.*, 2018).

A elaboração de um sistema de custeio íntegro é essencial, visto que aquilo que não é medido de maneira adequada não pode ser controlado, gerenciado e, conseqüentemente, melhorado (Kaplan & Porter, 2011). Kaplan e Cooper (1998) identificam o modelo de custeio baseado em atividades (ABC) como sendo uma metodologia completa, projetada para informar a administração a respeito de seus exercícios econômicos passados, atuais e futuros. O objetivo desse sistema é a avaliação com precisão das atividades desenvolvidas em uma empresa. Por meio de direcionadores, o método visa alocar as despesas indiretas de forma mais realista aos serviços (Abbas *et al.*, 2002).

Parte-se do princípio de que as atividades consomem recursos, enquanto produtos, clientes ou outros objetivos de custo consomem as atividades. Assim, essa metodologia traz uma proposta de valor significativo (Mauss & Costi, 2004). Entretanto, o método ABC possui elevada complexidade de coleta de dados e metodologia de cálculo, bem como alto custo associado à sua implementação por completo, não sendo, portanto, comumente adotado pelas empresas (Jericó & Castilho, 2010).

Como meio de atender às limitações da metodologia ABC, Kaplan e Anderson (2007) apresentam o método de custeio baseado em atividade e tempo (TDABC) como sendo uma ferramenta acessível e de aplicabilidade a diferentes setores, devido à sua implantação simplificada. A inovação do TDABC consistiu basicamente em possibilitar a elaboração das equações de tempo, visando à identificação das atividades mais demoradas e dos recursos mais custosos. Além disso, a metodologia viabiliza a utilização de um único direcionador – fatores ou variáveis empregadas nas equações – como forma de mensurar o custo de cada atividade: o tempo (Siguenza-Guzman *et al.*, 2014).

No setor da saúde, a aplicabilidade do método TDABC vem sendo evidenciada em diversos estudos em instituições de tratamentos e cuidados médicos. Helmers e Kaplan (2016), em conjunto com a Universidade de Harvard e a *Mayo Clinic*, empregaram a metodologia de custeio aprimorada em seus procedimentos clínicos, obtendo êxito em demonstrar as oportunidades que o método traz ao basear os tratamentos médicos nos conceitos de valor e eficiência.

No âmbito das ILPIs, tal método traz simplicidade em sua aplicação para a medição e o gerenciamento dos custos, uma vez que permite a análise dos custos associados aos recursos relacionados a cada residente da instituição (McBain *et al.*, 2016). Além disso, o TDABC traz benefícios para uma estruturação precisa, uma vez que atribui os custos dos recursos diretamente aos residentes e seus respectivos graus de dependência. Portanto, a condição médica de cada residente da instituição torna-se a unidade fundamental de análise para medir custos e resultados (Chou *et al.*, 2018).

Este estudo tem como principal objetivo avaliar a estrutura de gestão de custos de uma ILPI, por meio do desenvolvimento e aplicação do método de custeio TDABC.

Métodos

Estudo de caso que apresenta a aplicação do TDABC em uma ILPI privada, localizada na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul. Atualmente, a ILPI hospeda 64 idosos, possuindo 120 funcionários com vínculo empregatício salariado, separados por meio de suas especialidades, de forma a oferecer toda assistência médica e de apoio requerida aos residentes. O estudo de caso da instituição foi desenvolvido ao longo dos anos de 2018 e 2019, considerando os dados fornecidos pela própria ILPI como transparentes e com veracidade precisa.

Os dados foram submetidos à multiplicação por uma constante a fim de preservar o sigilo dos valores reais. Não foram considerados os custos dos serviços prestados de forma voluntária à instituição, incorporando somente aqueles com vínculo empregatício salariado na ILPI.

O método proposto utilizou como base os conceitos e definições descritos por Kaplan e Anderson (2007) na apresentação seminal do TDABC, e as etapas referentes à sua aplicação foram estruturadas por meio da adaptação dos passos descritos por da Silva Etges *et al.* (2019), de forma a guiar o estudo. Para tanto, o método de trabalho proposto foi dividido em cinco etapas principais, as quais foram desdobradas em subetapas de aplicação, conforme apresentado na Figura 1.

Etapa 1 – Contextualização: Iniciou-se com a definição do estudo na ILPI sob a perspectiva de uma instalação da saúde. Tal ótica é necessária para guiar o estudo com o foco no auxílio e melhora do gerenciamento dos recursos internos da organização. A clareza de entendimento da perspectiva a ser seguida orienta o processo de tomada de decisão para usuários internos da própria instituição.

A fim de facilitar o cuidado e o atendimento e seguindo as orientações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os idosos são acomodados e separados nas instalações por meio da semelhança de seus graus de dependência, classificados pela Anvisa em: grau I, grau II e grau III.

Entendem-se como com dependência de grau I todos os idosos que são independentes em suas atividades diárias, mesmo que requeiram o uso de equipamentos de autoajuda. Os idosos que possuem dependência em até três atividades de autocuidado para a vida diária, mas que não possuem comprometimento cognitivo ou têm alteração cognitiva controlada são definidos como grau II. E, por fim, idosos com dependência que requeiram assistência em todas as atividades de autocuidado para a vida diária e/ou que possuam comprometimento cognitivo, são classificados como grau III (RDC nº 283, 2005).

Durante a primeira etapa, foram realizadas três reuniões com os responsáveis pelas áreas administrativa e financeira, com duração média de 2 a 4 horas cada uma, incluindo visitas guiadas pelas áreas da instituição. As reuniões foram pautadas por meio de conversas livres, de forma a compreender as características, estruturas e processos da ILPI e, ainda, definir o escopo exato do estudo. Já as visitas internas à instituição foram conduzidas por meio de funcionários do departamento de recursos humanos, sendo percorridas todas as instalações nas quais os idosos usufruem de suas atividades diárias.

A ILPI possui acomodações segregadas em três alas e cinco unidades de cuidados intensivos, denominadas, internamente, de: Ala Nova, Ala Apoio, Ala Leste, Unidade Semiprivativa IV, Unidade Semiprivativa V, Unidade Semiprivativa VI, Unidade Semiprivativa VII e unidade especializada em cuidados intensivos (Unitesp). Todas as instalações são equipadas para acomodar os residentes por completo.

No que diz respeito à separação dos residentes nas alas e unidades, a ILPI possui uma relação de autoria própria baseada nos três graus de dependência descritos. Define-se que idosos com grau I e grau II moderado residirão nas alas, enquanto os idosos com grau II avançado e/ou grau III moderado serão acomodados nas unidades. Por fim, residentes com grau III avançado serão alocados na Unitesp.

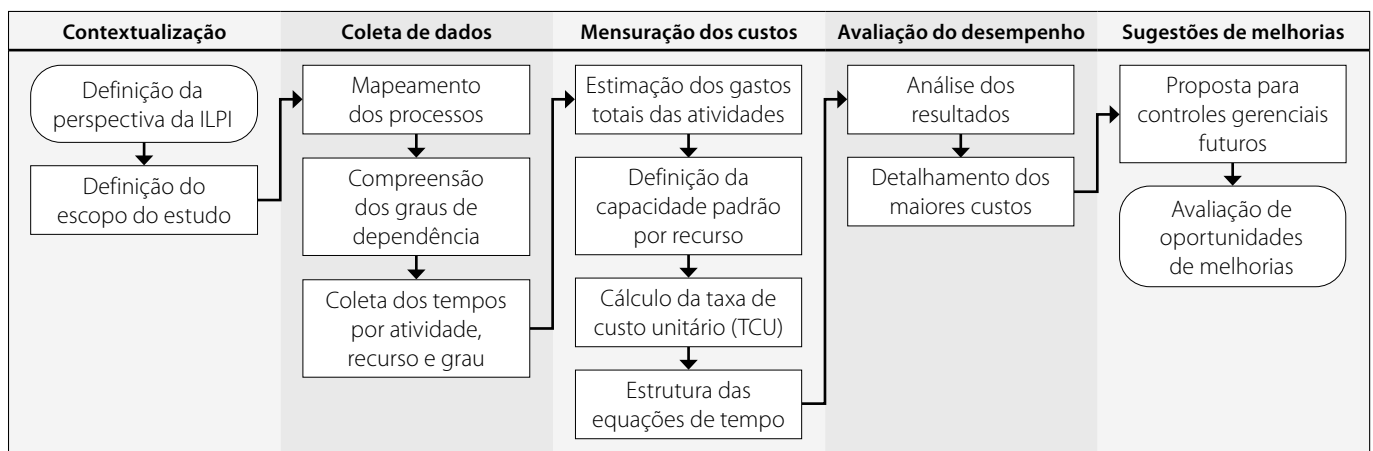


Figura 1. Fases do método de pesquisa.

Etapa 2 – Coleta de Dados: Juntamente com a coordenadora financeira e por meio de conversas e observações, foi realizado o mapeamento do ciclo de atividades da instituição. Nesse contexto de ILPI, entende-se por mapear um ciclo a compreensão dos fluxos diários de cuidados e tratamentos aos residentes da instituição, utilizando como meio para tal: (i) identificação e descrição das atividades rotineiras; (ii) identificação dos grupos de recursos usados em cada uma das atividades – tanto as estruturas físicas necessárias quanto o pessoal envolvido para que as atividades sejam praticadas (Lacerda *et al.*, 2017).

O ciclo de atividades e cuidados aos residentes foi desenhado partindo de macroatividades da instituição (Figura 2).

Hospedagem: atividades que o idoso exerce sem auxílio de profissionais da ILPI em sua rotina

Após a descrição e a compreensão do ciclo de atividades terem sido concluídas e validadas pela gerente administrativa da instituição, foram analisados os dados referentes aos custos totais mensais da ILPI. A instituição já possuía a estruturação de um Centro de Custos – desenvolvida nos anos anteriores com o apoio de uma empresa de contabilidade externa contratada. A Tabela 1 apresenta os custos totais mensais da ILPI como um todo – dados utilizados conforme fornecido pela instituição.

Ainda nessa segunda etapa da metodologia do trabalho, objetivou-se, também, compreender a divisão dos residentes por meio das oito categorias de acomodações associadas aos três graus de dependência definidos pela RDC nº 283, de 26 de

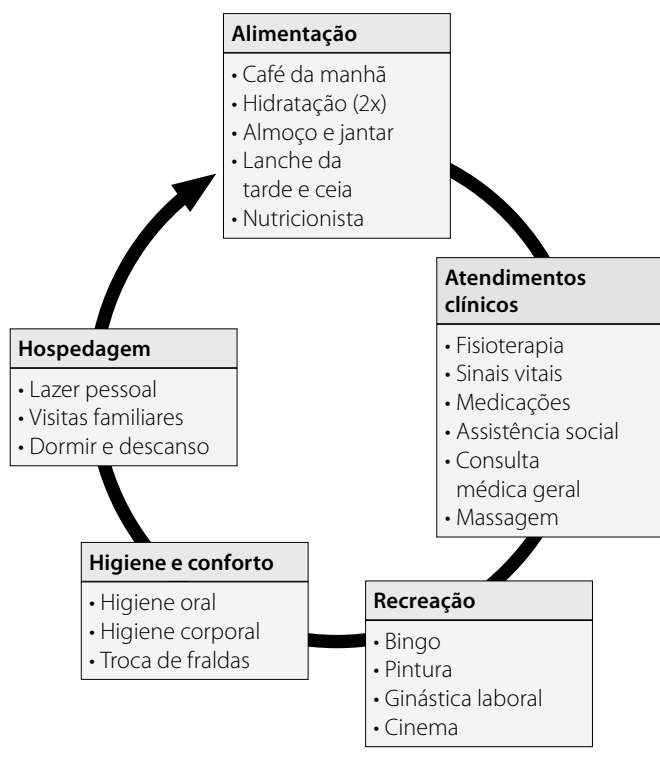


Figura 2. Ciclo de atividades e cuidados aos residentes.

Tabela 1. Custo total mensal da ILPI

Unidade de gasto	Total (R\$/mês)
Coordenadoria administrativa	84.803,03
Coordenadoria de saúde	2.400,78
Coordenadoria operacional	43.034,17
Setor de alimentação	58.596,65
Aquisições gerais	6.326,37
Encargos de pessoal	230.143,42
Salário dos funcionários	200.210,80
Total	625.515,22

setembro de 2005, da Anvisa. A partir dessa classificação, realizou-se a coleta dos tempos consumidos por atividade, recursos e por grau de dependência dentro de cada acomodação. Para tanto, realizaram-se observações das atividades presentes no ciclo de cuidados e tratamentos de um idoso de cada grau preestabelecido, além de coleta de informações dos registros das enfermeiras responsáveis. Tais coletas foram segregadas por tipo de acomodação e por grau de dependência em um período de 30 dias.

Etapa 3 – Mensuração dos Custos: Inicia-se com a subetapa que consiste em estimar os gastos totais das atividades em valores monetários, quanto de cada tipo de recurso é utilizado individualmente pelos residentes, dentro de cada uma das oito categorias de acomodações disponíveis na ILPI.

Após, é realizada a definição das capacidades-padrão para cada recurso utilizado. Com os gastos totais das atividades previamente estimados e com as capacidades-padrão definidas, calcula-se a Taxa de Custo Unitário (TCU) de cada recurso. Assim, ao relacionar ambos os fatores mencionados acima, indica-se o custo por unidade de tempo de cada recurso envolvido no processo de cuidados aos residentes – fator que será utilizado posteriormente para a determinação do custo total por residente da ILPI (Keel *et al.*, 2017).

A última subetapa dentro da Mensuração dos Custos teve como objetivo a estruturação das equações de tempo. Para tanto, foi determinado o tempo necessário no desenvolvimento de cada uma das atividades envolvidas no fluxo de tratamentos e cuidados ao idoso.

Ressalta-se que as coletas de tempo foram realizadas por cronoanálise do consumo de cada um dos 64 residentes na ILPI, associado ao seu grau de dependência e respectivo tipo de acomodação.

Etapa 4 – Avaliação do Desempenho: Por meio da exploração de gráficos e tabelas visuais, o estudo confrontou as informações de custos fornecidas pela ILPI no início do processo, com os resultados por meio da aplicação da metodologia TDABC. Junto com isso, com a participação dos responsáveis pelas áreas administrativa e financeira, foi realizado o detalha-

mento dos maiores custos associados ao nível de cada residente por seu respectivo grau de dependência.

Etapa 5 – Sugestões de Melhorias: Em conjunto com os responsáveis da instituição, foram geradas as propostas para controles gerenciais futuros. A avaliação de oportunidades de melhorias nos controles gerenciais e a geração de dados mais exatos para a tomada de decisão foram a pauta na reunião de encerramento do estudo na ILPI.

Resultados

Os resultados foram conduzidos a partir do ciclo de atividades e levantamento inicial dos dados financeiros existentes na ILPI. Para que os custos controlados mensalmente fossem atribuídos aos pacientes, a primeira etapa se concentrou na análise dos tempos consumidos pelos pacientes em cada etapa do ciclo. Os resultados da coleta de tempos, em horas de consumo, das principais subatividades dentro de cada macroatividade definida estão compilados na Tabela 2.

Mensuração de custos

Entende-se que o custo total mensal da ILPI de R\$ 625.515,22 – detalhado na Tabela 1 – é oriundo da prática e recorrência das subatividades que compõem as cinco macroatividades consumidas diariamente pelos recursos e residentes da instituição. Diante desse cenário, como meio de ratear os custos totais mensais da instituição por meio das cinco macroatividades do ciclo definido, utilizou-se a representatividade de consumo dos residentes – em horas de utilização – em cada macroatividade da instituição separadamente. Para tanto, baseou-se no somatório registrado na Tabela 2, sobre o valor total de consumo. A Tabela 3 destaca a representatividade de cada macroatividade, sendo a base para a Tabela 4, a qual demonstra tal relação de consumo, em horas, com os custos totais mensais atribuídos à cada macroatividade.

Após a compreensão do custo total mensal de cada uma das cinco macroatividades da ILPI, foi realizada a análise das capacidades-padrão para cada recurso existente e, na sequência,

Tabela 3. Representatividade de consumo das macroatividades

Macroatividades	Consumo total (horas/mês)	Representatividade de consumo
Higienização	3.015	6,54%
Alimentação	5.450	11,83%
Recreação	1.900	4,12%
Atendimentos médicos	4.860	10,55%
Hospedagem	30.855	66,96%
Total	46.080	100%

calculada a taxa de custo de capacidade associada a cada macroatividade. O estudo adotou como base um mês de 30 dias, considerando as 24 horas completas de um dia. A Tabela 5 demonstra a capacidade mensal resultante por macroatividade.

Seguido da realização da alocação do custo total mensal para cada macroatividade da ILPI, em conjunto com a conclusão do cálculo das capacidades-padrão, calcula-se a Taxa de Custo Unitário (TCU) de cada macroatividade, obtendo o quociente entre a divisão dos custos totais alocados pelas capacidades calculadas. A Tabela 6 indica o custo por unidade de tempo de cada macroatividade envolvida no ciclo de atividades e cuidados aos residentes.

Finalizando a etapa de Mensuração dos Custos, realiza-se a estruturação das equações de tempo. Por meio delas, o presente estudo estimou os custos individuais por paciente e associou-os aos graus de dependência e aos tipos de acomodações da qual o idoso faz parte. A Tabela 7 apresenta o custo por macroatividade alocado em cada uma das três alas e cinco unidades, subdividido entre o número de residentes atrelados aos três graus de dependência.

Avaliação do desempenho

A aplicação da metodologia TDABC viabilizou a estimativa dos custos em nível de cada residente com seu respectivo grau de dependência. Por meio da compreensão dos custos totais das macroatividades, foi possível converter as horas de consumo

Tabela 2. Tempo médio de consumo das macroatividades

Acomodações	Tempo de consumo por macroárea (horas/mês)					Total
	Higienização	Alimentação	Recreação	Atendimentos médicos	Hospedagem	
Ala nova	186	469,5	456,7	405	4.242,8	5.760
Ala apoio	120	276,5	118,7	202	2.162,8	2.880
Ala leste	119	226,5	134	199	2.201,5	2.880
Unidade semiprivativa IV	282,5	451,5	291,3	377	3.637,7	5.040
Unidade semiprivativa V	323,5	710	274,7	644	3.807,8	5.760
Unidade semiprivativa VI	279	455	192	439	2.955	4.320
Unidade semiprivativa VII	525	697	212,7	835	4.930,3	7.200
Unitesp	1.180	2.164	220	1.759	6.917,0	12.240
Total (horas)	3.015	5.450	1.900	4.860	30.855	46.080

individuais dos residentes em custos unitários. Ainda, o estudo viabilizou a identificação das atividades que consomem a maior parte dos gastos mensais da ILPI.

Obteve-se como resultado inicial a compreensão quantitativa dos distintos modos de consumo no decorrer do ciclo de atividades e cuidados praticados diariamente na institui-

ção. Diante desse cenário, os valores calculados durante a subetapa de Mensuração dos Custos foram convertidos em informação e conhecimento a partir da realização de duas análises de resultados principais, sendo esses referentes aos custos totais por macroatividade e aos custos totais por grau de dependência.

Tabela 4. Custo total mensal por macroatividade (R\$)

Unidade de gasto	Higienização	Alimentação	Recreação	Atendimentos médicos	Hospedagem
Coordenadoria administrativa	5.548,64	10.029,87	3.496,65	8.944,07	56.783,80
Coordenadoria de saúde	–	–	2.278,28	122,50	–
Coordenadoria operacional	3.585,05	6.480,45	2.259,24	5.778,89	36.688,83
Setor de alimentação	–	46.838,36	–	–	–
Aquisições gerais	413,93	748,24	260,85	667,23	4.236,11
Encargos de pessoal	15.058,21	27.219,65	9.489,42	24.272,94	154.103,19
Salário dos funcionários	13.099,73	23.679,45	8.255,22	21.115,98	135.060,42
Total	37.705,56	114.996,01	26.039,66	60.901,62	385.876,36

Tabela 5. Capacidade mensal em horas dos recursos

Macroárea	Capacidade total (horas/mês)
Higienização	3.015
Alimentação	5.450
Recreação	1.900
Atendimentos médicos	4.860
Hospedagem	30.855
Total	46.080

Tabela 6. Taxas de Custo Unitário (TCUs) das macroatividades

Macroárea	TCU (R\$/hora)
Higienização	12,51
Alimentação	21,10
Recreação	13,71
Atendimentos médicos	12,53
Hospedagem	12,51
Total	72,36

Tabela 7. Custo mensal por residente, grau de dependência e acomodação nas macroatividades (R\$)

Acomodações		Higienização	Alimentação	Recreação	Atendimentos médicos	Hospedagem	Total
Ala nova	GI	200,10	1.101,43	456,84	621,55	7.114,24	9.494,15
	GII	441,88	1.466,46	1.324,82	655,80	5.829,88	9.718,84
Ala apoio	GI	281,38	1.339,86	405,06	639,09	6.921,37	9.586,77
	GII	656,56	1.814,62	411,15	614,03	6.284,26	9.780,62
Ala leste	GI	273,05	1.086,66	459,88	639,09	7.029,76	9.488,44
	GII	669,07	1.519,21	456,84	576,44	6.442,67	9.664,23
Unidade semiprivativa IV	GII	492,94	1.285,35	561,91	622,38	6.615,67	9.578,26
	GIII	575,28	1.814,62	621,30	989,96	5.798,61	9.799,76
Unidade semiprivativa V	GII	456,47	1.455,91	635,00	883,45	6.223,82	9.654,65
	GIII	522,13	2.011,55	415,72	1.050,53	5.862,18	9.862,11
Unidade semiprivativa VI	GII	562,77	1.514,99	484,25	887,21	6.216,31	9.665,53
	GIII	675,32	2.025,62	210,14	1.065,15	5.873,65	9.849,89
Unidade semiprivativa VII	GII	591,95	1.308,21	258,87	1.035,91	6.366,94	9.561,89
	GIII	753,49	1.714,39	340,34	1.062,02	5.864,27	9.734,51
Unitesp	GII	619,05	1.577,24	246,69	1.315,78	5.912,21	9.670,96
	GIII	901,27	2.833,75	168,12	1.294,05	4.978,64	10.175,83
Total (horas)		8.672,70	25.869,88	7.456,94	13.952,44	99.334,46	155.286,42

A primeira análise representa o custo total utilizado para a realização das atividades que compõem o ciclo de cuidados aos residentes. Tal resultado auxilia na transparência para alocação dos valores da instituição, uma vez que, identificada a atividade que consome mais recursos, a ILPI pode planejar-se internamente no que tange a investimentos de valores, não superestimando investimentos em atividades de consumo secundário. Para tanto, os dados foram plotados em um Diagrama de Pareto, conforme a Figura 3, de modo que permitissem a melhor visualização da concentração dos custos de maior representatividade.

Conforme demonstrado na Figura 3, a hospedagem é a macroatividade que possui maior custo associado para a ILPI, devido ao grande número de horas consumidas em suas subatividades. Essa é a macroatividade que apresenta menor valor de TCU associado (R\$ 12,51/h), sendo até mesmo inferior à TCU da Recreação (R\$ 13,71) – macroatividade que representa menor custos à ILPI entre as cinco macroatividades comparadas.

A segunda análise ilustra a representação do custo total unitário para os três graus de dependência segregados nas acomodações específicas de cada categorização. Compreender que cada residente consome os recursos disponíveis em proporções distintas é ponto-chave para uma estruturação e gerenciamento robusto de custos de uma instalação da saúde. Atualmente a instituição estudada realiza somente uma precificação dos residentes por meio de mensalidades fixas por tipo de acomodação e, por isso, não consegue atentar-se a quanto esses idosos realmente custam, o que causa inconsistências nas conciliações de caixa no final do mês da ILPI.

A aplicação do TDABC demonstrou quais são os idosos que representam maiores custos à instituição, bem como onde eles estão acomodados entre as alas e unidades disponíveis. A Figura 4 demonstra a relação criada entre o custo de grau de dependência e a respectiva acomodação. Em complemento, a Tabela 8 detalha a representatividade de horas de consumo de cada acomodação. Assim, identifica-se quem são os residentes mais custosos para a ILPI, sendo, conseqüentemente, aqueles que requerem e demandam mais tempo de cuidados mensais.

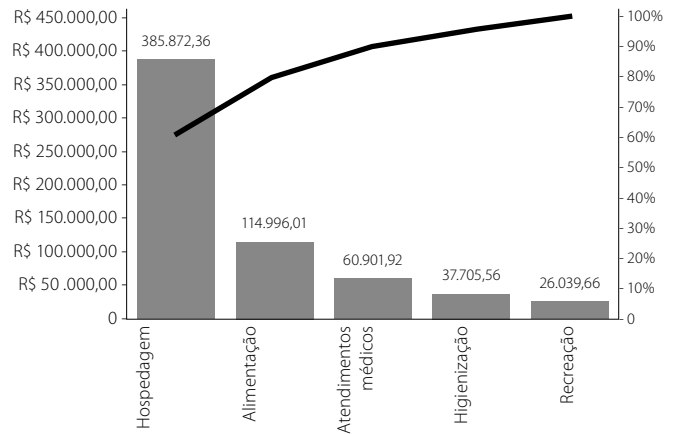


Figura 3. Representatividade de custo por macroatividade.

Custo por grau de dependência e acomodação		
Ala nova	GII	R\$ 9.718,84
	GI	R\$ 9.494,15
Ala apoio	GII	R\$ 9.780,62
	GI	R\$ 9.586,77
Ala leste	GII	R\$ 9.664,23
	GI	R\$ 9.488,44
Unidade semiprivativa IV	GIII	R\$ 9.799,76
	GII	R\$ 9.578,26
Unidade semiprivativa V	GIII	R\$ 9.862,11
	GII	R\$ 9.654,65
Unidade semiprivativa VI	GIII	R\$ 9.849,89
	GII	R\$ 9.665,53
Unidade semiprivativa VII	GIII	R\$ 9.734,51
	GII	R\$ 9.561,89
Unitesp	GIII	R\$ 10.175,83
	GII	R\$ 9.670,96

Figura 4. Representação de custo mensal por grau de dependência e acomodação.

Tabela 8. Representatividade de horas de consumo das acomodações

Acomodações	Número de residentes	Hora de consumo total (horas/mês)	Representatividade
Ala nova	8	5.760	13%
Ala apoio	4	2.880	6%
Ala leste	4	2.880	6%
Unidade semiprivativa IV	7	5.040	11%
Unidade semiprivativa V	8	5.760	13%
Unidade semiprivativa VI	6	4.320	9%
Unidade semiprivativa VII	10	7.200	16%
Unitesp	17	12.240	27%
Total	64	46.080	100%

Por meio da interpretação dos custos discriminados acima, constata-se a vantagem da aplicação do método TDABC, uma vez que ele permite a fácil comparação dos custos dos diferentes residentes da ILPI. Esse viabiliza também a identificação de padrões de gastos por meio dos graus de dependência semelhantes. Ainda, torna-se transparente a identificação dos idosos mais custosos para a instituição e em que tipo de acomodação (alas e unidades) eles estão alocados.

Interpretando o gráfico, é possível compreender que os residentes de grau de dependência III, acomodados na Unitesp, são os idosos que representam o maior custo unitário mensal para a instituição, representando um valor de R\$ 10.175,83 por mês. Tal fato é evidenciado pela análise dos tempos de consumo desses residentes, que representam, juntos, 27% das 46.080 horas totais disponíveis por mês.

Avalia-se, também, que os idosos de grau I, de maneira geral, são menos custosos para a ILPI, constatando que os residentes com custos inferiores para a ILPI estão acomodados na Ala Leste, a qual representa 6% de consumo das horas totais disponíveis. Por fim, compreende-se que os idosos de grau II podem representar custos semelhantes aos de grau I quando acomodados nas alas. Atualmente, os recursos são disponibilizados com base no número de residentes por acomodação, o que resulta em capacidades de recursos semelhantes nas alas. Tal fator influencia para que não se constatem grandes diferenças nos custos por grau de dependência I e II, uma vez que os idosos que residem nas alas possuem pequenas distinções físicas entre si, sem a incidência de perdas ou danos cognitivos.

Por fim, o modelo aplicado comprovou que os custos individuais estão diretamente relacionados com o grau de dependência dos residentes, bem como com a capacidade de recursos fornecida para cada tipo de acomodação. Assim, avalia-se a aplicação do TDABC com desempenho positivo, uma vez que foram possíveis tanto a identificação dos custos por cada macroatividade quanto a visualização concreta das porções de consumo dos residentes.

Sugestão de melhorias

Estimar o custo relacionado a cada residente é de extrema importância para a tomada de decisão das áreas administrativas da instituição, sendo esse um caminho essencial para melhorar o desempenho econômico da organização. A carência de uma estrutura de custeio eficaz, traduzida pelo modo raso em que são levantados os custos da ILPI atualmente, culminam na falta de transparência da realidade da instituição, bem como em inconsistências no fechamento mensal.

Uma sugestão de melhoria foi identificada partindo da análise realizada durante a subetapa de Avaliação de Desempenho. Esta demonstrou que não há diferenças significativas de custos para os residentes de diferentes graus de dependência acomodados nas alas na instituição, uma vez que eles

possuem capacidades instaladas semelhantes. Ainda, nota-se que, ao somar a representatividade, em horas consumidas das macroatividades, das Alas Leste e de Apoio, identifica-se que elas consomem, juntas, o mesmo consumido pela Ala Nova sozinha, sendo que as três alas possuem os mesmos recursos disponibilizados.

Avaliando a disposição dos quartos contidos nas alas, nota-se que há quartos vagos em suas dependências, o que representa perda por ociosidade de capacidade de hospedagem para a instituição. A Tabela 9 demonstra a taxa de ocupação e a consequente perda pela não utilização da capacidade completa de hospedagem das alas.

Tabela 9. Taxa de ocupação das alas

Acomodações	Quartos disponíveis	Quartos utilizados	Taxa de ocupação
Ala nova	15	8	53%
Ala apoio	8	4	50%
Ala leste	6	4	67%
Total	29	16	55%

Conclusões

A gestão da ILPI estudada identificou a necessidade latente de uma estruturação de custos pautada em métodos que forneçam a transparência e a exatidão dos seus resultados financeiros. A partir da análise de custos, a ILPI poderá realizar as priorizações de investimentos, bem como aprimorar a assertividade de ações que visem à otimização de custos e recursos.

Nesse contexto, justifica-se a aplicação do método TDABC como meio de transformar dados em informações que gerem conhecimento e, portanto, auxiliem a área administrativa e gerencial a tomar de decisões.

O desenvolvimento e a aplicação do TDABC viabilizaram a avaliação da estrutura de gerenciamento dos custos da ILPI por proporcionar a compreensão dos custos unitários por grau de dependência. Mapear o ciclo de atividades e cuidados aos residentes, bem como realizar a coleta dos tempos de consumo, possibilitou um melhor entendimento do modo de alocação de recursos.

Sugere-se para trabalhos futuros a aplicação de um estudo de precificação dos serviços praticados pela ILPI, de forma que a instituição possa pautar os valores de mensalidades cobradas em bases mais sólidas.

Referências bibliográficas

Abbas K, Lezana AGR, Menezes EA. Apuração dos custos nas organizações hospitalares: o método ABC aplicado no serviço de processamento de roupas de um hospital. Rev FAE. 2002;5(2).

- Ching HY. Gestão baseada em custeio por atividades: ABM – Activity Based Management. São Paulo: Atlas; 1997.
- Chou J, Shah M, Watts A, Gardiner M, Kaplan R, Miller J, et al. TDABC Cost Analysis of Ocular Disorders in an Ophthalmology Emergency Department versus Urgent Care: Clinical Experience at Massachusetts Eye and Ear. *J Acad Ophthalmol*. 2018;10(01):E55-60.
- Creutzberg M, Gonçalves LHT, Sobottka EA, Ojeda BS. A instituição de longa permanência para idosos e o sistema de saúde. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15(6):1144-9.
- Conselho Nacional do Ministério Público (CNMP). Manual de atuação funcional: o Ministério Público na Fiscalização das Instituições de Longa Permanência para Idosos. Brasília: CNMP; 2016.
- da Silva Edges APB, Cruz LN, Notti RK, Neyeloff JL, Schlatter RP, Astigarraga CC, et al. An 8-step framework for implementing time-driven activity-based costing in healthcare studies. *Eur J Health Econ*. 2019;20(8):1133-45.
- Giacomelli GS, Chiapinoto FV, Marion Filho PJ, Vieira KM. Transição demográfica e gasto público: uma análise comparativa de diferentes contextos. *Rev Estud Soc*. 2016;18(37):164-81.
- Helmerts RA, Kaplan RS. TDABC in primary care: results of a Harvard/Mayo Clinic collaboration. *Healthc Financ Manage*. 2016;70(7):35-41.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População 2018. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>. Accessed on: Aug 28, 2018.
- Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea). Infraestrutura Social e Urbana no Brasil: subsídios para uma agenda de pesquisa e formulação de políticas públicas, 2011. Available from: http://www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/comunicado/110524_comunicadoipea93.pdf. Accessed on: Set 7, 2018.
- Jericó MC, Castilho V. Gerenciamento de custos: Aplicação do método de custeio baseado em atividades em centro de material esterilizado. *Rev Esc Enferm USP*. 2010;44(3):745-52.
- Kaplan RS, Anderson SR. Time-driven activity-based costing: a simpler and more powerful path to higher profits. Boston: Harvard Business School Publishing Corporation; 2007. v. 82.
- Kaplan RS, Porter ME. How to solve the cost crisis in health care. *Harv Bus Rev*. 2011;89(9):46-52, 54, 56-61 passim.
- Kaplan RS, Cooper R. Cost and Effect: Using Integrated Cost Systems to Drive Profitability and Performance. Boston: Harvard Business School Press; 1998.
- Keel G, Savage C, Rafiq M, Mazzocato P. Time-driven activity-based costing in health care: A systematic review of the literature. *Health Policy*. 2017;121(7):755-63.
- Lacerda TTB, Horta NC, Souza MCMR, Oliveira TRPR, Marcelino KGS, Ferreira QN. Characterization of long-term care facilities for the elderly in the metropolitan region of Belo Horizonte. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2017;20(6):743-53.
- Mauss CV, Costi RM. O Método de Custeio ABC como instrumento de gestão. São Leopoldo: Atlas; 2004.
- McBain RK, Jerome G, Warsh J, Browning M, Mistry B, Faure PAI, et al. Rethinking the cost of healthcare in low-resource settings: the value of time-driven activity-based costing. *BMJ Glob Health*. 2016;1(3).
- Nasri F. O envelhecimento populacional no Brasil. *Einstein*. 2008;6(Supl 1):S4-6.
- Piuezeam G, Lima KC, Carvalho MS, Xavier VGP, Silva RA, Dantas ARF, et al. Atenção primária à saúde e os idosos institucionalizados: a perspectiva da gestão municipal no Brasil. *Rev Port Saúde Pública*. 2016;34(1):92-100.
- Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 283, de 26 de setembro de 2005. Instituição de Longa Permanência de Idosos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2718376/RDC_283_2005_COMP.pdf/a38f2055-c23a-4eca-94ed-76fa43acb1df. Accessed on: Fev 20, 2019.
- Scampini GF, Silva IABP, Anjos VML, Vieira RTV. Contabilidade Gerencial e de Custos: um estudo de caso da Associação Asilo São João Bosco AASJB. *REPAE*. 2018;4(1):48-69.
- Siguenza-Guzman L, Van den Abbeele A, Leuven K. Time-Driven Activity-Based Costing systems for cataloguing processes: a case study. *Liber Quart*. 2014;23(2):160-86.
- Zacarias FLB, Leonardo VS, Silva AT, Borinelli ML. Proposta de apuração e evidenciação de custos em entidades do terceiro setor: aplicação do custeio integral em uma instituição de longa permanência de idosos. In: *Anais do Congresso Brasileiro de Custos-ABC*; 2008.

Custo-minimização da troca entre imunoglobulinas de diferentes vias e marcas: sustentabilidade relacionada ao tratamento na saúde suplementar

Cost minimizing the switching between immunoglobulin of different routes and brands: of treatment-related in the supplementary health

Harli Pasquini Netto¹, Yohanna Ramires¹, Bianca Fontana Aguiar², Jolline Lind³, Priscila Del Pilar Arriagada Gajardo⁴, Moacir Pires Ramos⁵, Jaime Luis Lopes Rocha⁶

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p32-8

Palavras-chave:

custo-minimização, imunoglobulina G, administração intravenosa, administração subcutânea, saúde suplementar medicina baseada em evidências

Keywords:

cost-minimization, immunoglobulin G, intravenous administration, subcutaneous administration, supplementary health, evidence-based medicine

RESUMO

Objetivo: Avaliar custo-minimização da troca entre as versões intravenosa (IVlg) e subcutânea (SClg) das imunoglobulinas (Ig) em operadora de saúde com mais de 500.000 vidas. **Métodos:** Estudo retrospectivo, transversal, descritivo, seguido de custo-minimização entre os pacientes que utilizaram IVlg, de 1º de outubro de 2018 a 30 de setembro de 2019. Simulou-se a troca entre as IVlg e SClg, objetivando descrever a economia de uma hipotética substituição. Estabeleceram-se como critérios de exclusão: o não pagamento e a liberação com dose acima de 60.000 mg. Após exclusão, calcularam-se as despesas totais, somando-se os custos do produto e taxas de infusão. **Resultados:** Evidenciou-se que 133 pacientes, totalizando 1.175 liberações, utilizaram IVlg no período avaliado. Identificou-se a utilização de 34.797.500 mg de IVlg, por 10 especialidades, totalizando R\$ 12.408.192,50 de despesas. Quando aplicada simulação, há uma potencial economia de recursos de até 29,83%, dependendo da SClg escolhida. **Conclusão:** A análise econômica no tratamento com imunoglobulinas evidenciou significativa relevância, pois contribui com o uso adequado da terapêutica garantindo a sustentabilidade do sistema de saúde. Medicamentos subcutâneos apresentam-se como uma opção custo-minimizatória em comparação ao tratamento intravenoso para saúde suplementar brasileira.

ABSTRACT

Objective: Cost-minimization evaluation of the switch from intravenous (IVlg) to subcutaneous (SClg) immunoglobulin (Ig) in a Brazilian Health Maintenance Organization (HMO), with more than 500.000 lives. **Methods:** This is a retrospective, transversal and descriptive study, followed by a cost-minimization analysis among patients using IVlg between 2018, October, 1st and 2019, September, 30th. The simulation was performed supposing the exchange from IVlg to SClg, in order to calculate possible savings. Exclusion criteria: non-payment (gross), and infusions with doses above 60.000 milligrams. After exclusion, total expenditures were calculated by summing product and infusion costs. **Results:** There were 133 patients, with 1,175 IVlg infusion events in the period evaluated. It was identified the use of 34,797,500 milligrams of IVlg, for 10 specialties, with R\$ 12,408,192.50 of final expenditure. The simulation previews hypothetical reduction in the final cost of up to 29.83%, depending on the SClg brand chosen. **Conclusion:** The economic analysis in the treatment with

Recebido em: 14/01/2020. Aprovado para publicação em: 21/03/2020.

1. Mestre em Ciências Farmacêuticas, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

2. Especialista em Saúde da Criança e do Adolescente, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

3. Mestre em Enfermagem, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

4. Especialista em Estatística com Ênfase em Pesquisa, Planejamento Estratégico, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

5. Epidemiologista, Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

6. Infectologista. Professor de Infectologia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Centro de Pesquisa e Inovação, Unimed Curitiba, Curitiba, PR, Brasil.

Financiamento: Não houve.

Congressos: VI Fórum Brasileiro de Assistência Farmacêutica, 2019.

Autor correspondente: Harli Pasquini Netto. Avenida Affonso Penna, 297, Taramã, Curitiba, PR, Brasil. Telefone: (42) 99920-6968.

E-mail: netto_pasquini@hotmail.com

immunoglobulins showed significant relevance, as it contributes to the appropriate use of therapy ensuring the sustainability of the health system. Subcutaneous drugs are a cost-minimizing option compared to intravenous treatment for Brazilian HMOs.

Introdução

Com número estimado de aproximadamente 6 milhões de pacientes diagnosticados no mundo todo (Bousfiha *et al.*, 2013), os distúrbios de imunodeficiência são condições causadas por defeitos no sistema imunológico que deixam o corpo incapaz de produzir anticorpos suficientes ou de qualidade para o combate de doenças infecciosas, entre outras funções. Tais distúrbios são classificados em primários ou secundários de acordo com a sua origem, sendo os primários aqueles defeitos habitualmente congênitos e crônicos no sistema imunológico adaptativo ou inato. Já os defeitos secundários são aqueles adquiridos por meio da exposição a um agente externo, como infecção, quimioterapia, desnutrição ou queimaduras graves, habitualmente com manifestação temporária (Bonilla *et al.*, 2015; Picard *et al.*, 2015).

Essa doença pode afetar um ou mais componentes do sistema imunológico, incluindo células B humorais, células T ou combinadas, além de distúrbios das células fagocitárias e atuação de intercooperação na disfunção proteica (International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, 2009). As imunodeficiências primárias (IDPs) mais comuns são as condições de deficiência de anticorpos, como a imunodeficiência comum variável, a agamaglobulinemia ligada ao X e deficiências específicas de anticorpos, como a deficiência de IgA, entre outras (Perez *et al.*, 2017).

O tratamento para IDPs varia de acordo com o tipo do distúrbio, no entanto, salvo a exceção da deficiência seletiva de IgA, a terapia de reposição de IG é o tratamento de primeira escolha para condições de deficiência de anticorpos (Perez *et al.*, 2017). A terapia de reposição de IG pode ser administrada via infusão intravenosa (IVIg) ou via infusão subcutânea de IG (SClg), sendo ambas já comprovadamente eficazes e seguras (Högy *et al.*, 2005; Shabaninejad *et al.*, 2016), ademais, as SClg reduzem menos a qualidade de vida aos pacientes (Hadden & Marreno, 2015; Igarashi *et al.*, 2014).

Ressalta-se que o potencial econômico para a saúde pelo uso da SClg também é apontado por vários estudos europeus (Beauté *et al.*, 2010; Högy *et al.*, 2005; Lazzaro *et al.*, 2014; Pollock & Meckley, 2018) e um japonês (Igarashi *et al.*, 2014). Devido à escassez de recursos e ao patamar de inflação constatado no mercado de saúde, tanto público quanto privado (Garcia *et al.*, 2013), uma análise de custo-minimização na saúde suplementar brasileira mostra-se necessária.

Neste estudo, objetivou-se avaliar o impacto financeiro, a partir de uma análise simulada de custo-minimização da troca

entre diferentes apresentações de imunoglobulinas (Igs) em uma operadora de plano de saúde responsável por mais de 500.000 vidas.

Métodos

Características gerais do estudo

O presente estudo visa a uma simulação retrospectiva transversal e descritiva dos custos de uma operadora de planos de saúde com mais de 500.000 vidas no sul do Brasil, por meio de análises de custo-minimização. Como objetivo primário, busca-se uma projeção da potencial economia gerada pela substituição das imunoglobulinas intravenosas (IVIg) pelas subcutâneas (SClg) no tratamento de diferentes patologias.

Para tanto, uma análise de custo-minimização com base em um modelo de decisão foi desenvolvida. Esse modelo de análise determinística constitui-se na avaliação econômica que simula diferentes alternativas em relação ao potencial custo evitado por ocasião da substituição entre as apresentações IVIg para SClg (Beauté *et al.*, 2010; Chapel *et al.*, 2000; Drummond *et al.*, 2005; Gardulf *et al.*, 1995). Para que essa análise seja possível, devem-se considerar eficácia e segurança similares entre IVIg e IVIg (Beauté *et al.*, 2010; Chapel *et al.*, 2000; Gardulf *et al.*, 1995; Shabaninejad *et al.*, 2017), portanto passível de troca médica em diversas situações clínicas (Hadden & Marreno, 2015; Shabaninejad *et al.*, 2016). As diferentes apresentações das imunoglobulinas foram escolhidas para este estudo devido à grande variabilidade em seus preços.

Características do banco de dados, da busca, da extração e da população do estudo

A população-alvo do presente estudo foi composta por pacientes que efetivamente fizeram uso das diferentes marcas de IVIg (Endobulin® Kiovig®, Flebogamma® e Sandoglobulina® Privigen®) no período de 1º de outubro de 2018 a 30 de setembro de 2019, na rede prestadora de uma única operadora de plano de saúde, independentemente da indicação médica. Projetou-se a possível permuta entre o medicamento IVIg e SClg. Foram considerados como critérios de exclusão o não pagamento por critérios de auditoria e doses acima de 60.000 mg por liberação, o que corresponde a um volume excessivo para infusão mensal de apresentações SClg (Endobulin® Kiovig® 100 mg/mL: 600 mL, Gammanorm® 165 mg/mL: 363 mL, Hizentra® 200 mg/mL: 300 mL e Hyqvia® 100 mg/mL: 600 mL).

A população foi identificada por meio do sistema informatizado exclusivo da operadora, sendo definidos como obje-

tos de estudo somente dados econômicos e administrativos. Essa ferramenta de *Business Intelligence* (BI) permite a coleta de dados, organização, análise e monitoramento para a tomada de decisões assertivas, sendo a base para a identificação de oportunidades de investimentos, bem como para o controle do custo assistencial e sinistralidade da operadora de saúde.

Os dados importados da base informatizada foram organizados e armazenados em planilhas por meio do *software* Microsoft Excel®, versão 2010. Os pacientes elegíveis ao estudo foram classificados conforme distribuição etária, sendo as faixas estipuladas pela raiz quadrada do número total da população e adequadas conforme o tamanho.

Perspectiva da análise

As análises foram realizadas na perspectiva da operadora de saúde suplementar, o que se aplica a todas as operadoras do país e podem ser adaptadas à perspectiva da saúde pública.

Análise de custo-minimização

Calcularam-se as despesas totais, somando-se os custos diretos com as apresentações das drogas, utilizando-se os preços-fábricas obtidos na lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) atualizada em 22 de janeiro de 2019 (Anvisa, 2019), acrescidos dos impostos regionais, que somam 18%, além de taxa de infusão de medicamentos mediana praticada na saúde suplementar. Essas taxas de infusão foram referenciadas do estudo de Kashiura *et al.* (2018), que apresenta medianas de: taxa para infusão intravenosa no valor de R\$ 103,50 e subcutânea no valor de R\$ 9,00. Para fins de anualização dos custos totais, foram utilizadas as frequências habitualmente aplicadas anualmente, ou seja: 13 aplicações para todas as IVIg; 52 aplicações para Endobulin® Kiovig® e Gammanorm®; 26 aplicações para Hizentra® e 13 para Hyqvia®. Ressalta-se que, para pacientes com até 11 anos de idade, o cenário para o Hyqvia® não foi aplicado por não haver essa indicação desse produto, portanto considerou-se a permanência do uso das IVIg.

Resultados

O relatório inicialmente gerado pelo sistema apresentou dados de mundo real, contabilizando 179 pacientes e totalizando 1.403 liberações de IVIg no período avaliado. Dessas liberações, 228 foram excluídas devido aos critérios de exclusão estipulados. Houve 208 liberações excluídas devido ao fato de o paciente receber mais de 60.000 mg por autorização (todos os casos para pacientes com idade ≥ 12 anos). Além disso, excluíram-se mais 20 pacientes, por não pagamento em razão de critérios de auditoria. Foram três casos de pacientes com idade entre 0 e 11 anos e mais 17 casos com idade ≥ 12 anos. Por fim, 1.175 liberações foram incluídas no estudo, totalizando um número populacional de 133 pacientes.

Dos 133 indivíduos incluídos, 74 eram do sexo feminino (55,6%) e 59, do sexo masculino. Em relação à distribuição etária da população, foram estipuladas oito faixas: 0 a 11, 12 a 23, 24 a 35, 36 a 47, 48 a 59, 60 a 71, 72 a 83 e 84 a 95 anos, as quais apresentaram, respectivamente: 11, 8, 15, 22, 20, 20, 28 e 9 pacientes (Figura 1). A idade média e o desvio-padrão foram de 51,56 ± 24,02 anos, com variação entre 0 e 87 anos de idade.

A análise identificou 1.175 liberações de IVIg elegíveis à intercambialidade das drogas, totalizando 34.797.500 mg de IVIg (13.377.500 mg de Endobulin Kiovig®, 19.135.000 mg de Flebogamma® e 2.285.000 mg de Sandoglobulina®), utilizadas por 10 diferentes especialidades (Tabela 1). As análises de custos realizadas para a totalidade da população para as eventuais substituições de IVIg para SCIG encontram-se representadas na Tabela 2.

A comparação do consumo anual das IVIg entre as especialidades, assim como os custos evitados totais dos cenários projetados para IVIg e SCIG, mostrou-se expressivamente maior na Oncologia [consumo anual de 13.875.000 mg (39,9%) e custo total R\$ 5.016.504,50 (40,4%)], Hematologia/Hemoterapia [consumo anual de 9.830.000 mg (28,2%) e custo total R\$ 3.500.024,00 (28,2%)], em uma proporção aproximada de 14 e 10 vezes o consumo e custos totais da especialidade Alergia e Imunoterapia, que apresentou um consumo anual de 1.110.000 mg (3,2%) e custo total R\$ 386.394,00 (3,1%) (Tabela 3).

O custo de tratamento de cada tecnologia foi composto pelo custo para aquisição das IVIg (Endobulin® Kiovig®: R\$ 0,344/mg, Flebogamma®: R\$ 0,360/mg e Sandoglobulina®: R\$ 0,300) e SCIG (Endobulin® Kiovig®: R\$ 0,344/mg, Gammanorm®: R\$ 0,249/mg, Hizentra®: R\$ 0,298/mg e Hyqvia®: R\$ 0,319/mg) obtidos na lista da CMED 2019 (Anvisa, 2019), acrescido do custo das taxas de infusão (Tabela 2).

Os resultados mostram que existe uma diferença importante entre os custos diretos das IVIg vs. SCIG para o Flebogamma® vs. (Endobulin® Kiovig®: -R\$ 0,016/mg, Gammanorm®: -R\$ 0,111/mg, Hizentra®: -R\$ 0,062/mg e Hyqvia®: -R\$ 0,041/

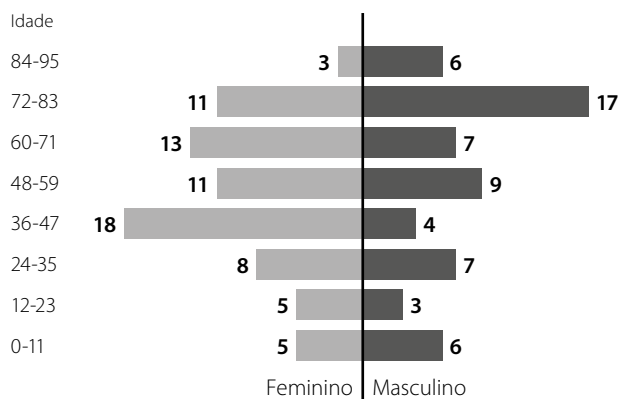


Figura 1. Distribuição de sexo e faixa etária dos pacientes incluídos no estudo.

Tabela 1. Distribuição das liberações por faixa etária e especialidade médica, para o período de 12 meses

Especialidade/Idade	≥12 anos		0-11 anos		Geral	
	Liberações (N)	%	Liberações (N)	%	Liberações (N)	%
Alergia e imunologia	44	3,87%	-	-	44	3,74%
Ginecologia e obstetrícia	4	0,35%	-	-	4	0,34%
Hematologia e hemoterapia	344	30,28%	-	-	344	29,28%
Clínica geral	140	12,32%	-	-	140	11,91%
Nefrologia	19	1,67%	-	-	19	1,62%
Neurologia	57	5,02%	-	-	57	4,85%
Oncologia clínica	375	33,01%	-	-	375	31,91%
Pediatria	54	4,75%	39	100%	93	7,91%
Pneumologia	11	0,97%	-	-	11	0,94%
Reumatologia	88	7,75%	-	-	88	7,49%
Total	1.136		39		1.175	

Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

Tabela 2. Custos diretos projetados para os tratamentos de IVlg e SClg, para 12 meses

0-11 anos		IVlg		Endobulin® Kiovig®		Gammanorm®		Hizentra®		Hyqvia®	
DE/PARA	Qtde IVlg utilizada (mg)	Preço (R\$/mg)	Custo (R\$)	Preço/mg (R\$)	Custo (R\$)	Preço/mg (R\$)	Custo (R\$)	Preço/mg	Custo (R\$)	Preço/mg	Custo (R\$)
Endobulin® Kiovig®	162.500	0,344	55.900,00	0,344	55.900,00	0,249	40.462,50	0,298	48.425,00	NA	NA
Flebogamma®	55.000	0,360	19.800,00	0,344	18.920,00	0,249	13.695,00	0,298	16.390,00	NA	NA
Sandoglobulina®	225.000	0,300	67.500,00	0,344	77.400,00	0,249	56.025,00	0,298	67.050,00	NA	NA
SUBTOTAL	442.500		143.200,00		152.220,00		110.182,50		131.865,00		NA
≥12 anos		IVlg		Endobulin® Kiovig®		Gammanorm®		Hizentra®		Hyqvia®	
DE/PARA	Qtde IVlg utilizada (mg)	Preço (R\$/mg)	Custo (R\$)	Preço/mg (R\$)	Custo (R\$)	Preço/mg (R\$)	Custo (R\$)	Preço/mg	Custo (R\$)	Preço/mg	Custo (R\$)
Endobulin® Kiovig®	13.215.000	0,344	4.545.960,00	0,344	4.545.960,00	0,249	3.290.535,00	0,298	3.938.070,00	0,319	4.215.585,00
Flebogamma®	19.080.000	0,360	6.868.800,00	0,344	6.563.520,00	0,249	4.750.920,00	0,298	5.685.840,00	0,319	6.086.520,00
Sandoglobulina®	2.060.000	0,300	618.000,00	0,344	708.640,00	0,249	512.940,00	0,298	613.880,00	0,319	657.140,00
Subtotal	34.355.000		12.032.760,00		11.818.120,00		8.554.395,00		10.237.790,00		10.959.245,00
TOTAL	34.797.500		12.175.960,00		11.970.320,00		8.664.577,50		10.369.655,00		10.959.245,00
IMPACTO NO CUSTO DIRETO			-		-1,68%		-29,8%		-14,83%		-9,99%

Fonte: Elaborada pelos autores (2020). Observação: Pacientes com Hyqvia® com idade de 0 a 11, mantêm o custo IVlg, pois não podem trocar para Hyqvia (indicação na bula para idade ≥12 anos). Legenda – mg: miligramas.

mg) e também para o Endobulin® Kiovig® (EV) vs. [Endobulin® Kiovig® (SC) R\$ 0,000/mg, Gammanorm®: -R\$ 0,095/mg, Hizentra®: -R\$ 0,046/mg e Hyqvia®: -R\$ 0,025/mg] e para a Sandoglobulina® Privigen® vs. (Endobulin® Kiovig®: +R\$ 0,044/mg, Gammanorm®: -R\$ 0,051/mg, Hizentra®: -R\$ 0,002/mg e Hyqvia®: +R\$ 0,019/mg). A redução do custo direto após a substituição das IVlg pelas SClg foi de -R\$ 316.240,00 (-2,57%) no cenário com Endobulin® Kiovig®, -R\$ 3.622.002,50 (-29,48%) no cenário do Gammanorm®, -R\$ 1.916.925,00 (-15,60%) no cenário do Hizentra® e -R\$ 1.181.935,00 (-9,62%) no cenário do Hyqvia®.

Além disso, os custos inerentes às taxas de infusão são menores para a aplicação subcutânea (R\$ 9,00) em relação à

intravenosa (R\$ 103,50), ou seja, uma diferença de -R\$ 94,50, portanto representam um impacto econômico nos custos indiretos do tratamento na ordem de -R\$ 79.312,50 no cenário do Endobulin® Kiovig®, -R\$ 79.312,50 no cenário do Gammanorm®, -R\$ 100.462,50 no cenário do Hizentra® e -R\$ 107.352,00 no cenário do Hyqvia®.

Assim, observa-se vantagem econômica relevante na comparação do custo total (direto e indireto) de tratamento entre as tecnologias IVlg e SClg avaliadas, podendo chegar a uma minimização de até 29,83% a favor das SClg, sendo: -R\$ 37.012,50 (-0,30%) no cenário do Endobulin® Kiovig®, -R\$ 3.701.315,00 (-29,83%) no cenário do Gammanorm®, -R\$ 2.017.387,50

Tabela 3. Custos totais projetados para os cenários de tratamentos de IVIg e SClg, estratificados por especialidade médica, para o período anual

Especialidade	Consumo (MG)	IVIg	Gammnorm®	Hizentra®	Hyqvia®	Endobulin® Kiovig®
Alergia e Imunologia	1.110.000	R\$ 386.394,00	R\$ 277.974,00	R\$ 331.572,00	R\$ 354.486,00	R\$ 383.424,00
Clínica Geral	4.110.000	R\$ 1.451.971,50	R\$ 1.029.474,00	R\$ 1.227.822,00	R\$ 1.312.611,00	R\$ 1.419.924,00
Ginecologia e Obstetrícia	20.000	R\$ 6.983,50	R\$ 5.016,00	R\$ 5.978,00	R\$ 6.389,00	R\$ 6.916,00
Hematologia e Hemoterapia	9.830.000	R\$ 3.500.024,00	R\$ 2.460.054,00	R\$ 2.935.532,00	R\$ 3.138.866,00	R\$ 3.393.904,00
Nefrologia	570.000	R\$ 198.046,50	R\$ 142.614,00	R\$ 170.202,00	R\$ 182.001,00	R\$ 196.764,00
Neurologia	920.000	R\$ 320.413,00	R\$ 230.448,00	R\$ 274.884,00	R\$ 293.822,00	R\$ 317.848,00
Oncologia Clínica	13.875.000	R\$ 5.016.504,50	R\$ 3.468.087,00	R\$ 4.141.356,00	R\$ 4.429.428,00	R\$ 4.786.212,00
Pediatria	1.882.500	R\$ 652.889,00	R\$ 472.126,50	R\$ 562.677,00	R\$ 609.291,50	R\$ 650.964,00
Pneumologia	440.000	R\$ 159.538,50	R\$ 109.956,00	R\$ 131.318,00	R\$ 140.459,00	R\$ 151.756,00
Reumatologia	2.040.000	R\$ 715.428,00	R\$ 511.128,00	R\$ 609.504,00	R\$ 651.552,00	R\$ 704.928,00
Total	34.797.500	R\$ 12.408.192,50	R\$ 8.706.877,50	R\$ 10.390.845,00	R\$ 11.118.905,50	R\$ 12.012.640,00

Fonte: Elaborada pelos autores (2020).

(-16,26%) no cenário do Hizentra® e -R\$ 1.289.287,00 (-10,39%) no cenário do Hyqvia®.

Quando realizada a simulação, o custo com imunoglobulinas, no cenário das IVIg: R\$ 12.408.192,50 e média de R\$ 93.294,68 (\pm R\$ 76.590,32) por paciente, projetado para as SClg, passam a ser de R\$ 12.012.640,00 no cenário Endobulin® Kiovig®, com média de R\$ 90.320,60 (\pm R\$ 73.108,34) por paciente; R\$ 8.706.877,50 no cenário Gammanorm®, com média de R\$ 65.465,24 (\pm R\$ 52.969,78) por paciente; R\$ 10.390.805,00 no cenário Hizentra®, com média de R\$ 78.126,35 (\pm R\$ 63.264,28) por paciente; R\$ 11.118.905,50 no cenário Hyqvia®, com média de R\$ 83.600,79 (\pm R\$ 67.601,56) por paciente (Tabela 4).

Discussão

Este é o primeiro estudo de custo-minimização da troca de IVIg para SClg na saúde suplementar brasileira, que tem sua relevância ressaltada pela escassez de recursos econômicos no setor e o elevado patamar de inflação constatado no mercado de saúde (Garcia *et al.*, 2013).

Importante colocar em um estudo de custo-minimização os principais fatores determinantes na precificação dos produtos em análise. O primeiro ponto a ser apontado é o papel dos ór-

gãos reguladores oficiais. A CMED foi criada em 2003 por meio da Lei nº 10.742 /2003, que extinguiu o órgão regulatório antecessor, denominado Câmara de Medicamentos (CAMED) (Brasil. Presidência da República, 2011). A CMED tem como atribuições a) autorizar preços de entrada para medicamentos novos no mercado brasileiro e b) acompanhar o mercado e autorizar reajustes de preços para medicamentos já comercializados (Brasil. Presidência da República, 2011). Além desse ponto, existem variações nas tributações regionais, questões estratégicas das empresas produtoras e distribuidoras, além de negociações e interesses individuais de cada operadora de saúde.

A questão da redução de custos em saúde aumenta sua importância perante as estimativas de expectativa de vida da população. Entre 1940 e 2015, a expectativa de vida ao nascer no Brasil aumentou cerca de 30 anos: de 45,5 anos em 1940, para 75,5 anos em 2015. Na última pesquisa (2018), essa expectativa passou para 76,3 anos (IBGE, 2019). Projeções do IBGE estimam que essa expectativa alcance os 80 anos em 2042 e, em 2060, chegaria aos 81,2 anos, e nessa data os idosos representarão, aproximadamente, 33% de toda a população residente no país. Com o aumento da população idosa, os países serão obrigados a investir suas receitas de forma cada vez mais efetiva, a fim de proporcionar os cuidados de saúde necessá-

Tabela 4. Custos médios e totais individuais para as simulações entre os cenários das IVIg e das SClg, para o período anual

Parâmetro	IVIg	Gammnorm®	Hizentra®	Hyqvia®	Endobulin® Kiovig®
Média (\pm DP)/paciente	R\$ 93.294,68 (\pm R\$ 76.590,32)	R\$ 65.465,24 (\pm R\$ 52.969,78)	R\$ 78.126,35 (\pm R\$ 63.264,28)	R\$ 83.600,79 (\pm R\$ 67.601,56)	R\$ 90.320,60 (\pm R\$ 73.108,34)
Total	R\$ 12.408.192,50	R\$ 8.706.877,50	R\$ 10.390.805,00	R\$ 11.118.905,50	R\$ 12.012.640,00

Fonte: Elaborada pelos autores (2020). Legenda – DP: desvio-padrão; IVIg: imunoglobulinas intravenosas.

rios para toda a população. Desse modo, a redução de custos com imunoglobulinas constituem uma oportunidade de controle de custos, ao mesmo tempo em que a acessibilidade a esse tipo de terapêutica é assegurada (Puty & Gentil, 2017; Shabaninejad *et al.*, 2016).

Diante dos desafios iminentes e da necessidade de tratar um número cada vez maior de pessoas, vivendo por mais tempo, com múltiplas e complexas patologias, a expectativa é que os medicamentos biológicos saltem da participação atual, em torno de 20% do total de vendas do mercado farmacêutico global, para ocupar fatias crescentes na oferta de medicamentos. Também é inegável o crescimento sofrido por essa classe terapêutica: em 2010, as vendas mundiais de biológicos já se aproximavam dos 100 bilhões de dólares; em 2015, mais de 50% das novas obtenções de autorização de introdução no mercado foram de medicamentos biológicos; estima-se um aumento para mais de 70% em 2025 (Puty & Gentil, 2017).

Ainda hoje não existe número suficiente de estudos independentes acerca da economia potencial provinda da entrada das SClg no mercado farmacêutico brasileiro. De maneira geral, as informações disponíveis na Alemanha (Högy *et al.*, 2005), França (Beauté *et al.*, 2010), Itália (Lazzaro *et al.*, 2014), Japão (Igarashi *et al.*, 2014) e Suíça (Pollock & Meckley, 2018) apontam para uma diferença no custo global do tratamento entre IVIg e SClg de respectivamente: valor não encontrado; -5,97%; -2,67%; valor não encontrado; e -4,00%. Esses dados corroboram os encontrados no presente estudo, no qual se identificou uma redução nos custos, após permuta entre as drogas, de até 29,8%.

A introdução de SClg na listagem de medicamentos aprovados pelas autorizadas permitirá uma melhora da qualidade de vida dos pacientes (Hadden & Marreno, 2015; Igarashi *et al.*, 2014), além da economia de valores consideráveis, para o sistema de saúde privado, independentemente da sua inclusão no Rol. Apesar de não ser alvo deste estudo, provavelmente o sistema público de saúde também pode se beneficiar dos resultados obtidos.

Por se tratar de produtos avaliados e aprovados pelas mesmas autoridades científicas que anteriormente aprovaram as IVIg, a utilização de SClg representa a possibilidade de aquisição de medicamentos com um preço mais acessível para o tratamento de doenças potencialmente fatais ou incapacitantes (Ebbbers *et al.*, 2012). Em contrapartida, apesar de ser uma alternativa menos onerosa e terapêuticamente equivalente a IVIg, é perceptível que a classe médica ainda apresenta dúvidas acerca das SClg e continua relutante em prescrevê-las com base no argumento da contenção de custos (Puty & Gentil, 2017). Salienta-se que o custo dos medicamentos é um dos fatores que mais contribui para a não adesão ou interrupção das terapêuticas (Ebbbers *et al.*, 2012). Internacionalmente, percebem-se essas repercussões com maior expressão em países com baixos rendimentos.

O alto consumo e consequente alto custo na área de Oncologia Clínica e Hematologia/Hemoterapia (Tabela 3) traz uma reflexão sobre eventuais indicações dúbias do uso de IG nessas especialidades, o que levanta a necessidade de estudos com maiores níveis de evidência. As recomendações deveriam estar pautadas em estudos com níveis de recomendação mais elevados, como as revisões sistemáticas e metanálises de ensaios clínicos randomizados (nível de evidência I) ou de estudos de coorte (nível de evidência II). Esse fator já foi reforçado por uma revisão de literatura realizada pela *American Academy of Allergy, Asthma & Immunology* (Perez *et al.*, 2017), que sintetizou as várias indicações e suas respectivas probabilidades de real benefício ao paciente, bem como a categoria da evidência e a força da recomendação. Infelizmente, os dados foram oriundos, em sua grande parte, de estudos de menores níveis de evidências – III, IV e V –, os quais representam estudos de caso-controle e opinião de especialistas (CEBM, 2009).

Como limitações deste estudo, podemos destacar que não há garantia de que o período analisado seja representativo da realidade futura, por causa da obtenção transversal dos dados. Outro ponto a se destacar são os preços da CMED usados nos cálculos, os quais são os valores máximos de venda pelo fabricante e, assim, dependendo do desconto obtido em negociações, tanto das IVIg quanto das SClg, o resultado pode ser de impacto financeiro de minimização ou mesmo de adição. Além disso, vale ressaltar que os custos dependem de fatores locais e, portanto, podem dificultar a generalização para outros, no entanto, para evitar esse viés, os autores elaboraram um calculadora com análise de sensibilidade probabilística, na qual consideram variáveis como preço das IG, peso, posologia, taxas de aplicação, honorários, entre outros, gerando uma recomendação automática sobre quais trocas entre as IVIg e SClg (e vice-versa) são economicamente favoráveis para o cenário de cada instituição, o que viabiliza a análise personalizada para cada realidade da saúde suplementar brasileira; avaliações sobre segurança com dados de mundo real também fugiram do escopo deste estudo.

Embora ainda haja relutância para a prescrição das imunoglobulinas subcutâneas, estas possuem segurança e eficácia clínica consolidadas e estabelecidas. Assim, apresentam-se como uma alternativa terapêutica de menor custo para o sistema de saúde, atendendo ao aumento de demanda gerado pelo crescimento na incidência de pacientes com doenças imunológicas crônicas.

Conclusões

A escolha de uma SClg para o tratamento de doenças crônicas, ao invés da IVIg, traz benefícios econômicos à instituição pagadora e potencialmente ao paciente quando facilita o acesso à terapia e aumenta a qualidade de vida.

Em conclusão, a análise de custo-minimização apresentada por este estudo aponta as SCIG como uma alternativa terapêutica mais econômica e sustentável em relação ao tratamento com IVIG no cenário de redução de custos para a saúde suplementar no Brasil.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Unimed Curitiba pelo apoio incondicional ao desenvolvimento de pesquisa e inovação.

Referências bibliográficas

- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
- Beauté J, Levy P, Millet V, Debré M, Dudoit Y, Le Mignot L, et al.; French PID study group CEREDIH. Economic evaluation of immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(2):240-5.
- Bonilla FA, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, Hsu JT, et al.; Joint Task Force on Practice Parameters, representing the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; the American College of Allergy, Asthma & Immunology; and the Joint Council of Allergy, Asthma & Immunology. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(5):1186-205.e1-78.
- Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL, et al. Primary immunodeficiency diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2013;33(1):1-7.
- Brasil. Presidência da República. Lei nº 12.527, de 18 de novembro de 2011. Regula o acesso a informações previsto no inciso XXXIII do art. 5º, no inciso II do § 3º do art. 37 e no § 2º do art. 216 da Constituição Federal; altera a Lei nº 8.112, de 11 de dezembro de 1990; revoga a Lei nº 11.111, de 5 de maio de 2005, e dispositivos da Lei nº 8.159, de 8 de janeiro de 1991; e dá outras providências.
- CEBM – Centre for Evidence-Based Medicine. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence (March 2009). Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>. Accessed on: Jan 8, 2020.
- Chapel HM, Spickett GP, Ericson D, Engl W, Eibl MM, Bjorkander J. The comparison of the efficacy and safety of intravenous versus subcutaneous immunoglobulin replacement therapy. *J Clin Immunol*. 2000;20(2):94-100.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- Ebberts HC, Pieters T, Leufkens HG, Schellekens H. Effective pharmaceutical regulation needs alignment with doctors. *Drug Discov Today*. 2012;17(3-4):100-3.
- Garcia LP, Sant'Anna AC, de Magalhães LCG, de Freitas LRS, Aurea AP. Gastos das famílias brasileiras com medicamentos segundo a renda familiar: Análise da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2002-2003 e de 2008-2009. *Cad Saúde Pública*. 2013;29(8):1605-16.
- Gardulf A, Andersen V, Björkander J, Ericson D, Frøland SS, Gustafson R, et al. Subcutaneous immunoglobulin replacement in patients with primary antibody deficiencies: safety and costs. *Lancet*. 1995;345(8946):365-9.
- Hadden RDM, Marreno F. Switch from intravenous to subcutaneous immunoglobulin in CIDP and MMN: Improved tolerability and patient satisfaction. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(1):14-9.
- Högy B, Keinecke HO, Borte M. Pharmacoeconomic evaluation of immunoglobulin treatment in patients with antibody deficiencies from the perspective of the German statutory health insurance. *Eur J Health Econ*. 2005;6(1):24-9.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Em 2018, expectativa de vida era de 76,3 anos. 2019. Available from: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/26104-em-2018-expectativa-de-vida-era-de-76-3-anos>.
- Igarashi A, Kanegane H, Kobayashi M, Miyawaki T, Tsutani K. Cost-minimization analysis of IgPro20, a subcutaneous immunoglobulin, in Japanese patients with primary immunodeficiency. *Clin Ther*. 2014;36(11):1616-24.
- International Union of Immunological Societies Expert Committee on Primary Immunodeficiencies, Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, et al. Primary immunodeficiencies: 2009 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1161-78.
- Kashiura D, Souza P, Santos H, Nardi EP, Sá AB, Santos BR, et al. Modelo de impacto orçamentário do rituximabe subcutâneo comparado ao intravenoso no tratamento do linfoma não Hodgkin difuso de grandes células B, CD-20 positivo, no sistema de saúde suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(3):255-61.
- Lazzaro C, Lopiano L, Cocito D. Subcutaneous vs intravenous administration of immunoglobulin in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: An Italian cost-minimization analysis. *Neurol Sci*. 2014;35(7):1023-34.
- Perez EE, Orange JS, Bonilla F, Chinen J, Chinn IK, Dorsey M, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: A review of evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3S):S1-46.
- Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696-726.
- Pollock RF, Meckley LM. An evaluation of the budget impact of a new 20% subcutaneous immunoglobulin (Ig20Gly) for the management of primary immunodeficiency diseases in Switzerland. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:223-9.
- Puty CACB, Gentil DL, orgs. A Previdência Social em 2060: as inconsistências do modelo de projeção atuarial do governo brasileiro. Brasília: ANFIP; 2017. Disponível em: <https://www.dieese.org.br/evento/2017/aPrevidenciaSocialEm2016.pdf>.
- Shabanejad H, Asgharzadeh A, Rezaei N, Rezapour A. A Comparative Study of Intravenous Immunoglobulin and Subcutaneous Immunoglobulin in Adult Patients with Primary Immunodeficiency Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2016;12(5):595-602.
- Shabanejad H, Asgharzadeh A, Rezapour A, Rezaei N. Cost-effectiveness analysis of subcutaneous immunoglobulin replacement therapy in Iranian patients with primary immunodeficiencies. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31:94.

Custo-efetividade e impacto orçamentário da introdução do cabozantinibe no tratamento de carcinoma de células renais avançado no sistema de saúde suplementar no Brasil

Cost-effectiveness and budgetary impact of introducing cabozantinib in the treatment of advanced renal cell carcinoma in the supplementary health system in Brazil

Peter Richard Serafini¹, Bernardo Salustio Pires², Teresa Lemmer², Ana Paula Bueno², André Nebel de Mello¹, Stephen Doral Stefani³

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p39-55

Palavras-chave:

análise econômica, impacto orçamentário, cabozantinibe, sistema de saúde suplementar, carcinoma de células renais

Keywords:

economic analysis, budgetary impact, cabozantinib, supplementary health system, renal cell carcinoma

RESUMO

Objetivo: Este trabalho teve por objetivo determinar o custo-efetividade e o impacto orçamentário do cabozantinibe para o sistema de saúde suplementar no Brasil, no tratamento de carcinoma de células renais (RCC) avançado ou metastático, após falha de tratamento com inibidor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), quando comparado ao atual tratamento aprovado: nivolumabe. **Métodos:** Foram utilizados custos referentes ao uso de recursos, tratamento médico, eventos adversos e qualidade de vida, calculados por estado de saúde. Foi considerado o tempo horizonte de 20 anos para análise de custo-efetividade e 5 anos para impacto orçamentário, e foi realizado um cenário alternativo comparando o cabozantinibe ao nivolumabe e axitinibe. **Resultados:** O cabozantinibe apresentou eficácia superior quando comparado ao nivolumabe e ao axitinibe e representa uma redução de custos comparado ao nivolumabe. Em relação aos eventos adversos, o cabozantinibe apresenta redução dos gastos quando comparado ao nivolumabe. **Conclusão:** Esses resultados mostram um potencial de economia ao sistema de saúde suplementar com a adoção do cabozantinibe no tratamento para RCC avançado ou metastático em segunda linha no Brasil.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to determine the cost-effectiveness and budgetary impact of cabozantinib for the supplementary health system in Brazil, in the treatment of advanced or metastatic renal cell carcinoma (RCC) after treatment failure with vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitor, when compared current approved treatment: nivolumab. **Methods:** Costs related to the use of resources, medical treatment, adverse events and quality of life were used, calculated by health status. The horizon time of 20 years was considered for cost-effectiveness analysis and 5 years for budgetary impact, and an alternative scenario was carried out comparing cabozantinib to nivolumab and axitinib. **Results:** Cabozantinib showed superior efficacy when compared to nivolumab and axitinib and represents a cost reduction compared to nivolumab. In relation to adverse events, cabozantinib shows a reduction in costs when compared to nivolumab. **Conclusion:** These results show a potential savings for the supplementary health system with the adoption of cabozantinib in the treatment for advanced or metastatic second-line RCC in Brazil

Recebido em: 04/03/2020. Aprovado para publicação em: 06/04/2020.

1. Ipsen Brasil, São Paulo, SP, Brasil.
2. Kantar – Health Division, São Paulo, SP, Brasil.
3. Grupo Oncoclínicas, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Este estudo teve suporte financeiro da Beaufour Ipsen Brasil Ltda. para a sua realização.

Conflito de interesses: Peter Serafini é funcionário da Beaufour Ipsen Brasil Ltda. Os demais autores declaram não haver conflito de interesses.

Autor correspondente: Peter Serafini. Av. Engenheiro Luiz Carlos Berrini, 1.297, Conj. 61, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04571-010. Telefone: +55 (11) 3543-9020. E-mail: peter.serafini@ipsen.com

Introdução

O carcinoma de células renais (RCC) é o tumor sólido renal mais frequente e corresponde a 90% a 95% dos tumores renais primários malignos, representa de 2% a 3% de todos os cânceres e possui a mais elevada taxa de mortalidade entre os tumores urológicos (Siegel *et al.*, 2018; Powles *et al.*, 2018; Capitanio *et al.*, 2019; IARC, 2018). O RCC responde mal aos tratamentos oncológicos convencionais com quimioterapia e radioterapia. A nefrectomia radical é o padrão terapêutico curativo para tumores limitados ao rim no diagnóstico (45% dos pacientes). Em RCC de pequenas dimensões, a nefrectomia parcial pode ser uma opção. Além disso, 25% dos pacientes já apresentam metástases no diagnóstico, sendo indicado o tratamento sistêmico com imunoterapia ou uso de drogas inibidoras da angiogênese (Powles *et al.*, 2018; Bex *et al.*, 2015; Hoff, 2013).

Cânceres metastáticos de rim respondem pouco aos tratamentos quimioterápicos e à radioterapia. Isso se deve principalmente às características moleculares desses tumores. Trabalhos do Instituto Nacional do Câncer (NCI) norte-americano demonstraram a relação entre o carcinoma de células claras e mutações do gene de Von Hippel-Lindau (VHL). A função alterada do gene VHL resulta na expressão elevada de um fator induzido pela hipóxia (HIF), o qual, por sua vez, leva à síntese aumentada de fatores pró-angiogênicos, como o fator de crescimento associado ao endotélio vascular (VEGF), importante para o crescimento e progressão tumorais (Zhou *et al.*, 2016). Por esse motivo, o tratamento com inibidores de angiogênese é essencial nesse tipo de câncer. O sunitinibe e o sorafenibe são atualmente utilizados como primeira linha (1L) de tratamento; ambos inibem diretamente os receptores VEGFR e PDGFR, bloqueando as ações dessas moléculas sobre eles, e possuem taxas de resposta objetiva > 25% (Hsieh *et al.*, 2017).

Infelizmente o efeito da inibição da angiogênese não é duradouro, pois esses tumores desenvolvem resistência aos medicamentos com o passar do tempo, e as duas principais vias de escape são por meio de alterações nas vias do AXL, do MET e do m-TOR, que levam o câncer a novamente se desenvolver sem depender da via do VEGF (Vaishampayan, 2013).

Atualmente, o cabozantinibe é indicado para tratamentos em 1L e segunda linha (2L) do RCC avançado ou metastático nos Estados Unidos, Canadá e Europa (Abdelaziz & Vaishampayan, 2017; FDA, 2020; (Cabozantinib, 2019) Government of Canada, 2018). No Brasil, o cabozantinibe possui aprovação para o tratamento de RCC avançado em adultos não tratados previamente com risco intermediário ou alto e em adultos após tratamento prévio com inibidor VEGF (Anvisa, 2018).

O estudo da fase II da Alliance A031203 CABOSUN comparou o cabozantinibe e o sunitinibe em 1L em 157 pacientes com RCC de risco intermediário e alto previamente não tratados. Os doentes receberam cabozantinibe ou sunitinibe diariamente (quatro semanas de tratamento seguidas de duas

semanas sem tratamento) até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Houve melhor desempenho do cabozantinibe para a taxa de resposta e a sobrevida livre de progressão [*progression free survival (PFS)*], mas não para a sobrevivência global (Choueiri *et al.*, 2015). Comparado com o sunitinibe, o tratamento com cabozantinibe aumentou significativamente a mediana da PFS (8,2 *versus* 5,6 meses) e foi associado com uma redução de 34% na taxa de progressão ou morte [*hazard ratio (HR)* ajustada: 0,66; intervalo de confiança (IC) de 95%: 0,46-0,95; $p = 0,012$). A taxa de resposta objetiva foi de 46% (IC de 95%: 34-57) para o cabozantinibe *versus* 18% (IC de 95%: 10-28) para o sunitinibe. Todos os eventos adversos [*adverse events (AEs)*] de grau 3 ou 4 de causalidade foram semelhantes entre o cabozantinibe e o sunitinibe. Devido às limitações das análises estatísticas nesse estudo, as evidências são inferiores às escolhas existentes (Ljungberg *et al.*, 2015).

O cabozantinibe foi investigado num estudo de fase I em doentes resistentes aos inibidores do VEGFR e da proteína-alvo da rapamicina (mTOR), demonstrando respostas objetivas e controle da doença (Choueiri *et al.*, 2015). Com base nesses resultados, um ensaio randomizado de fase III investigou o cabozantinibe *vs.* everolimo em doentes com RCC de células claras que falharam com uma ou mais terapias-alvo do VEGF (METEOR) (Choueiri *et al.*, 2015). O cabozantinibe melhorou a sobrevida livre de doença em comparação com everolimo na doença refratária ao tratamento com VEGF em 42% (HR: 0,58, IC de 95%: 0,45-0,75) (Choueiri *et al.*, 2015). A mediana da PFS para cabozantinibe foi de 7,4 meses (IC de 95%: 5,6-9,1) *vs.* 3,8 meses (IC de 95%: 3,7-5,4) para everolimo ($p < 0,0001$). O estudo recrutou 658 pacientes, embora a PFS tenha sido avaliada nos primeiros 375 pacientes. A mediana da sobrevida global [*overall survival (OS)*] foi de 21,4 meses (IC de 95%: 18,7 para não ser estimável) com cabozantinibe e de 16,5 meses (IC de 95%: 14,7-18,8) com everolimo em RCC resistente ao VEGF ($p = 0,0003$). A HR para óbito foi de 0,66 (IC de 95%: 0,53-0,83; $p = 0,0003$) (Choueiri *et al.*, 2015). AEs de grau 3 ou 4 foram relatados em 74% com cabozantinibe e 65% com everolimo. Os AEs foram gerenciados com reduções de doses, que ocorreram em 60% dos pacientes que receberam cabozantinibe. A descontinuação devido à toxicidade não foi significativamente diferente para as duas drogas. O estudo incluiu 16% dos pacientes com risco de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de alto risco (Ljungberg *et al.*, 2015).

Diversos estudos publicados realizaram análises econômicas para o cabozantinibe em outros países e sistemas de saúde (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018), no entanto somente um estudo econômico comparando cabozantinibe *vs.* nivolumabe foi publicado (Serafini, 2019). Assim, este estudo propõe avaliar a relação de custo-efetividade do cabozantinibe, comparando duas opções de tratamento atualmente disponíveis no sistema de saúde suplementar no Brasil para tratamento de RCC

metastático em 2L. Além disso, o estudo pretende avaliar o impacto econômico da incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar para essa indicação.

Métodos

Revisão sistemática de literatura

Foi desenvolvida uma revisão sistemática de literatura (RSL) para analisar a eficácia e a segurança do cabozantinibe. Para definir a pergunta, foi utilizada a estratégia PICOS (do inglês Pergunta, Intervenção, Comparador, Desfecho e Tipo de estudo; Tabela 1).

Tabela 1. Tabela PICOS para revisão sistemática da literatura sobre eficácia e segurança do cabozantinibe

P (paciente)	Pacientes adultos diagnosticados com RCC avançado ou metastático (com ou sem outras comorbidades), independentemente da idade, sexo e etnia, e que tenham feito uso prévio de inibidor VEGFR
I (intervenção)	Cabozantinibe (qualquer dose ou regime de tratamento)
C (comparador)	Qualquer outro comparador ativo em qualquer dose ou regime de tratamento, ou estudos contra placebo/sem tratamento ou sem comparador (braço único – <i>single arm</i>)
O (desfechos)	Desfechos relacionados à eficácia do tratamento (por exemplo: taxa de resposta, taxa de controle da doença, sobrevida global, sobrevida livre de progressão ou outros reportados) Desfechos relacionados à segurança e à tolerabilidade (por exemplo: reporte de qualquer tipo de evento adverso e descontinuações de tratamento)
S (tipo de estudo)	Ensaios clínicos (fase II ou III) Revisões sistemáticas (com ou sem metanálise)

A busca incluiu estudos publicados até o dia 25/09/2018 nas seguintes bases de dados: *United States National Library of Medicine* (MEDLINE), *National Institutes of Health Medical Database*, por meio da interface PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL, <http://www.cochranelibrary.com/>) e LILACS (<http://www.lilacs.bvsalud.org>). Adicionalmente, foram também realizadas buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos e literatura cinza (<http://www.clinicaltrials.gov>).

A busca incluiu ensaios clínicos de fases II ou III, RSL (com ou sem metanálise), estudos que avaliassem o cabozantinibe contra qualquer comparador ativo ou placebo/sem tratamento ou estudos sem comparador em pacientes com RCC que utilizaram previamente inibidor VEGF, estudos que reportassem resultados de eficácia ou segurança do cabozantinibe, publicações completas em inglês ou português. Foram excluídos estudos que não contemplassem os critérios de inclusão (*e.g.*, estudos *in vitro*, estudos *in vivo* com animais, ensaios clínicos de fase I, ensaios prospectivos intervencionais não randomizados, revisões narrativas, artigos de opinião), estudos para outras indicações que não o RCC, estudo com uso de cabozantinibe em 1L, resumos ou pôsteres publicados em eventos científicos, estudos publicados em outros idiomas que não inglês ou português. A Tabela 2 apresenta a estratégia de busca utilizada.

Análise de custo-efetividade

O desenvolvimento da presente análise econômica foi realizado em Microsoft Excel, seguindo a Diretriz para Elaboração de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias (Diretriz de Avaliação Econômica) do Ministério da Saúde no Brasil, considerando a perspectiva do sistema de saúde suplementar no

Tabela 2. Estratégias de busca utilizadas em cada base de dados

Base de dados	Estratégia de busca	N. resultados
MEDLINE (PubMed)	#1 (Cabozantinib[TIAB] OR "XL 184"[TIAB] OR "BMS 907351"[TIAB] OR cabozantinibe[Supplementary Concept]) #2 (((((((((((("renal cell carcinoma"[Title/Abstract]) OR RCC[Title/Abstract]) OR "Grawitz tumor"[Title/Abstract]) OR hypernephroma[Title/Abstract]) OR nephrocarcinoma[Title/Abstract]) OR "nephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "hypernephroid carcinoma"[Title/Abstract]) OR "Collecting Duct Carcinoma"[Title/Abstract]) OR "renal adenocarcinoma"[Title/Abstract]) OR ((renal[Title/Abstract] AND "cell cancer")[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND cancer)[Title/Abstract])) OR ((kidney[Title/Abstract] AND carcinoma)[Title/Abstract])) OR "Carcinoma, Renal Cell"[MeSH Terms]) #3 (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) OR "systematic review"[TIAB] OR "Review Literature as Topic"[MH] OR Review[Publication Type] OR "meta-analysis"[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB] OR "meta-analyzes"[TIAB] OR "Meta-Analysis as Topic"[MH] OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) #1 and #2 and #3	119
CENTRAL	(CabozantinibeOR "XL 184" OR "BMS 907351"):ti,ab,kw AND ("renal cell carcinoma" OR "Grawitz tumor" OR nephrocarcinoma OR "collecting duct carcinoma" OR "renal cell cancer" OR RCC OR "renal adenocarcinoma" OR hypernephroma):ti,ab,kw	69
Lilacs	(tw:(Cabozantinib) AND (tw:(renal OR kidney)))	148

país (Vianna *et al.*, 2009). A seguir, detalhamos os parâmetros utilizados no desenho da análise.

Comparador

Segundo a Diretriz Clínica do Sistema de Saúde Pública no Brasil (Ministério da Saúde, 2014), a quimioterapia para RCC deve ser realizada, preferencialmente, com antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) ou inibidores da via de sinalização mTOR (*mechanistic target of rapamycin*; everolimo ou tensiolimo). A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) recomenda o uso de nivolumabe, axitinibe e everolimo para o tratamento em 2L (SBOC, 2017). No entanto, considerando os medicamentos listados no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde do sistema de saúde suplementar de 2018, indicações de bula em 1L e 2L e as recomendações da SBOC, o nivolumabe é a opção disponível no sistema de saúde suplementar para o tratamento em 2L, sendo considerado a melhor opção de comparador para o cenário-base do presente estudo. No processo de atualização do Rol de Procedimentos para 2020, foi submetido também o axitinibe como opção para 2L (ANS, 2020). Assim, foi criado um cenário alternativo utilizando nivolumabe e axitinibe.

Tipo de análise selecionado

Os estudos clínicos e metanálises identificados na RSL mostraram que o cabozantinibe comparado ao nivolumabe, bem como comparado ao axitinibe, justifica análises econômicas de custo contra desfecho (custo-efetividade e custo-utilidade). Em uma metanálise (Amzal *et al.*, 2017), o cabozantinibe mostrou PFS [*progression free survival* (PFS)] significativamente mais longa quando comparado ao nivolumabe (HR: 0,58; IC de 95%: 0,45-0,74) e também quando comparado ao axitinibe (HR: 0,47; IC de 95%: 0,29-0,76).

Assim, para os comparadores, foi conduzida uma análise de custo-efetividade, utilizando os desfechos de PFS e OS como medidas de efetividade. Adicionalmente, realizou-se também uma análise de custo-utilidade, na qual se ajustaram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Essa abordagem é condizente com as análises econômicas já publicadas previamente para o cabozantinibe (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018) e avaliações de agências de Avaliação de Tecnologias de Saúde internacionais (NICE, 2017a; CADTH, 2017; PBAC, 2017; HAS, 2017).

Estrutura do modelo

De forma a simular o curso natural da doença, foi selecionado o modelo de Markov, conforme avaliações já realizadas nesta indicação por outras agências (CADTH, 2017; NICE, 2017a; PBAC, 2017; HAS, 2017). O modelo de Markov (Figura 1) considerou três estados de saúde: a) sem progressão, em tratamento em 2L; b) progressão após o tratamento; c) morte. Outros estudos

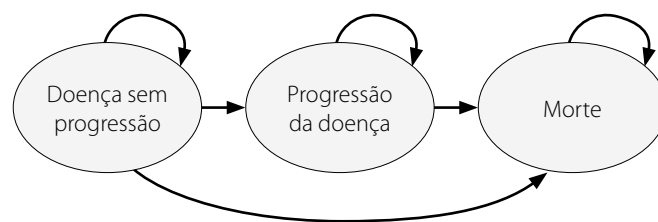


Figura 1. Estrutura do Modelo Markov.

identificados na literatura também utilizam esses três estados de saúde (Kim *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Meng *et al.*, 2018; Hart & Carlson, 2017).

A morte é um estado absorvente e a progressão dos pacientes no modelo é unidirecional, ou seja, assume-se que, após a progressão, os pacientes não regrediram do estado de doença para o estado de progressão sem a doença (NICE, 2017a). Esses estados de saúde são modelados ao longo do tempo a partir das curvas de PFS e OS obtidas a partir das alternativas estudadas. Extrapolação por percentual de mudança entre os pontos das curvas foi usada para estimar as taxas de transição entre os estados de saúde (ver Eficácia).

Por fim, foi considerada também a taxa de descontinuação dos tratamentos comparados após progressão, a partir dos quais os pacientes poderiam progredir para tratamento em terceira linha (3L) ou terapia de suporte. Para a integração dessa mudança de tratamento no modelo, a OS após progressão foi ponderada de acordo com a proporção de pacientes em cada opção de tratamento.

Horizonte temporal

Para simular adequadamente o curso natural do RCC avançado ou metastático e o provável impacto econômico do cabozantinibe, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos. Análises em RCC realizadas pelo NICE consideram um tempo horizonte de 10 anos, porém outras avaliações econômicas consideram até 30 anos (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018). Os ciclos considerados têm duração de uma semana, estando de acordo com outros modelos de RCC (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018). Devido à duração curta dos ciclos, não foi feita correção de meio ciclo (Elbasha & Chhatwal, 2016).

Taxa de desconto

Uma taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica. Os custos foram considerados na moeda local (R\$).

Eficácia

Resultados de PFS e OS do cabozantinibe foram obtidos a partir do ensaio clínico METEOR de fase III (Choueiri *et al.*, 2015),

conforme também realizado em outros estudos econômicos publicados (Meng *et al.*, 2018; Lister *et al.*, 2017a; Lister *et al.*, 2017b; Hart & Carlson, 2017; Kim *et al.*, 2018). Para os pacientes tratados com cabozantinibe, a probabilidade de transição entre estados e, conseqüentemente, o tempo gasto em cada um deles foram obtidos a partir das curvas de Kaplan-Meier mostrando PFS e OS dos dados do estudo METEOR de fase III (Choueiri *et al.*, 2015). A Figura 2 apresenta os pontos de eficácia de PFS e OS utilizados na análise para cabozantinibe.

Foi usada a extrapolação por percentual de mudança entre os pontos das curvas, a partir da qual foram estimadas as probabilidades de transição entre estados de saúde e probabilidade da população por estado de saúde por ciclo. Dada a ausência de estudos de comparação direta entre cabozantinibe e nivolumabe, foram usados os HRs obtidos de metanálises em rede que contemplavam estudos envolvendo os tratamentos em 2L com os comparadores (nivolumabe e axitinibe) (Amzal *et al.*, 2017). Os HRs foram extraídos desses estudos na conformação comparador *versus* cabozantinibe (Equação 1), de forma que as probabilidades de PFS e OS de cabozantinibe, quando ajustadas pelos HRs, gerassem dados de PFS e OS dos outros comparadores. As Tabelas 3 e 4 apresentam os valores de HRs reportados em metanálise de rede e utilizados no modelo, respectivamente.

Equação. Inversão de *hazard ratios* (HR):

$$HR_{\text{Cabozantinibe vs. Nivolumabe}} = \frac{1}{HR_{\text{Cabozantinibe vs. Nivolumabe}}}$$

Qualidade de vida – Utilidades

O tempo de vida para cada estado de saúde foi ajustado à QALY utilizando dados de utilidade (Tabela 5). Esses dados foram aplicados a cada estado de saúde. Os dados de utilidade aplicados ao estado de doença livre de progressão e estado de doença progredido foram obtidos a partir de estudos recentes sobre a relação custo-eficácia de dois inibidores de ti-

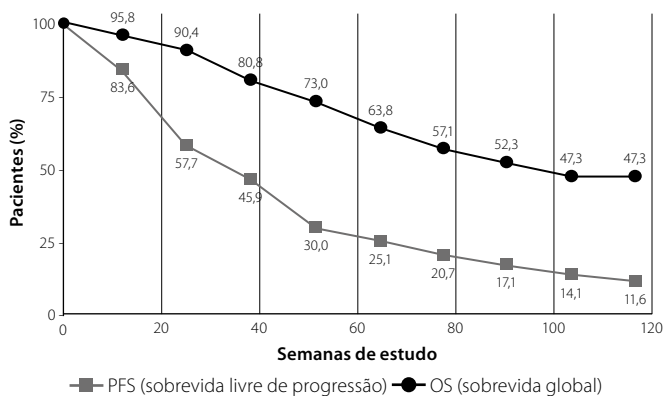


Figura 2. Curva de sobrevida livre de progressão do cabozantinibe.

Tabela 3. *Hazard ratios* reportados em metanálise de rede

Comparação indireta	HR PFS (IC de 95%)	HR OS (IC de 95%)	Fonte
Cabozantinibe vs. Nivolumabe	0,58 (0,45; 0,74)	0,90 (0,69; 1,19)	Amzal <i>et al.</i> , 2017
Cabozantinibe vs. Axitinibe	0,47 (0,29; 0,76)	0,51 (0,18; 1,48)	Amzal <i>et al.</i> , 2017

HR: *hazard ratio*; PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global; IC: intervalo de confiança

Tabela 4. *Hazard ratios* usados na análise econômica

Tratamento vs. cabozantinibe	HR PFS (IC de 95%)	HR OS (IC de 95%)	Fonte
Nivolumabe	1,73 (1,35; 2,21)	1,11 (0,84; 1,46)	Amzal <i>et al.</i> , 2017
Axitinibe	2,13 (1,32; 3,43)	1,96 (0,68; 5,70)	Amzal <i>et al.</i> , 2017

HR: *hazard ratio*; PFS: sobrevida livre de progressão; OS: sobrevida global; IC: intervalo de confiança.

Tabela 5. Tempo de vida ajustado à QALY por estado de saúde

	Utilidade	Referência
Sem progressão	0,78	Choueri <i>et al.</i> , 2016
Doença em progressão	0,73	

rosina quinase que usaram os mesmos estados de saúde do presente modelo (Amdahl *et al.*, 2016). Os decréscimos de utilidade específicos para cada AE foram aplicados aos valores de *Health Related Quality of Life* (HRQoL) da linha de base para cada estado, com uma ponderação aplicada de acordo com a frequência de cada AE (Choueiri *et al.*, 2016).

Eventos adversos

Para cada grupo comparador, foram incluídos os AEs a partir dos estudos clínicos. Assumiu-se que apenas AEs de graus 3 e 4 com frequência $\geq 1\%$ em um dos grupos de tratamento nivolumabe possuíam frequência e uso de recurso relevante clinicamente. Os dados sobre a frequência de cada AE dos pacientes tratados com cabozantinibe foram obtidos também a partir dos dados do estudo METEOR (Choueiri *et al.*, 2016).

Dada a ausência de dados de frequência de AEs nas metanálises incluídas, foram considerados estudos clínicos pivotais com dados de frequência de AEs. Para o nivolumabe, o estudo CheckMate 025 foi utilizado e os dados de frequência de AEs foram extraídos para análise (Motzer 2015a) (nivolumabe vs. everolimos). Para o axitinibe, o estudo AXIS foi utilizado e os dados de frequência de AEs foram extraídos para análise (Rini *et al.*, 2011). A Tabela 6 apresenta as probabilidades de AEs obtidos para cada comparador.

Tabela 6. Probabilidades de eventos adversos obtidos para cada comparador

	Cabozantinibe	Axitinibe	Nivolumabe
Estudo	METEOR	AXIS	CheckMate 025
Hipertensão	0,3%	0,3%	0,3%
Diarreia	2,1%	2,2%	1,5%
Fadiga	1,8%	1,1%	0,5%
Eritrodisestesia palmoplantar	0,0%	0,0%	2,5%
Perda de peso	0,0%	0,0%	0,0%
Proteinúria	0,0%	0,0%	0,0%
Anemia	1,8%	0,0%	1,7%
Hipomagnesemia	1,2%	0,0%	0,5%
Perda de apetite	0,6%	0,8%	0,5%
Estomatite	0,3%	0,0%	0,0%
Dispneia	1,8%	2,0%	1,5%
Aumento de aminotransferases	0,0%	0,0%	1,0%
Dor abdominal	3,0%	0,3%	1,0%
Dor nas costas	1,8%	0,8%	1,7%
Hipertrigliceridemia	0,0%	0,0%	5,2%
Pneumonite	0,0%	0,3%	2,0%
Hiperglicemia	0,0%	0,0%	1,0%

Microcusteio: uso de recursos

A estimativa de custos foi realizada de forma a aproximar ao máximo possível o custo do tratamento praticado no mundo real. De acordo com a Diretriz de Avaliação Econômica (Viana *et al.*, 2009), o microcusteio seguiu três etapas: a) identificação dos custos relevantes à avaliação; b) mensuração dos recursos usados; c) valoração dos recursos. Foram contemplados os custos diretos de tratamento, compreendendo todos os custos aplicáveis às operadoras de saúde suplementar. Os seguintes recursos foram considerados relevantes à avaliação: medicamentos (incluindo aquisição e custos de administração), procedimentos, exames, materiais, atos médicos e taxas aplicáveis. Onde os dados de uso de recursos não estavam disponíveis na literatura, o uso de recursos utilizados para o manejo da doença em cada estado da doença e recursos para administração de tratamento e para o tratamento de AEs foi estimado por um oncologista ativo praticante no sistema de saúde suplementar e uma enfermeira auditora especialista em sistema suplementar.

Os custos unitários com procedimentos e materiais foram obtidos a partir das tabelas de Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (AMB, 2016), com dados da SIMPRO, de outubro de 2018 (SIMPRO, 2018). Para o custo com medicamentos, foram utilizados preços máximos de tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com ICMS de 18%, consultados em abril de 2020 (Anvisa, 2020). Para medicamentos com várias apresentações disponíveis, foi considerada a média de preço da CMED.

Tratamento em 2L

Para todos os cálculos, a dose e a posologia foram obtidas a partir das bulas dos medicamentos. No caso específico do nivolumabe, a dose média de cada ciclo foi estimada considerando a massa corpórea média de um brasileiro adulto, obtida de fontes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010). A proporção de homens considerada foi a do estudo METEOR, sendo 77% de indivíduos do sexo masculino (Choucri *et al.*, 2016). Assim, o peso médio ponderado pela proporção de homens/mulheres foi de 71,31 kg. Para o cabozantinibe, não houve necessidade de ajuste de dose por peso, sendo padronizada a dose indicada em bula de 60 mg diariamente. A Tabela 7 apresenta a posologia e o preço por apresentação de todos os tratamentos utilizados na análise (Anvisa, 2019).

Tabela 7. Posologia e preço por apresentação

Medicamento	Posologia (mg)	Preço PF 18% por apresentação (R\$)
Cabozantinibe	20,0	15.862,13
	40,0	31.724,27
	60,0	33.772,00
Nivolumabe	40,0	3.363,38
	100,0	8.408,43
Axitinibe	1,0	11.701,60
	5,0	19.494,96
Tensirolimo	25,0	3.510,90

PF: preço de fábrica.

Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos a punção, infusão e taxas de atendimento médico para administração dos medicamentos por via periférica ou *port-a-cath*. Os materiais para punção e infusão foram estimados a partir das recomendações de bulas. Como taxas médicas, foram incluídas as taxas para o planejamento do primeiro dia de tratamento e dias subsequentes, bem como taxa ambulatorial.

Tratamento pós-progressão

Assumiu-se que todos os pacientes que ainda não haviam progredido estivessem em tratamento e que os pacientes após a progressão da doença poderiam descontinuar o tratamento, sendo indicados para terapia de suporte ou terapia em 3L.

Para a terapia de suporte, foi considerado apenas o manejo médico-hospitalar da doença. Para terapia em 3L, foi considerado o tratamento com tensirolimo, único tratamento com indicação em bula para RCC avançado (Anvisa, 2020) e aprovação em Rol disponível ainda para uso após 1L com sunitinibe ou pazopanibe e 2L com cabozantinibe ou nivolumabe. O tratamento em 3L foi definido como tensirolimo, devido à ausência de cobertura em Rol de everolimo, axitinibe e sorafenibe e devido ao uso prévio de sunitinibe, pazopanibe, cabozantinibe e nivolumabe em 1L e 2L. Os custos de tratamento com tensirolimo estão resumidos na Tabela 8. Os HRs de sobrevivência para tensirolimo e terapia de suporte em relação ao cabozantinibe estão na Tabela 9.

Foram buscados na literatura estudos de padrão de tratamento, porém não foram identificados estudos que contemplassem esse dado para o sistema de saúde complementar no Brasil. Devido à ausência de dados de vida real sobre porcentagens de pacientes com alteração de tratamento após progressão para 3L ou terapia de suporte, foram consideradas proporções iguais de pacientes progredidos em continuação de tratamento 2L, tratados com 3L e tratados com terapia de

Tabela 8. Custo por ciclo de tensirolimo

Categorias	Custo por ciclo (R\$)
Aquisição	3510,9
Administração	1033,885
Taxa de quimioterapia	41,5
Taxa de 1º dia	164,5

Tabela 9. Hazard ratio de OS para os tratamentos pós-progressão em relação a cabozantinibe

Tratamento	OS	Referência
Tensirolimo	2,17	Hutson <i>et al.</i> , 2014
Terapia de suporte	2,53	Amzal <i>et al.</i> , 2017

suporte. Dada a incerteza em torno desse dado de distribuição, os dados de custo de tratamento foram variados na análise de sensibilidade de forma a testar o impacto desse parâmetro na robustez do resultado.

Manejo da doença e tratamento de eventos adversos

As Tabelas 10 e 11 mostram os custos resumidos por estado de saúde e por AEs.

Cálculo dos resultados

Os resultados de custo foram calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão), assim como o custo total para cada comparador, no tempo horizonte. Os benefícios em saúde foram medidos em termos de diferença de anos de vida (LY) e diferença de QALY. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Tabela 10. Custos resumidos por estado de saúde

Custos de manejo da doença (por ciclo – 7 dias)		
Sem progressão	Unidade aberta	R\$ 69,30
	Pronto-socorro	R\$ 18,33
	Ambulatório	R\$ 368,70
	TOTAL	R\$ 456,33
Progredida	Unidade aberta	R\$ 187,29
	Pronto-socorro	R\$ 49,39
	Ambulatório	R\$ 444,03
	TOTAL	R\$ 680,71

Tabela 11. Custos resumidos por evento adverso

Evento adverso	Custo máximo de manejo	Custo médio de manejo
Anemia	R\$ 38.563,51	R\$ 483,99
Aumento de aminotransferases	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Diarreia	R\$ 1.789,35	R\$ 53,68
Dispneia	R\$ 2.771,46	R\$ 70,88
Dor abdominal	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Dor nas costas	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Eritrodisestesia palmoplantar	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Estomatite	R\$ 2.815,00	R\$ 84,45
Fadiga	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hiperglicemia	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hipertensão	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hipertrigliceridemia	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Hipomagnesemia	R\$ 6.279,72	R\$ 155,62
Perda de apetite	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Perda de peso	R\$ 0,00	R\$ 0,00
Pneumonite	R\$ 37.164,95	R\$ 555,92
Proteinúria	R\$ 0,00	R\$ 0,00

Análise de sensibilidade

De forma a testar a robustez da análise econômica desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística. Na análise, foram consideradas variações de 10% como valores máximos e mínimos a serem testados em relação aos parâmetros variados na análise. A Tabela 12 apresenta os valores mínimos e máximos para cada parâmetro. Por fim, foi realizada uma análise de cenários, considerando o tempo horizonte de 1 ano, 2 anos, 3 anos, 4 anos, 5 anos, 6 anos, 8 anos, 10 anos e 15 anos.

Análise de impacto orçamentário

Perspectiva da análise

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para estimar o impacto orçamentário no sistema de saúde suplementar brasileiro com a introdução do cabozantinibe comparado ao cenário atual, utilizando dados de eficácia e custos a partir da análise de custo-efetividade.

Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos após a introdução da terapia, de acordo com a Diretriz do Ministério da Saúde para Análises de Impacto Orçamentário (Diário Oficial da União, 2018). Considerando-se o ciclo de atualização do Rol, foi escolhido o período de 2021 a 2025 para a análise.

Cenário e comparadores

O cabozantinibe foi comparado com nivolumabe isoladamente e no cenário alternativo com nivolumabe e axitinibe, segundo os *shares* de mercado. Neste modelo, o cenário proposto simula o gasto do sistema de saúde suplementar com a introdução do cabozantinibe para o tratamento de RCC utilizando valores de *market share* progressivos. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para a doença. Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um *market share* progressivo foi incluído com base em projeções de mercado disponíveis. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário-referência representaram o impacto orçamentário adicional.

Market share

Um crescimento progressivo de *market share* foi proposto, refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte, conforme projeção apresentada na Tabela 13. Para o cenário alternativo (nivolumabe e axitinibe), foi estimada a dinâmica de *market share* entre as terapias após a introdução de cabozantinibe, conforme a Tabela 14.

População de interesse e dinâmicas da doença

Para o cálculo da população elegível, a incidência anual de RCC no país foi obtida na *International Agency for Research on Cancer*, vinculada à Organização Mundial da Saúde (OMS) (Bray *et al.*, 2018, Ferlay *et al.*, 2019). A porcentagem de pacientes com RCC metastático ou avançado no momento do diagnóstico foi estimada com base no estudo de Gupta *et al.* (Gupta *et al.*, 2008).

A taxa de progressão dos pacientes para 2L foi calculada a partir de um estudo clínico com sunitinibe e pazopanibe (Motzer *et al.*, 2013). Para isso, utilizaram-se os resultados de PFS e OS após 12, 24 e 36 meses. As Tabelas 15 e 16 apresentam os resultados de PFS e OS para sunitinibe e pazopanibe.

O tempo de tratamento referiu-se às taxas de progressão e sobrevida em tratamento com cabozantinibe e nivolumabe com base nos estudos METEOR, CheckMate 025 e AXIS, após 52 semanas (Choueiri *et al.*, 2015; Motzer *et al.*, 2015a, Rini *et al.*, 2011). O ponto temporal de 52 semanas (1 ano) foi utilizado para calcular a progressão ou morte anual em tratamento com cabozantinibe. A progressão e morte anuais para nivolumabe e axitinibe foram estimadas com base no HR desses em relação ao cabozantinibe. Para o cálculo de taxas de progressão, foi subtraída a probabilidade de morte da probabilidade de progressão ou morte. A Tabela 17 apresenta as taxas de progressão calculadas para cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe.

Com base na projeção populacional anual, incidência anual de RCC, progressão anual para 2L e proporção populacional atendida pela saúde suplementar, foram estimados os novos casos anuais de 2021 a 2025. Considerou-se que pacientes anteriores a 2020 foram colocados em outros regimes terapêuticos, de modo a se obter uma população comparável entre os cenários no período de 2021 a 2025. A Tabela 18 e a Figura 3 apresentam a população elegível estimada por ano.

Para cada tratamento, foram aplicados os novos casos anuais somados à população sobrevivente do ano anterior e posteriormente aplicadas as taxas de progressão e morte de cada tratamento. Os novos casos estimados foram considerados como em tratamento com doença estável. Assim, o modelo reflete os diferentes tempos de tratamento e sobrevida de cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe para o cálculo do impacto orçamentário, conforme os gráficos de progressão populacional apresentados na Figura 4.

Custos

Para o impacto orçamentário, foram considerados os custos de tratamento, administração de medicamentos, AEs, manejo da doença e tratamento dos pacientes progredidos para 3L. Para o custeio do manejo da doença e AE, foi utilizada a projeção anual dos custos utilizados no modelo de custo-efetividade, ou seja, o equivalente a 52 ciclos dos custos utilizados no modelo de custo-efetividade. Os custos levaram em consideração 12 meses contínuos de tratamento, de modo que a adequação com a porcentagem de pacientes em cada condição fosse permitida. A Tabela 19 mostra de forma resumida os custos utilizados na análise de impacto orçamentário.

Tabela 12. Análise de sensibilidade determinística – parâmetros

Parâmetros	Valor mínimo	Valor máximo	Parâmetros	Valor mínimo	Valor máximo
Tamanho da coorte	1.000	1.000	Cabozantinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	0	0,00
Tempo horizonte	20	20	Cabozantinibe – <i>compliance</i>	100%	100%
Número total de ciclos	1.040,00	1.040,00	Nivolumabe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	9.578,01	14.188,44
Idade	50	75	Nivolumabe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	9.578,01	14.188,44
Porcentagem de homens	0	717%	Nivolumabe – custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	487,53	722,20
Taxa de desconto dos custos	5,00%	5,00%	Nivolumabe – custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	437,49	648,08
Taxa de desconto dos <i>outcomes</i>	5,00%	5,00%	Nivolumabe – <i>compliance</i>	100%	100%
PFS HR: nivo vs. cabo	1,41	2,09	Axitinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	3.701,10	5.482,65
OS HR: nivo vs. cabo	0,90	1,34	Axitinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	7.402,21	10.965,30
PFS HR: axi vs. cabo	1,73	2,57	Axitinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	0,00	0,00
OS HR: axi vs. cabo	1,59	2,36	Axitinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	0,00	0,00
OS HR: tens vs. cabo	1,77	2,62	Axitinibe – <i>compliance</i>	1,00	100%
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade cabozantinibe: sem progressão	0,81	1,21	Cabozantinibe – custo total sem progressão	371,29	550,01
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade cabozantinibe: doença progredida	0,73	1,08	Cabozantinibe – custo total da doença progredida	553,85	820,45
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade nivolumabe: sem progressão	0,81	1,21	Nivolumabe – custo total sem progressão	371,29	550,01
<i>Hazard ratio</i> – mortalidade nivolumabe: doença progredida	0,73	1,08	Nivolumabe – custo total da doença progredida	553,85	820,45
<i>Hazard ratio</i> – persistência cabozantinibe: sem progressão	0,81	1,21	Cabozantinibe – custo total de eventos adversos	10.831,32	16.045,03
<i>Hazard ratio</i> – persistência cabozantinibe: doença progredida	0,81	1,21	Nivolumabe – custo total de eventos adversos	17.829,86	26.412,35
<i>Hazard ratio</i> – persistência nivolumabe: sem progressão	0,81	1,21	Axitinibe – custo total de eventos adversos	3,37	4,98
<i>Hazard ratio</i> – persistência nivolumabe: doença progredida	0,81	1,21	Utilidade: doença sem progressão	84,21	197,53
Cabozantinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	6.411,59	9.497,84	Utilidade: doença progredida	171,76	370,58
Cabozantinibe – custo de aquisição por ciclo (ciclos 3+) (R\$)	6.411,59	9.497,84	Cabozantinibe – desutilidade total por eventos adversos	18.063,91	60.558,29
Cabozantinibe – custo de administração por ciclo (ciclos 1 e 2) (R\$)	0	0,00	Nivolumabe – desutilidade total por eventos adversos	56.7640,01	84.3205,67

Tabela 13. Market share proposto para o cabozantinibe e nivolumabe

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	10,7%	32,5%	48,1%	59,6%	59,6%
Nivolumabe	89,3%	67,5%	51,9%	40,4%	40,4%

Tabela 14. Market share considerado entre cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe no cenário alternativo com comparadores concomitantes

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cabozantinibe	10,7%	32,5%	48,1%	59,6%	59,6%
Nivolumabe	74,1%	54,7%	41,0%	30,7%	30,3%
Axitinibe	15,2%	12,8%	10,9%	9,7%	10,1%

Tabela 15. PFS para sunitinibe e pazopanibe

Sobrevida livre de progressão		
Tempo de tratamento	Sunitinibe	Pazopanibe
12 m	43%	39%
24 m	24%	20%
36 m	14%	15%

Tabela 16. OS para sunitinibe e pazopanibe

Sobrevida geral		
Tempo de tratamento	Sunitinibe	Pazopanibe
12 m	77%	81%
24 m	58%	59%
36 m	42%	45%

Tabela 17. Taxas de progressão calculadas para cabozantinibe, nivolumabe e axitinibe em 52 semanas de tratamento

Droga	Morte ou progressão	Morte	Progressão
Cabozantinibe	73,0%	70,0%	3,0%
Nivolumabe	89,6%	73,7%	15,9%
Axitinibe	93,9%	90,6%	3,3%

Tabela 18. População elegível a tratamento de segunda linha por ano

Ano	Média
2020	191
2021	376
2022	526
2023	532
2024	538
2025	543

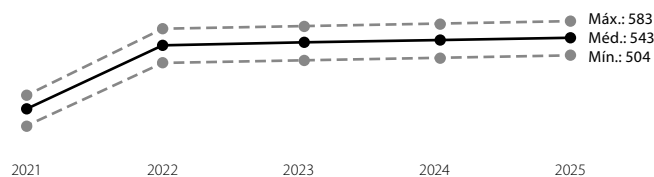


Figura 3. Progressão populacional em tratamento com cabozantinibe e nivolumabe (2020 a 2025).

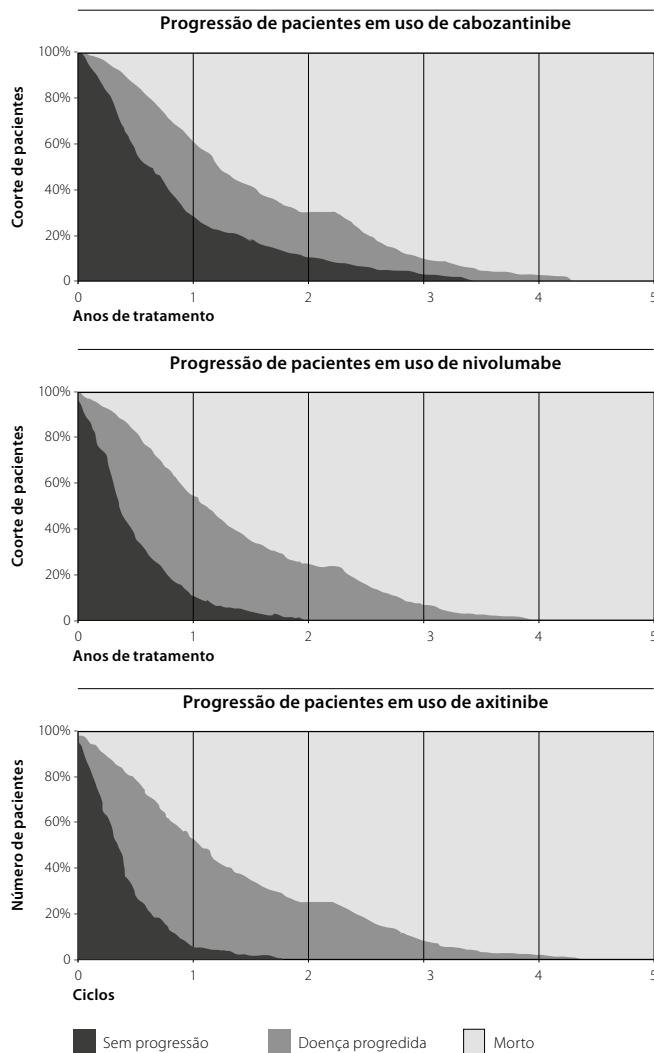


Figura 4. Gráficos de progressão populacional entre cabozantinibe e nivolumabe.

Tabela 19. Custos anuais de tratamento (aquisição + administração) e eventos adversos

Tratamento	Custos anuais de medicamentos (R\$)	Custos anuais de eventos adversos (R\$)
Cabozantinibe	409.766,93	13,31
Nivolumabe	640.217,13	21,91
Axitinibe	463.980,05	4,14

Resultados

Revisão sistemática de literatura

Estudos selecionados

Após a remoção de duplicatas, 198 artigos foram identificados pela estratégia de busca. Nove artigos foram incluídos na RSL, dos quais cinco eram revisões sistemáticas e quatro eram publicações do estudo clínico METEOR. O fluxograma PRISMA (Figura 5) ilustra o fluxo da revisão e a Tabela 20 apresenta os estudos incluídos.

Considerando o estudo METEOR, verificou-se que o cabozantinibe apresentou maior tempo de OS e PFS que o everolimo em todas as análises feitas, conforme ilustrado, respectivamente, nas Figuras 6 e 7. Por meio das publicações do estudo METEOR, verificou-se que pacientes com metástase óssea em tratamento com cabozantinibe foram os que obtiveram maior ganho de OS mediana em relação ao everolimo. Do mesmo jeito, pacientes com uso prévio de sunitinibe obtiveram maior ganho de PFS.

Considerando as metanálises identificadas, verificou-se que o cabozantinibe possui risco de progressão ou morte menor que placebo, everolimo e nivolumabe, conforme mostra a Figura 8.

Em três dos estudos econômicos publicados, foram feitas avaliações de custo-efetividade de cabozantinibe versus nivolumabe. Em todas foi estimada maior qualidade de vida e menor custo para pacientes tratados com cabozantinibe.

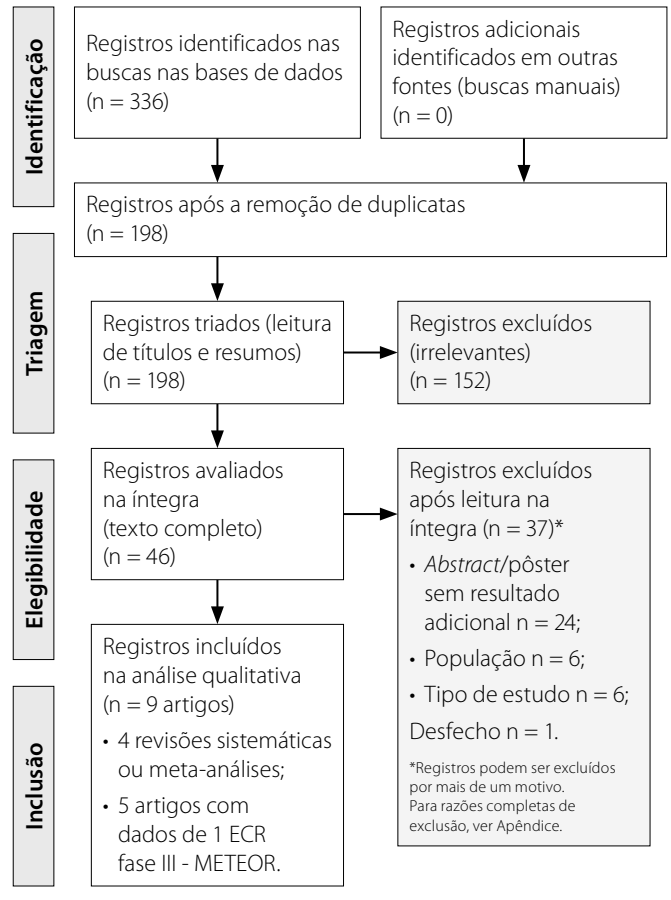
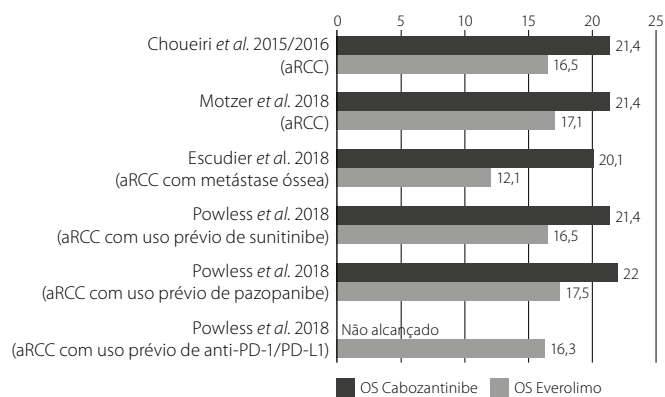


Figura 5. Fluxograma PRISMA de revisão sistemática.

Tabela 20. Estudos incluídos na revisão sistemática de literatura

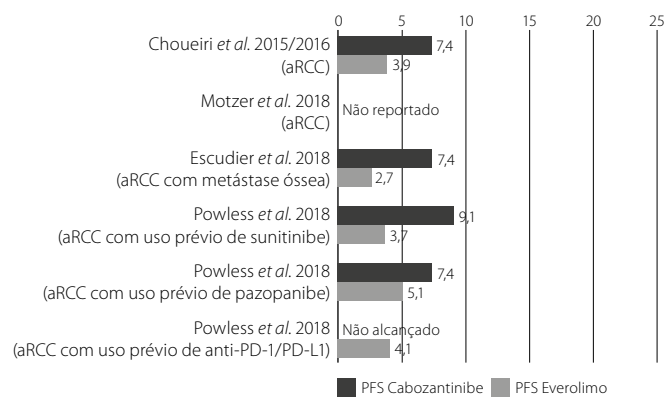
Estudo	Tipo de estudo	Intervenções	Pacientes	Desfechos
Choueiri <i>et al.</i> , 2015	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF	OS, PFS, ORR
Choueiri <i>et al.</i> , 2016	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF	OS, PFS, ORR
Motzer <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF	OS
Escudier <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com falha com inibidor VEGF e metástase óssea	OS, PFS, ORR
Powles <i>et al.</i> , 2018	Estudo clínico randomizado	Cabozantinibe, Everolimo	RCC avançado com uso prévio de sunitinibe, pazopanibe ou anti-PD-1/PD-L1	OS, PFS, ORR
Amzal <i>et al.</i> , 2017	Revisão sistemática com metanálise em rede bayesiana	Axitinibe, Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe, Sorafenibe, Placebo	RCC em fase avançada ou metastática que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGF	OS, PFS
Edwards <i>et al.</i> , 2018	Revisão sistemática, metanálise em rede tipo MTC bayesiana e avaliação econômica	Axitinibe, Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe, Sunitinibe, Placebo	RCC em fase avançada ou metastática que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGF	OS, PFS, ORR, HRQoL
Hale <i>et al.</i> , 2018	Metanálise em rede bayesiana	Axitinibe, Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe, Sorafenibe, Placebo	RCC em fase avançada ou metastática	OS, PFS
Wiecek <i>et al.</i> , 2016	Comparação indireta (método de Bucher) e estimativas bayesianas	Cabozantinibe, Everolimo, Nivolumabe	RCC em fase avançada ou metastática que tenham recebido tratamento prévio com inibidor tirosina quinase VEGF	OS

ORR: taxa de resposta global; OS: sobrevida global; PF: sobrevida livre de progressão; VEGF: fator de crescimento endotelial vascular; HRQoL: qualidade de vida.



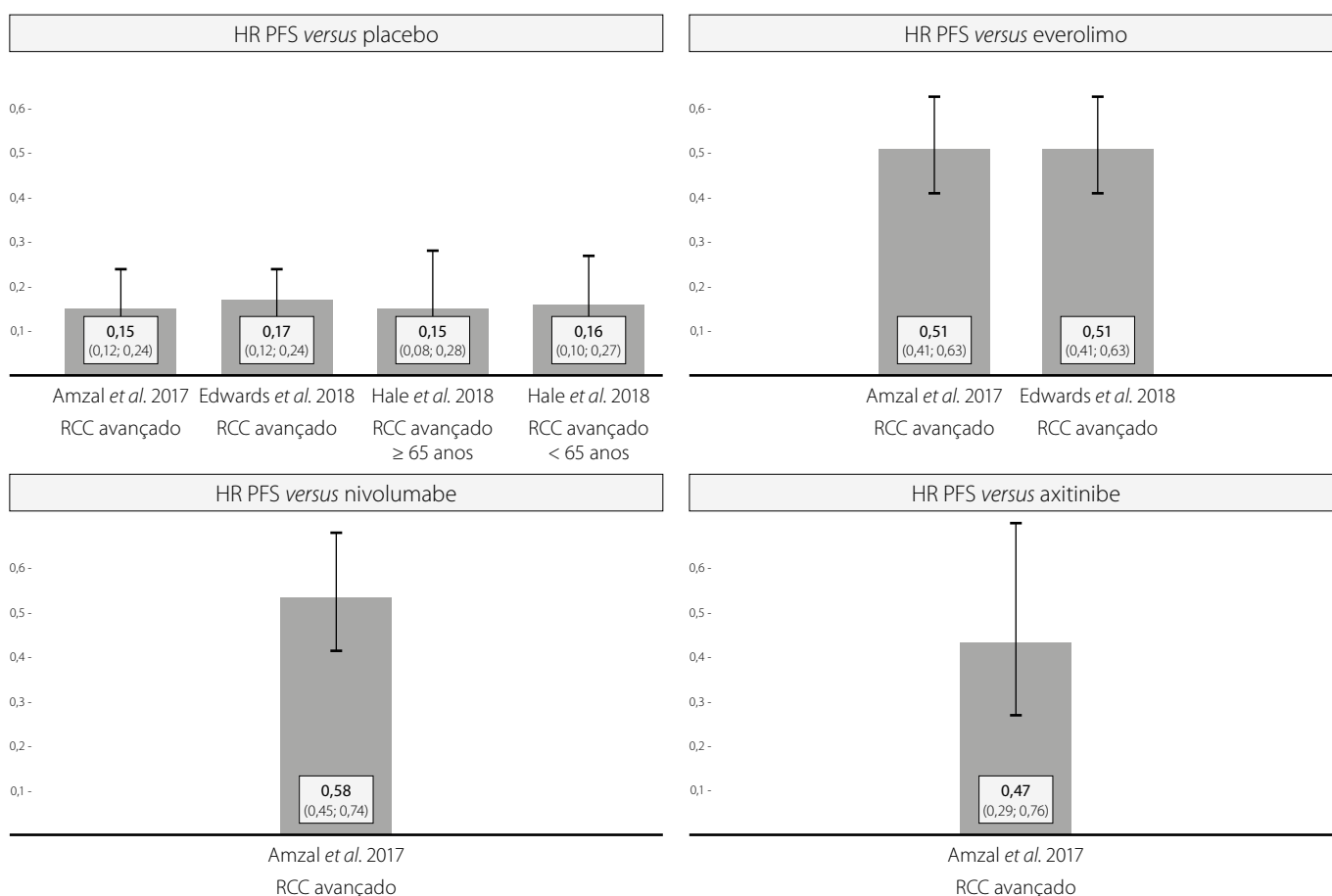
aRCC: *advanced renal cell carcinoma*.

Figura 6. Resultados de OS reportados no estudo METEOR.



aRCC: *advanced renal cell carcinoma*.

Figura 7. Resultados de PFS reportados no estudo METEOR.



RCC: carcinoma de células renais; HR: *hazard ratio*; PFS: *progression free survival*.

Figura 8. Resultados de razão de risco de cabozantinibe versus placebo, everolimo, nivolumabe e axitinibe, segundo metanálises publicadas.

Análise de custo-efetividade

O custo do tratamento total foi de R\$ 652.651 para o cabozantinibe, de R\$ 752.633 para o nivolumabe e de R\$ 491.415 para o axitinibe. Ao mesmo tempo, os LYs e QALYs foram de 1,706 LYs e 1,284 QALYs, respectivamente, para o cabozantinibe, 1,642 LYs e 1,215 QALYs para o nivolumabe e 1,364 LYs e 1,012 QALYs para o axitinibe. A Tabela 21 resume os resultados das análises.

Por meio do cálculo de custo e eficácia incrementais, o tratamento com cabozantinibe foi considerado “Dominante” em relação ao nivolumabe, por apresentar no tempo horizonte considerado maior QALY total (0,066 QALYs) e menor custo total (economia de R\$ 144.282). Já em relação ao axitinibe, o cabozantinibe foi considerado mais efetivo (com 0,273 QALYs incrementais) e mais custoso (incremento de R\$ 134.236), com

um RCEI de R\$ 492.381/QALY incremental. Os resultados são apresentados na Tabela 22.

Após análise dos custos em cada tratamento, foi verificado que, em relação ao nivolumabe, o tratamento com cabozantinibe levou a um gasto de R\$ 8.280 a mais com manejo de doença estável, a uma economia de R\$ 10.056 com manejo de doença progredida e a uma economia de R\$ 7.506 devido a AEs. Em relação ao axitinibe, o tratamento com cabozantinibe levou a um gasto de R\$ 10.426 a mais com manejo de doença estável, uma economia de R\$ 3.425 com manejo de doença progredida e um gasto de R\$ 9.383 a mais devido a AEs. A Tabela 23 mostra a descrição dos gastos por categoria para cada tratamento.

O ganho de QALYs em pacientes tratados com cabozantinibe em relação a nivolumabe e axitinibe se deu primariamente devido à maior permanência dos pacientes em estado de doença estável. A Tabela 24 mostra a descrição dos QALYs por estado de saúde para cada tratamento.

As análises de sensibilidade empregadas permitiram a análise dos principais parâmetros que influenciaram os resultados de custo-efetividade por meio da variação-padrão (de 10%) deles. O cabozantinibe foi considerado “Dominante” ao nivolumabe em todos os cenários de sensibilidade analisados. O valor de RCEI de cabozantinibe em relação ao axitinibe foi mais afetado pelos parâmetros de custo de aquisição de axitinibe, aderência ao tratamento com cabozantinibe e utilidade da doença estável ou sem progressão. Em todos os cenários de sensibilidade, o cabozantinibe foi mais custoso e mais efetivo que o axitinibe, com RCEI variando entre R\$ 286.119/QALY incremental e R\$ 724.079/QALY incremental. A Figura 9 mostra o gráfico de tornado dos principais parâmetros que afetaram os resultados de RCEI.

Tabela 21. Resultados clínicos e econômicos das análises de custo-efetividade

Tratamento	Custo total (R\$)	Anos de vida (LYs)	Anos de vida ajustados à qualidade de vida (QALYs)
Cabozantinibe	625.651	1,706	1,284
Nivolumabe	769.934	1,641	1,218
Axitinibe	491.415	1,364	1,012

LYs: anos de vida; QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

Tabela 22. Resultados de custo-efetividade entre as terapias analisadas

Tratamento	Custo incremental vs. Cabozantinibe	QALYs incrementais vs. Cabozantinibe	RCEI vs. Cabozantinibe (R\$/QALY)
Nivolumabe	-144.282	0,066	Dominado
Axitinibe	117.347	0,273	492.381

QALYs: anos de vida ajustados à qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 23. Gastos por categoria para cada tratamento no tempo horizonte analisado

Categoria	Cabozantinibe	Nivolumabe	Axitinibe
Aquisição e administração de medicamentos	562.323	697.323	444.471
Manejo de doença estável	21.113	12.833	10.687
Manejo de doença progredida	28.903	38.959	32.328
Manejo de eventos adversos	13.312	20.818	3.929
Custo total	625.651	769.934	491.415

Tabela 24. QALYs por estado de saúde

Categoria	Cabozantinibe	Nivolumabe	Axitinibe
Doença estável	0,690	0,417	0,347
Doença progredida	0,594	0,801	0,665
Total QALYs	1,284	1,218	1,012

QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

Uma análise de cenários foi empregada para demonstrar a influência do tempo horizonte sobre os resultados do modelo. Na análise de cabozantinibe *versus* nivolumabe, cenário primário deste estudo, foi verificado que, a partir de um tempo horizonte de seis anos, houve pouca variação nos resultados obtidos, com estabilização dos resultados de efetividade clínica e custos incrementais, conforme Figura 10.

Análise de impacto orçamentário

O impacto orçamentário estimado com a incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar é de uma redução de R\$ 135.233.064 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre menos R\$ 5.745.089 em 2021 e menos R\$ 38.300.374 em 2024 (Tabela 25). O uso do cabozantinibe representaria uma economia anual média de R\$ 27.046.613 ao sistema de saúde suplementar.

Devido ao uso de taxas de progressão e mortalidade aplicadas à incidência da doença, o crescimento do impacto orçamentário não se deu de forma linear. Foi observada uma diminuição na economia prevista pela incorporação de cabozantinibe em 2025 devido à diferença de PFS e OS entre cabozantinibe e nivolumabe. Pode-se prever que a diferença de PFS e OS leve a uma estabilização do nível de economia orçamentária em um patamar inferior.

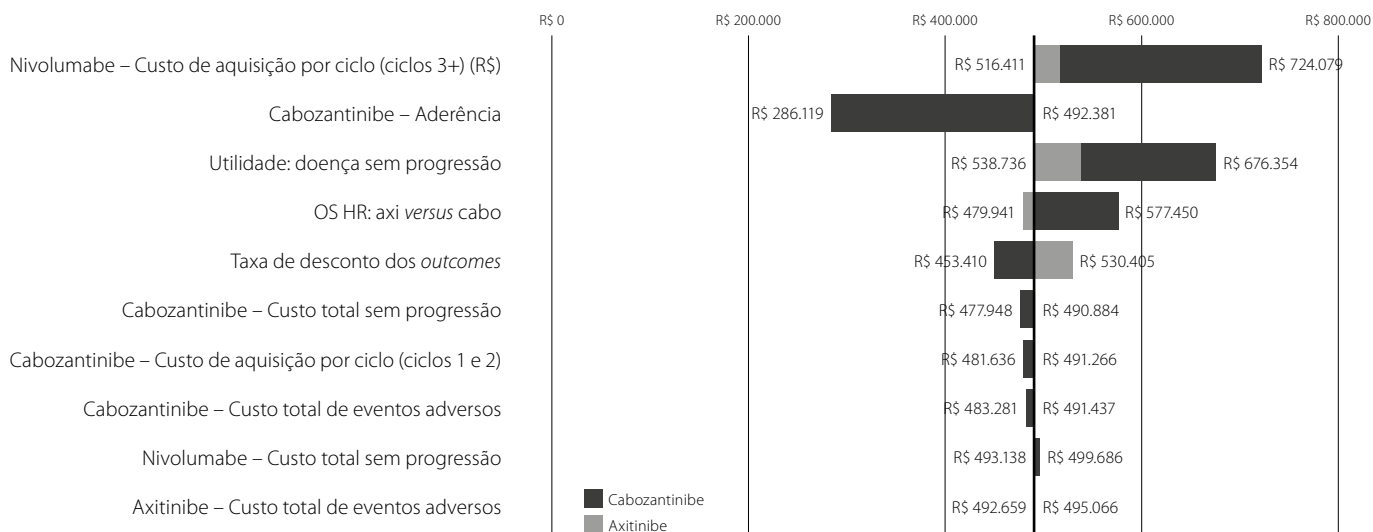
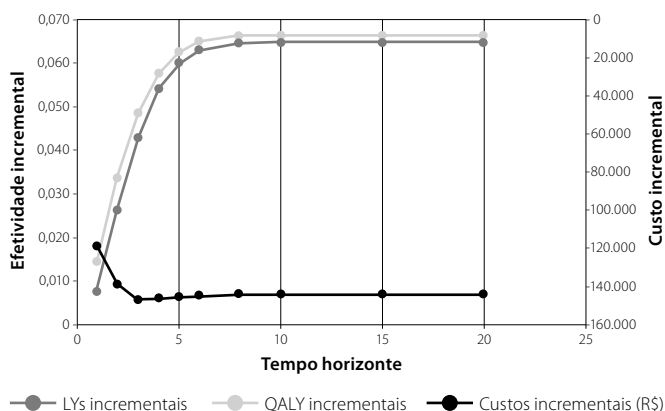


Figura 9. Gráfico de tornado dos principais parâmetros de sensibilidade na análise de cabozantinibe versus axitinibe.



LYs: anos de vida; QALYs: anos de vida ajustados à qualidade.

Figura 10. Análise de efetividade e custo incrementais por tempo horizonte da análise custo-efetividade cabozantinibe versus nivolumabe.

Tabela 25. Impacto orçamentário estimado com a incorporação do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar

2021	2022	2023	2024	2025
-R\$ 5.745.089	-R\$ 24.140.013	-R\$ 33.943.762	-R\$ 38.300.374	-R\$ 33.103.824

Também foi verificado um aumento pronunciado na economia prevista para o sistema de saúde suplementar durante o aumento progressivo de *market share* de cabozantinibe. Isso se dá pelo menor custo por paciente de cabozantinibe em relação ao nivolumabe, que, mesmo com o maior tempo médio de tratamento, leva a uma economia por paciente. As Tabelas 26 e 27 mostram, respectivamente, o impacto orçamentário considerando a proporção de pacientes e *market share* sem incorporação do cabozantinibe e com sua incorporação.

Tabela 26. Impacto orçamentário em 5 anos sem a incorporação de cabozantinibe

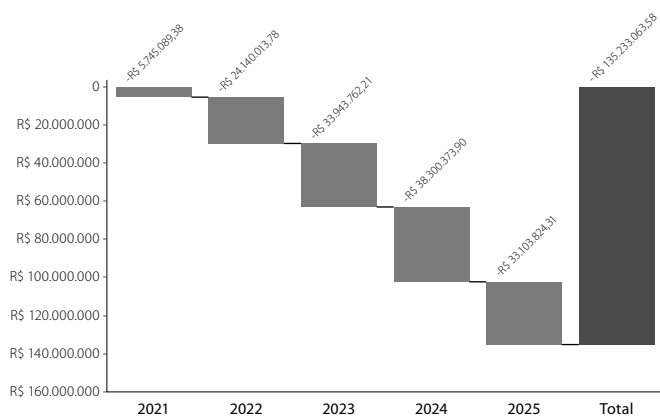
	Cabozantinibe	Nivolumabe (R\$)	Total (R\$)
2021	0	266.321.669	266.321.669
2022	0	423.073.717	423.073.717
2023	0	497.457.095	497.457.095
2024	0	535.387.670	535.387.670
2025	0	555.920.777	555.920.777
			2.278.160.929

Tabela 27. Impacto orçamentário em 5 anos com a incorporação de cabozantinibe

	Cabozantinibe (R\$)	Nivolumabe (R\$)	Total (R\$)
2020	17.377.258,49	243.199.321	260.576.580
2021	84.963.855,70	313.969.848	398.933.704
2022	162.618.029,92	300.895.303	463.513.333
2023	235.346.931,52	261.740.365	497.087.296
2024	277.280.525,01	245.536.428	522.816.953
			2.142.927.865

De acordo o cenário proposto com a incorporação do cabozantinibe, existe um valor agregado em termos de custo de medicamento, AEs e custos de administração. A Figura 11 apresenta o impacto orçamentário por ano e cumulativo, e a Figura 12 mostra o impacto nos cenários atual e proposto.

No cenário alternativo, levando em conta o uso concomitante dos comparadores nivolumabe e axitinibe no sistema de saúde, foi estimado, com a incorporação de cabozantinibe, um aumento de R\$ 16.254.903 em cinco anos. O valor anual



Cinza-claro: impacto orçamentário anual; cinza-escuro: impacto orçamentário cumulativo após cinco anos.

Figura 11. Impacto orçamentário por ano e cumulativo.

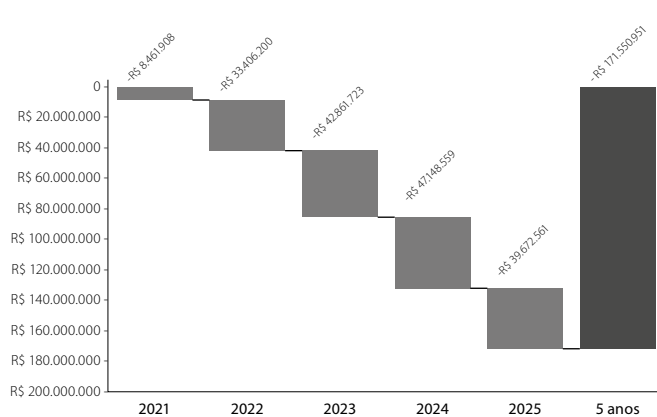


Figura 13. Impacto orçamentário estimado no cenário alternativo com a introdução de cabozantinibe em um cenário de uso de nivolumabe e axitinibe de modo concomitante.

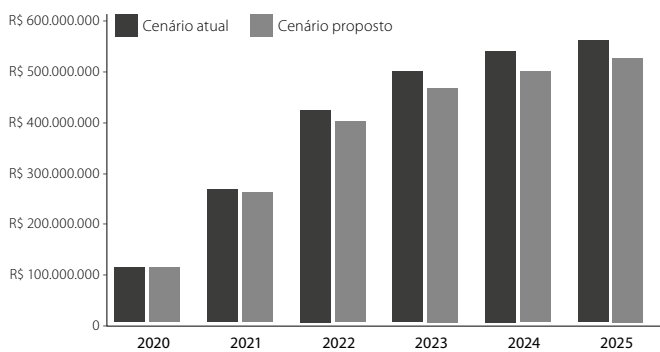


Figura 12. Impacto orçamentário dos cenários atual e proposto.

do impacto orçamentário no cenário alternativo variou entre R\$ 1.804.600 em 2021 e R\$ 4.300.249 em 2023, com um impacto anual médio de R\$ 2.709.150, conforme mostra a Figura 13.

Discussão

Este estudo teve por objetivo fazer uma análise de custo-efetividade e impacto orçamentário decorrentes da introdução do cabozantinibe na prática do sistema de saúde suplementar no Brasil. Os resultados mostram uma significativa redução nos custos do tratamento por paciente, incluindo custos com AEs e qualidade de vida.

O cabozantinibe é um tratamento que apresenta um ganho em PFS e OS para pacientes com RCC avançado ou metastático, após terapia prévia com inibidor de VEGF, quando comparado aos tratamentos em 2L atualmente disponíveis. No entanto, apesar de já aprovado no Brasil, o cabozantinibe ainda não se encontra disponível no sistema de saúde suplementar.

Apesar da ausência de dados de ensaios controlados, randomizados, comparando diretamente cabozantinibe com terapias direcionadas, utilizando como base a comparação indireta de HRs publicados para terapias em 2L (sorafenibe, axitinibe, ni-

volumabe e melhor tratamento de suporte), observa-se que a terapia com cabozantinibe tem efeito superior se comparada a qualquer tratamento aprovado atualmente e que o benefício na PFS e OS excede o de todos os comparadores ativos (Amzal *et al.*, 2017). O cabozantinibe é uma opção de tratamento menos custoso (Δ -36,281) e mais eficaz (Δ QALY 0,113) em comparação com o nivolumabe em pacientes com RCC avançado que progrediram após tratamento prévio com inibidor de VEGF.

De acordo com o cenário proposto para as análises de custo-efetividade e impacto orçamentário, com a incorporação do cabozantinibe, existe um valor agregado em termos de custo de medicamento, custos de administração, AEs e custos relacionados à qualidade de vida. A inclusão de cabozantinibe na saúde suplementar representaria uma economia de R\$ 135 milhões ao longo de cinco anos, já que o custo anual de tratamento por paciente de cabozantinibe é menor do que o do nivolumabe (R\$ 409.767 *versus* R\$ 552.769). Em relação ao comparador axitinibe, o cabozantinibe apresenta um custo relativamente mais alto, no entanto cabe ressaltar que esse tratamento não se encontra atualmente disponível no Rol de Procedimentos da ANS.

No entanto, o modelo utilizado no presente estudo possui algumas limitações. Primeiro, mencionamos que a premissa de uso de nivolumabe nos pacientes com progressão da doença é feita devido à ausência de aprovação em Rol das alternativas de tratamento, bem como a premissa de progressão para tensiolimo para pacientes com progressão da doença após uso de cabozantinibe ou nivolumabe é feita devido ao uso em linhas anteriores das alternativas de tratamento aprovadas em Rol. Em segundo lugar, o uso de microcusteio para cálculo dos custos de tratamento, administração e manejo dos estados de saúde desconsidera variações de custos entre operadoras de saúde. Ainda, o microcusteio em torno da administração intravenosa, tratamento de AEs e manejo da doença envol-

ve estimativas de especialistas. De forma a obter dados mais robustos para a perspectiva considerada, estudos locais são necessários. Outro ponto importante é que, dada a ausência de dados de distribuição de AEs ao longo do tempo, os custos dos eventos são aplicados no ciclo 1. De forma a obter dados mais robustos, é recomendada a análise a partir de ensaios clínicos controlados e randomizados. Deve-se considerar também que o uso de frequências de AEs derivados de outros estudos clínicos adiciona incerteza ao modelo em relação à capacidade de comparação entre esses valores.

Apesar das limitações presentes no modelo, os resultados demonstram que a introdução do cabozantinibe no sistema de saúde suplementar do Brasil pode representar um ganho para pacientes e operadoras de saúde, pois, além do benefício clínico superior, o cabozantinibe pode reduzir as hospitalizações por ano, incluindo o número de pacientes com internações em unidades de terapia intensiva e manejo por AEs, o que resulta também em menor custo de gerenciamento por pessoa.

Conclusão

Os resultados da análise de custo-efetividade e impacto orçamentário mostram que a introdução do cabozantinibe para o tratamento de RCC avançado ou metastático em 2L pode trazer uma economia ao sistema de saúde suplementar do Brasil, quando comparado ao custo com o tratamento atualmente praticado, além do benefício clínico, representado pela melhor qualidade de vida, maior tempo de sobrevida e sobrevida livre de progressão.

Referências bibliográficas

- Abdelaziz A, Vaishampayan U. Cabozantinib for Renal Cell Carcinoma: Current and Future Paradigms. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(3):18.
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2016. Available from: http://www.cbo.net.br/novo/publicacoes/CBHPM_2016.pdf
- Am Dahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol*. 2016;23(4):e340-54.
- Amzal B, Fu S, Meng J, Lister J, Karcher H. Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: A network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184423.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar. Reuniões Técnicas do Rol. 2020. Available from: <http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol/reunioes-tecnicas-do-rol>
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Cabometyx [bula]. 2018. Available from: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Câmara de Regulação – CMED. 2019. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA_CONFORMIDADE_GOV_2019-08-01.pdf/23d303d9-ff32-4ce5-a8ec-ce7822f7e27d
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância. Consultas. 2020. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351421860201942/?substancia=23678>
- Bex A, Larkin J, Voss M. Challenging the treatment paradigm for advanced renal cell carcinoma: a review of systemic and localized therapies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2015:e239-47.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cabozantinib for the treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) who have received prior therapy. 2017. Available from: <https://www.cadth.ca/cabozantinib-advanced-renal-cell-carcinoma-details2017>
- Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019;75(1):74-84.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini B, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-23.
- Choueiri T, Escudier B, Powles T, Tannir N, Mainwaring P, Rini B, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):917-27.
- Diário Oficial da União. Resolução RE nº 2.802 de 10 de outubro de 2018. Available from: http://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/45218778/doi-a-2018-10-15-resolucao-re-n-2-802-de-10-de-outubro-de-2018-45218519
- Elbasha EH, Chhatwal J. Theoretical foundations and practical applications of within-cycle correction methods. *Med Decis Making*. 2016;36(1):115-31.
- EMA – European Medicines Agency. Cabozantinib. 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/cabometyx-epar-medicine-overview_en.pdf
- FDA – Food and Drug Administration. Prescribing information for Cabometyx. 2020. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208692s007lbl.pdf
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-53.
- Government of Canada. Drug Products – Cabozantinib. 2018.
- Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(3):193-205.
- Hart L, Carlson J. An economic evaluation of cabozantinib vs. everolimus in the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value in Health*. 2017.
- HAS – Haute Autorité de Santé. Cabozantinib for adults with advanced renal carcinoma after vascular endothelium growth factor (VEGF) receptor targeted therapy. 2017. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2736733/fr/cabometyx-cabozantinib-inhibiteur-de-tyrosine-kinase2017
- Hoff P. Tratado de Oncologia. 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2013.
- Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17009.
- Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760-7.

- IARC – International Agency for Research on Cancer. New Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018. Available from: <https://www.uicc.org/news/new-global-cancer-data-globocan-2018>
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2010. Available from: www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm
- Kim S, Han S, Kim H, Suh HS. Cost-effectiveness of cabozantinib for patients with advanced renal cell carcinoma after failure of prior therapy in South Korea. *Value in Health*. 2018;21(Suppl 3):S39.
- Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinot J, Meng J, Karcher H, et al. Cost-Effectiveness in England of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy. *Value in Health*. 2017a;20(9):A441.
- Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinot J, Meng J, Karcher H, et al. The Comparative Cost-Effectiveness of Cabozantinib, Everolimus and Axitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy: Scottish Perspective. *Value in Health*. 2017b;20(9):A440.
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, Dabestani S, Hofmann F, Hora M, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2014 update. *Eur Urol*. 2015;67(5):913-24.
- Meng J, Lister J, Vataire AL, Casciano R, Dinot J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2018;10:243-50.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Available from: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/dezembro/23/MINUTA-PT-SAS-DDT-rim-15-12-2014.pdf>
- Motzer R, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2015a;13(2):1803-13.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-31.
- Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2015b;16(15):1473-82.
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Cabozantinib for previously treated advanced renal cell carcinoma – Technology appraisal guidance [TA463]. 2017a. Available from: www.nice.org.uk/guidance
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Everolimus for advanced renal cell carcinoma after previous treatment – Technology appraisal guidance [TA432]. 2017b. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta432
- NICE – National Institute for Health and Care Excellence. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma – Technology appraisal guidance [TA417]. 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta417
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Cabozantinib for patients with Stage IV (unresectable) clear cell variant RCC, whose disease is progressive following first-line treatment with a TKI – Technology appraisal application. 2017. Available from: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-12/files/cabozantinib-psd-12-2017.pdf>
- Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology Guidelines: Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol*. 2018;73(3):311-5.
- Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczyluk C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.
- SBOC – Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica. Recomendações para o Tratamento do Câncer Renal. 2017.
- Serafini P, Stefani S, Nebel de Mello A. Cost Effectiveness of Cabozantinib for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma After Failure of Prior Therapy in Brazil. *Value in Health*. 2019;22(Suppl 2):S67. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30.
- SIMPRO. Revista SIMPRO Hospitalar. (G. International, Ed.); 2018.
- Vaishampayan U. Cabozantinib as a novel therapy for renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2013;15(2):76-82.
- Vianna C, Caetano R, Ugá M. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Zhou L, Liu XD, Sun M, Zhang X, German P, Bai S, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2016;35(21):2687-97.

Custo-efetividade de mirabegrona no tratamento de primeira escolha da síndrome da bexiga hiperativa: uma análise sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro

Cost-effectiveness of mirabegron as first-choice treatment for overactive bladder syndrome: an analysis from the Brazilian health system perspective

Cristiano Gomes¹, Ricardo Vita², Caio Cintra³, Sarah Gonçalves⁴, Roberto Soler⁴

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p56-65

Palavras-chave:

bexiga urinária, bexiga hiperativa, agonistas beta-3-adrenérgicos, antimuscarínicos, análise custo-efetividade

Keywords:

urinary bladder, overactive bladder, beta-3-adrenergic agonists, antimuscarinics, cost effectiveness analysis

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação de custo-efetividade de mirabegrona como tratamento de primeira escolha de pacientes adultos com síndrome da bexiga hiperativa (SBH) comparada a antimuscarínicos orais comumente prescritos no manejo dessa condição. **Métodos:** O modelo de Markov foi utilizado, com ciclos mensais e horizonte temporal de um ano, para analisar a relação de custo-efetividade de mirabegrona em comparação a tolterodina, oxibutinina, darifenacina e solifenacina. Os pacientes iniciaram o modelo em tratamento com mirabegrona ou um dos comparadores, sendo distribuídos em cinco níveis de gravidade da doença, de acordo com a frequência miccional e número de episódios de incontinência, e a cada ciclo mensal poderiam melhorar, piorar ou permanecer no mesmo nível de severidade do ciclo anterior. Os resultados foram apresentados por meio de uma razão de custo-efetividade incremental. **Resultados:** Considerando a perspectiva do sistema de saúde suplementar, o custo total do tratamento com mirabegrona foi de R\$ 2.455,26 e os parâmetros de efetividade em 0,491 e 0,498 (melhora na gravidade da incontinência e frequência miccional, respectivamente), sendo mais efetivo que os comparadores. Com relação à perspectiva pública, foi estimado um custo com o tratamento de R\$ 1.396,01, com características similares de efetividade. De maneira geral, o tratamento com mirabegrona foi dominante quando comparado à tolterodina e custo-efetivo na comparação com os demais antimuscarínicos, em ambas as perspectivas analisadas. **Conclusão:** Mirabegrona demonstrou ser a melhor opção para tratamento de primeira escolha da SBH com potencial de redução de custos ao longo do tempo, tanto para o sistema público quanto para o sistema de saúde suplementar brasileiro.

ABSTRACT

Objective: To assess the cost-effectiveness of mirabegron as first-choice treatment in adult patients with of overactive bladder (OAB) compared to oral antimuscarinics, usually prescribed for this condition. **Methods:** A Markov model has been adopted, with monthly cycles and a one-year time horizon, to analyze the cost-effectiveness of mirabegron compared to antimuscarinic agents: tolterodine; oxybutynin; darifenacin; and solifenacin. The model started with patients receiving treatment with mirabegron or one of the comparators and then, they were assigned to five disease severity levels according to micturition frequency and number of incontinence episodes, and within each monthly cycle they could improve, worsen or remain at the same symptom severity level. Results were presented using an incremental cost-effectiveness ratio. **Results:** Considering the Brazilian pri-

Recebido em: 03/03/2020. Aprovado para publicação em: 15/03/2020.

1. Divisão de Urologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

2. Clínica de Urologia, Hospital Militar de Área de São Paulo do Exército Brasileiro, São Paulo, SP, Brasil.

3. Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, São Paulo, SP, Brasil.

4. Astellas Farma Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: SENSE Company, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Astellas Farma Brazil.

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

Conflitos de interesse: Gonçalves S. e Soler R. são funcionários da Astellas.

Autor correspondente: Roberto Soler. Av. Dr. Chucri Zaidan, 1.170, Brooklin Novo, São Paulo, SP. CEP: 04583-110. Telefone: +55 (11) 3027-4543. E-mail roberto.soler@astellas.com

vate perspective, treatment with mirabegron resulted in a total cost of R\$ 2,455.26 and effectiveness parameters at 0.491 and 0.498 (improvement in incontinence severity and micturition, respectively), being more effective than the comparators. Regarding the Brazilian public perspective, treatment with mirabegron resulted in a total cost of R\$ 1,396.01 with similar effectiveness estimation. In general, a dominance was observed when mirabegron was compared to tolterodine and a cost-effectiveness profile against the other muscarinic antagonists, considering both health perspectives. **Conclusion:** Mirabegron has proven to be the best option for OAB first-line treatment with potential cost savings over time for both the public and private health care systems in Brazil.

Introdução

A síndrome da bexiga hiperativa (SBH) é caracterizada pela presença de urgência urinária com ou sem incontinência de urgência, geralmente acompanhada de aumento da frequência miccional diurna e noctúria [International Continence Society (ICS), 2018]. Estima-se que, em 2018, 546 milhões de indivíduos apresentavam essa síndrome em todo o mundo (Irwin *et al.*, 2011). No Brasil, um estudo populacional conduzido em cinco grandes capitais demonstrou que 25% dos homens e 24% das mulheres apresentam sintomas de SBH (Soler *et al.*, 2018).

A SBH afeta negativamente a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), além de impactar negativamente aspectos sociais, psicológicos, ocupacionais, domésticos, físicos e sexuais dos pacientes que vivenciam a doença (Abrams *et al.*, 2000; Gomes *et al.*, 2019; Johnston *et al.*, 2019; Soler *et al.*, 2019; Tubaro, 2004; Gomes *et al.*, 2020). Além disso, a SBH pode impactar economicamente indivíduos e sociedade. O custo da síndrome representa uma carga econômica e social substancial, com custos médicos diretos específicos para o seu manejo variando entre 656 e 860 dólares americanos (USD) por paciente por ano nos Estados Unidos e custos indiretos totais de 11.134 USD por paciente por ano no mesmo país (Irwin *et al.*, 2009; Powell *et al.*, 2018).

O tratamento de primeira linha da SBH inclui a terapia comportamental, que visa à educação e à orientação dos pacientes para o desenvolvimento de estratégias de gerenciamento da urgência e incontinência. Tais estratégias envolvem, entre outros, alterações na dieta e ingestão de líquidos, regularização do hábito intestinal, micções pelo relógio ou programadas, perda de peso e exercícios para o assoalho pélvico, com ou sem a utilização de *biofeedback* e eletroestimulação (Leron *et al.*, 2018).

O tratamento farmacológico, considerado como estratégia de segunda linha, é baseado no uso de antimuscarínicos e agonistas beta-3-adrenérgicos. O objetivo principal do tratamento é promover o relaxamento do músculo detrusor, aliviando os sintomas (Corcos *et al.*, 2017; Leron *et al.*, 2018; Lightner *et al.*, 2019). Apesar da eficácia comprovada e da disponibilidade de antagonistas com maior seletividade para receptores muscarínicos da bexiga, eventos adversos (EAs) são frequentes com o uso dessa classe de medicamentos. Tais eventos ocorrem principalmente pelo bloqueio de receptores muscarínicos em ou-

tros órgãos do corpo. Os principais EAs relatados incluem boca seca, constipação e visão turva. EAs relacionados ao sistema nervoso central (SNC) também podem ocorrer, tais como alterações de memória, tontura e sonolência, notadamente em indivíduos mais idosos e fragilizados. A ocorrência de EAs é uma das principais causas de baixa adesão e/ou abandono do tratamento na SBH, assim como em outras doenças crônicas (Leron *et al.*, 2018; Ricetto Sacomani *et al.*, 2019).

A mirabegrona é o primeiro agonista de receptores beta-3-adrenérgicos aprovado para o tratamento da SBH e o único disponível comercialmente. Por meio da estimulação dos receptores beta-3-adrenérgicos, a mirabegrona promove o relaxamento da bexiga, melhorando o armazenamento da urina e reduzindo contrações vesicais e, conseqüentemente, os sintomas da SBH (Deeks, 2018). Além disso, devido ao seu mecanismo de ação, os agonistas beta-3-adrenérgicos não estão associados aos EAs típicos dos antimuscarínicos. Os EAs mais comuns com o uso de agonistas beta-3-adrenérgicos são hipertensão e cefaleia, com incidências semelhantes às reportadas com placebo (Nitti *et al.*, 2013; Deeks, 2018). Em estudos clínicos, a mirabegrona mostrou-se eficaz em 12 semanas e em 12 meses, sendo capaz de reduzir a frequência miccional e a incontinência urinária, além de demonstrar benefícios clínicos como redução da urgência para urinar, aumento do volume miccional e melhora da QVRS. Adicionalmente, esse fármaco mostrou bom perfil de tolerabilidade e segurança, com dados de diferentes países que indicam melhor persistência e adesão ao tratamento, quando comparado aos antimuscarínicos (Nitti *et al.*, 2013; Kelleher *et al.*, 2018; Deeks, 2018).

Pacientes que não obtêm melhora clínica com a terapia comportamental e com o tratamento farmacológico, ou que não são candidatos para essas terapias, podem ser considerados para tratamentos invasivos de terceira linha. Entre essas estratégias, encontram-se a injeção de toxina botulínica no músculo detrusor, a eletroestimulação percutânea do nervo tibial posterior e a neuromodulação sacral. Raramente, pode ser necessária a realização de cirurgia para ampliação vesical, usando segmento intestinal (Corcos *et al.*, 2017; Lightner *et al.*, 2019).

Dada a disponibilidade de diferentes estratégias farmacológicas para o tratamento da doença, análises que ponderam a relação entre a eficácia e os custos de cada estratégia são essenciais para o processo de tomada de decisão (Secoli *et al.*,

2010). Dessa forma, este estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar a relação de custo-efetividade das diferentes opções de tratamento farmacológico para SBH no Brasil.

MÉTODOS

Visão geral da análise

Um modelo de Markov foi desenvolvido em Microsoft Excel, versão 2016, para analisar a relação de custo-efetividade de mirabegrona 50 mg, uma vez ao dia, em comparação aos agentes antimuscarínicos registrados no país para o manejo da SBH em primeira escolha de tratamento:

- Tolterodina de liberação estendida: 4 mg uma vez ao dia;
- Oxibutinina de liberação estendida: 10 mg uma vez ao dia;
- Oxibutinina de liberação imediata: 5 mg duas vezes ao dia;
- Darifenacina: 7,5 mg ou 15 mg uma vez ao dia;
- Solifenacina: 5 mg ou 10 mg uma vez ao dia.

O modelo simulou o manejo terapêutico e o curso natural da doença, bem como as complicações relativas ao tratamento e seu impacto em custos e desfechos. O desfecho da análise foi medido pela melhora do nível de gravidade da doença em termos de frequência de micção e episódios de incontinência. O modelo adotou ciclos mensais e um horizonte de tempo de um ano. Esse horizonte é justificado pelo fato de que dados de mundo real sugerem que, em média, 75% a 90% dos pacientes descontinuam a terapia de primeira linha em até um ano (Wagg *et al.*, 2017). O modelo assumiu que não há troca de tratamento. Dessa forma, pacientes que descontinuam a medicação permanecem sem tratamento, não iniciando uma estratégia terapêutica subsequente. Essa escolha foi realizada para evitar maior complexidade da análise, além de evitar o impacto causado por diferentes sequências de tratamento em custos e desfechos. Dessa forma, assegura-se que os resultados da análise são decorrentes exclusivamente do tratamento farmacológico de primeira escolha analisado. Foram adotadas tanto a perspectiva do sistema de saúde público quanto a do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Estrutura do modelo

Os pacientes iniciaram o modelo em tratamento com mirabegrona ou um dos comparadores selecionados, sendo distribuídos em cinco níveis de gravidade da doença, de acordo com a frequência miccional e o número de episódios de incontinência. A cada ciclo mensal poderiam melhorar (transitar para um estado de menor gravidade da doença), piorar (estado de maior gravidade) ou permanecer no mesmo nível do ciclo anterior (Figura 1). De acordo com o nível de gravidade da doença, poderiam haver a ocorrência de comorbidades e a

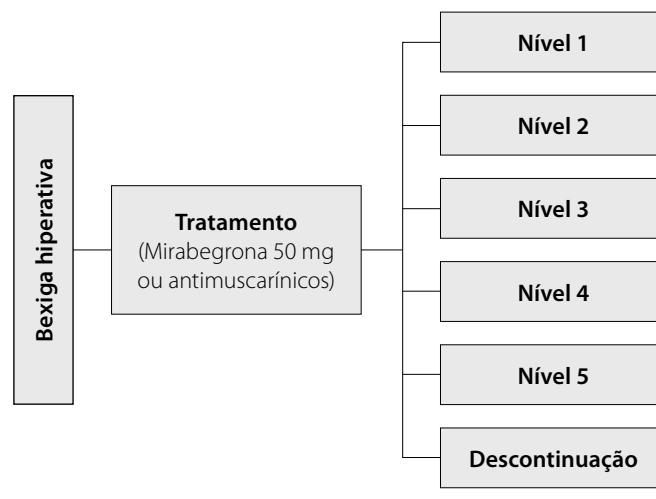


Figura 1. Estrutura simplificada do modelo.

necessidade do uso de absorventes para incontinência. Além disso, os pacientes permanecem sob risco de EAs e das consequências da carga anticolinérgica relativa ao tratamento com antimuscarínicos. O modelo considerou taxas de descontinuação específicas para cada medicamento de acordo com dados encontrados na literatura (Chapple *et al.*, 2017).

Os custos incluíram a aquisição de medicamentos, consultas, monitoramento, comorbidades e EAs relacionados à doença e à carga anticolinérgica, bem como a aquisição de absorventes para incontinência. Os resultados foram apresentados por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que corresponde ao custo incremental em relação ao benefício promovido pela intervenção (em relação à melhora do nível de gravidade da doença medido pela frequência miccional e número de episódios de incontinência).

Parâmetros do modelo

Dados basais

As distribuições de idade e gênero da coorte hipotética foram extraídas do estudo *Brazil LUTS*, apresentadas na Tabela 1 (Soler *et al.*, 2018). Os níveis de gravidade inicial dos sintomas basearam-se em dados do estudo SCORPIO, apresentadas na Tabela 2 (Khullar *et al.*, 2013).

Tabela 1. Distribuição inicial dos pacientes por sexo e idade (Soler *et al.*, 2018)

Faixa etária	Homens, %	Mulheres, %
20-44	7,3	6,9
45-54	15,3	16,0
55-64	12,8	14,7
65-74	8,2	10,5
75+	3,4	4,9

Tabela 2. Distribuição inicial dos pacientes por nível de gravidade da doença (Khullar *et al.*, 2013)

Nível de gravidade – Micção	%	Nível de gravidade – Incontinência	%
1 (≤ 8 episódios por dia)	6,3	1 (0 episódio por dia)	38,9
2 (8-10 episódios por dia)	30,7	2 (0-1 episódio por dia)	18,8
3 (10-12 episódios por dia)	27,2	1 (1-2 episódios por dia)	14,6
4 (12-14 episódios por dia)	19,5	1 (2-3 episódios por dia)	9,2
5 (> 14 episódios por dia)	16,4	1 (3 episódios por dia)	18,5

Probabilidades de transição

As probabilidades de transição entre os níveis de gravidade da doença foram obtidos a partir de um modelo de regressão multinomial com dados do estudo SCORPIO e uma metanálise de comparação indireta que incluiu estudos clínicos com antimuscarínicos (fesoterodina, solifenacina, tolterodina, oxibutinina e tróspio) [Khullar *et al.*, 2013; National Institute For Health and Care Excellence (NICE), 2013; Nazir *et al.*, 2015]. Resultados do estudo SCORPIO indicam que a melhora dos sintomas da doença é mais evidente nas primeiras quatro semanas de tratamento, reduzindo progressivamente nas semanas seguintes. Dessa forma, adotou-se a premissa de que as probabilidades de transição iriam variar durante os primeiros três meses de tratamento e, após esse período, permaneceriam constantes ao longo dos nove meses seguintes (considerando um horizonte temporal de um ano).

Descontinuação do tratamento

Taxas de persistência específicas por tratamento foram extraídas de um estudo que avaliou esse parâmetro em pacientes com SBH no Reino Unido, conforme apresentado na Tabela 3 (Chapple *et al.*, 2017).

Tabela 3. Persistência no tratamento (Chapple *et al.*, 2017)

Medicamento	Mês 1, %	Mês 12, %	Longo prazo, %
Mirabegrona	77,1	38,5	31,2
Tolterodina	63,8	24,3	18,5
Oxibutinina LI	52,6	12,8	10,0
Oxibutinina LE	59,8	17,6	13,4
Darifenacina (7,5/15 mg)	63,8	16,0	12,4
Solifenacina (5/10 mg)	65,1	25,6	19,0

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida.

Comorbidades relacionadas à SBH

O modelo considerou as comorbidades mais frequentes relacionadas à SBH: depressão, rash cutâneo e infecção do trato urinário – ITU (Arlandis-Guzman *et al.*, 2011; Irwin *et al.*, 2006). As probabilidades de rash e ITU em seis meses foram extraídas de Arlandis-Guzman *et al.* (2011) e convertidas em probabilidades mensais (Arlandis-Guzman *et al.*, 2011). Já a probabilidade de depressão foi extraída de Irwin *et al.* (2006) apresentado na Tabela 4 (Irwin *et al.*, 2006). A quantidade de absorventes diários para incontinência foi extraída do estudo SCORPIO (Khullar *et al.*, 2013).

Tabela 4. Probabilidade mensal da ocorrência de comorbidades e uso diário de absorventes para incontinência (Irwin *et al.*, 2006; Arlandis-Guzman *et al.*, 2011; Khullar *et al.*, 2013)

Nível de gravidade	Depressão	Rash	ITU	Absorventes/dia
Nível 1	0,011	0,016	0,035	0,170
Nível 2	0,012	0,017	0,040	0,750
Nível 3	0,015	0,018	0,050	1,380
Nível 4	0,017	0,019	0,059	1,890
Nível 5	0,021	0,020	0,074	3,340

ITU: infecção do trato urinário.

Carga anticolinérgica

A carga anticolinérgica, definida como o efeito cumulativo de pelo menos um medicamento com ação anticolinérgica, está associada à ocorrência de diferentes eventos de acordo com o grau de exposição (Nery & Reis, 2019). Uma análise do *Regenstrief Medical Record System* (RMRS), base de dados de informações médicas que abrange 1,3 milhão de pacientes do centro médico da Universidade de Indiana, demonstrou correlação positiva entre a utilização de antimuscarínicos e a carga anticolinérgica. Especificamente, um aumento de um ponto na carga anticolinérgica resultou em um incremento de 1,14 visita médica e 0,11 visita à emergência anualmente, ajustado por idade, gênero, raça e comorbidades (Campbell *et al.*, 2016; Wielage *et al.*, 2016). Segundo a escala brasileira de atividade anticolinérgica, os antimuscarínicos apresentam escore 3, enquanto o uso de mirabegrona não está associado a aumento da carga anticolinérgica (Nery & Reis, 2019).

Uso de recursos e custos

Custos foram avaliados de acordo com a perspectiva do pagador (público e privado). O padrão de uso de recursos foi determinado por meio da opinião de especialistas e custeado de acordo com as tabelas apropriadas à perspectiva adotada [pública: Tabela SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos); privada: CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos) 5ª edição com atualização de custos de acordo com os valores de porte

de 2018]. O custo unitário dos absorventes para incontinência foi extraído do Banco de Preços em Saúde, para a perspectiva pública, e do preço médio do item em farmácias, conforme busca conduzida na internet. Custos de medicamentos foram extraídos da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, considerando o preço-fábrica (PF) ou o preço máximo de venda ao governo (PMVG), com 18% de ICMS, para as perspectivas privada e pública, respectivamente. Os custos consideraram a média de preços, incluindo medicamentos de referência e genéricos disponíveis no mercado.

A Tabela 5 apresenta os custos de aquisição de medicamentos utilizados na análise. Já a Tabela 6 apresenta os custos com manejo de comorbidades e o custo unitário de consultas, visita à emergência e absorventes para incontinência. Os parâmetros utilizados para o cálculo de custos estão apresentados como material suplementar.

Tabela 5. Custo mensal com aquisição de medicamentos

Medicamento	Privada, R\$ (PF 18%)	Pública, R\$ (PMVG 18%)
Mirabegrona	182,20	145,47
Tolterodina	320,46	255,86
Oxibutinina LI	37,91	30,27
Oxibutinina LE	75,32	60,14
Darifenacina (7,5/15 mg)	190,90	152,34
Solifenacina (5 mg)	115,01	91,83
Solifenacina (10 mg)	140,73	112,36

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida; PF: preço-fábrica; PMVG: preço máximo de venda ao governo.

Tabela 6. Custo de comorbidades

Item de custo	Privada, R\$	Pública, R\$
Manejo de depressão	364,09	11,57
Manejo de rash	115,89	15,35
Manejo da infecção do trato urinário	364,98	41,95
Consulta (custo unitário)	75,32	10,00
Visita à emergência (diária)	460,06	12,47
Absorventes para incontinência	2,90	1,30

Análise de sensibilidade

O impacto das incertezas nos resultados do caso-base da análise foi avaliado por meio de análise de sensibilidade determinística.

Resultados

Perspectiva do sistema de saúde suplementar

Os resultados de custo-efetividade para a perspectiva do sistema de saúde suplementar no horizonte de tempo de um ano,

considerando uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, estão apresentados na Tabela 7. A Tabela 8 apresenta os resultados incrementais, enquanto a Tabela 9 apresenta a RCEI. Em termos gerais, o tratamento com mirabegrona apre-

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade (horizonte temporal de 1 ano), sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar

Medicamento	Custo total, R\$	Melhora do nível de incontinência	Melhora do nível de micção
Mirabegrona	2.455,26	0,491	0,498
Tolterodina	3.196,27	0,303	0,291
Oxibutinina LI	1.707,24	0,168	0,160
Oxibutinina LE	1.881,51	0,229	0,210
Darifenacina	2.402,36	0,210	0,201
Solifenacina (5 mg)	2.134,98	0,326	0,187
Solifenacina (10 mg)	2.274,08	0,326	0,311

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida.

Tabela 8. Resultados incrementais, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar

Medicamento	Custo incremental, R\$	Melhora do nível de incontinência	Melhora do nível de micção
Mirabegrona	-	-	-
Tolterodina	- 741,01	0,188	0,207
Oxibutinina LI	748,02	0,168	0,338
Oxibutinina LE	573,75	0,262	0,280
Darifenacina	52,90	0,210	0,298
Solifenacina (5 mg)	320,28	0,164	0,187
Solifenacina (10 mg)	181,17	0,164	0,187

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida.

Tabela 9. Razão de custo-efetividade incremental, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar

Medicamento	RCEI (R\$/melhora do nível de incontinência)	RCEI (R\$/melhora do nível de micção)
Mirabegrona	-	-
Tolterodina	Dominante	Dominante
Oxibutinina LI	2.317,14	2.211,57
Oxibutinina LE	2.189,57	2.046,91
Darifenacina	188,73	177,69
Solifenacina (5 mg)	1.949,69	1.711,59
Solifenacina (10 mg)	1.102,88	968,19

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

sentou maior efetividade quanto à melhora dos níveis de gravidade da incontinência e frequência de micção. Em relação aos custos, o tratamento foi dominante quando comparado à tolterodina e custo-efetivo *versus* os demais comparadores.

Perspectiva do sistema de saúde público

Assim como para o sistema de saúde suplementar, a mirabegrona apresentou maior efetividade quanto à melhora dos níveis de gravidade da incontinência e frequência de micção, sendo dominante em relação à tolterodina e custo-efetiva quanto aos demais comparadores. A Tabela 10 apresenta os resultados de custo-efetividade, enquanto a Tabela 11 e a Tabela 12 apresentam os resultados incrementais e a RCEI, respectivamente.

Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros de maior influência em relação aos resultados, independentemente da perspectiva, foram as taxas de persistência em 1 e 12 meses para mirabegrona e seus comparadores. No entanto, em nenhuma das comparações ou perspectivas a variação desse parâmetro foi capaz de alterar de maneira significativa os resultados da análise.

Discussão

Este estudo foi conduzido com o objetivo de determinar a relação de custo-efetividade de mirabegrona como tratamento de primeira escolha para SBH, utilizando como comparadores os antimuscarínicos orais comumente prescritos no manejo de pacientes adultos no Brasil. Os antimuscarínicos disponíveis e incluídos na avaliação foram tolterodina, oxibutinina, darifenacina e solifenacina. Foram considerados como pagadores o sistema de saúde público e o privado. A condução de análises econômicas para a avaliação de tecnologias em saúde é capaz de auxiliar no processo de tomada de decisão, uma vez que pondera a relação entre custos decorrentes de sua adoção e os benefícios clínicos (Secoli *et al.*, 2010).

O sistema brasileiro de saúde é atualmente dividido em duas estratégias principais, o sistema público, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), e o sistema privado, por meio do sistema de saúde suplementar (Paim *et al.*, 2011; Pietrobon *et al.*, 2008). O sistema brasileiro de saúde suplementar atende aproximadamente 47 milhões de brasileiros, correspondendo a cerca de 24% da população. O restante da população recebe assistência por meio do SUS [Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), 2019]. Dessa forma, este estudo traz uma visão global do tratamento farmacológico da SBH, sob a perspectiva da assistência à saúde no Brasil, uma vez que ambos os tipos de financiamento são analisados.

Em estudos de farmacoeconomia, realiza-se uma análise em que os custos de determinada tecnologia são confrontados com seus benefícios clínicos, obtendo-se a relação de custo-efetividade. Uma tecnologia pode ser considerada custo-efetiva quando é observado um melhor desfecho clínico, porém com maior custo, desde que o custo incremental es-

Tabela 10. Resultados da análise de custo-efetividade (horizonte temporal de 1 ano), sob a perspectiva do pagador público

Medicamento	Custo total, R\$	Melhora do nível de incontinência	Melhora do nível de micção
Mirabegrona	1.396,01	0,491	0,498
Tolterodina	1.814,90	0,303	0,291
Oxibutinina LI	626,24	0,168	0,160
Oxibutinina LE	765,21	0,229	0,210
Darifenacina	1.180,95	0,210	0,201
Solifenacina (5 mg)	967,38	0,326	0,187
Solifenacina (10 mg)	1.078,41	0,326	0,311

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida.

Tabela 11. Resultados incrementais, sob a perspectiva do pagador público

Medicamento	Custo incremental, R\$	Melhora do nível de incontinência	Melhora do nível de micção
Mirabegrona	-	-	-
Tolterodina	- 418,89	0,188	0,207
Oxibutinina LI	769,77	0,168	0,338
Oxibutinina LE	630,80	0,262	0,280
Darifenacina	215,06	0,210	0,298
Solifenacina (5 mg)	428,63	0,164	0,187
Solifenacina (10 mg)	317,60	0,164	0,187

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida.

Tabela 12. Razão de custo-efetividade incremental, sob a perspectiva do pagador público

Medicamento	RCEI (R\$/melhora do nível de incontinência)	RCEI (R\$/melhora do nível de micção)
Mirabegrona	-	-
Tolterodina	Dominante	Dominante
Oxibutinina LI	2.384,54	2.275,89
Oxibutinina LE	2.407,31	2.250,46
Darifenacina	767,29	722,43
Solifenacina (5 mg)	2.609,30	2.290,64
Solifenacina (10 mg)	1.933,36	1.697,25

LI: liberação imediata; LE: liberação estendida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

tados com seus benefícios clínicos, obtendo-se a relação de custo-efetividade. Uma tecnologia pode ser considerada custo-efetiva quando é observado um melhor desfecho clínico, porém com maior custo, desde que o custo incremental es-

teja abaixo do limiar de disposição a pagar. A intervenção é dita dominante em relação ao seu comparador quando gera economia de recursos, além de ganhos em termos de eficácia. Ainda, pode ser considerada dominada quando gera custo incremental e pior desfecho clínico (Secoli *et al.*, 2010).

Na presente análise, a mirabegrona mostrou-se dominante em relação ao uso de tolterodina, sob as perspectivas pública e privada. Estudos conduzidos na Colômbia, Japão, Estados Unidos e Reino Unido demonstraram o custo-efetividade da mirabegrona quando comparada à tolterodina (Aballéa *et al.*, 2014; Nazir *et al.*, 2015; Parise *et al.*, 2020; Wielage *et al.*, 2016; Yamanishi *et al.*, 2018). Em uma análise conduzida nos Estados Unidos, a mirabegrona se mostrou dominante em relação à tolterodina (Wielage *et al.*, 2016).

Quando considerados os outros comparadores incluídos nesta análise (oxibutinina, darifenacina e solifenacina), a mirabegrona não se mostrou dominante (menor custo e maior efetividade), porém foi custo-efetiva (maior efetividade e custo incremental abaixo do limiar de disposição a pagar) quando considerado um limite de disposição a pagar de um PIB *per capita* (R\$ 32.747), corroborando achados previamente descritos (Nazir *et al.*, 2015; Parise *et al.*, 2020; Wielage *et al.*, 2016). Wielage *et al.* (2016) observaram a dominância da mirabegrona quando comparada à solifenacina, avaliada sob a perspectiva do sistema americano de saúde. Uma possível explicação para essa diferença está no horizonte temporal adotado. No presente estudo, um período de apenas um ano foi adotado, enquanto Wielage *et al.* (2016) utilizam um horizonte temporal de três anos (Wielage *et al.*, 2016).

Maiores taxas de persistência do tratamento com mirabegrona comparada aos antimuscarínicos foram relatadas (Chapple *et al.*, 2017; Kato *et al.*, 2017; Wagg *et al.*, 2015). Essa diferença é o fator com maior influência nos resultados desta análise. A persistência no tratamento determina a distribuição dos pacientes por nível de gravidade da doença, no decorrer do horizonte de um ano. Adicionalmente, o nível de gravidade de incontinência está associado à ocorrência de comorbidades comuns à SBH, as quais foram incluídas no modelo: depressão, rash cutâneo e ITU. Para ajustar as probabilidades das comorbidades à gravidade da incontinência, elas foram transformadas de uma distribuição binária (controlada/não controlada) para uma distribuição contínua, assumindo uma relação linear com os episódios de incontinência e assumindo que o maior nível de gravidade nesse modelo foi o estado não controlado, seguindo o mesmo racional descrito por estudo conduzido na Colômbia (Parise *et al.*, 2020). Outro fator importante no modelo foi a estimativa do impacto da carga anticolinérgica, associada ao uso de antimuscarínicos, mas não ao de mirabegrona (Nery & Reis, 2019). O escore de carga anticolinérgica foi diretamente associado com a utilização de recursos em saúde e risco de deterioração cognitiva (Campbell *et al.*, 2016).

Os resultados desta análise sugerem que a mirabegrona é custo-efetiva comparada aos antimuscarínicos, sob a perspectiva dos sistemas de saúde suplementar e público. O maior custo com a aquisição de mirabegrona em relação aos comparadores foi compensado por sua maior efetividade quanto à melhora dos níveis de gravidade da incontinência e frequência de micção, maior persistência, menos comorbidades relacionadas à SBH, ausência de carga anticolinérgica e menor utilização de absorventes para incontinência. Custos com o manejo de EAs comuns a essas medicações, como boca seca e constipação, não foram incluídos na análise, já que eles podem ser considerados na análise dos custos com o aumento da carga anticolinérgica. Sob a perspectiva dos pacientes, a ocorrência desses EAs gera significativo incômodo e é uma razão comum para a descontinuação do tratamento (Kelleher *et al.*, 2018). A melhora de desfechos clínicos tem influência na adesão ao tratamento e observou-se redução de custos com pacientes que persistem com o tratamento para SBH comparados àqueles que trocam de medicação antimuscarínica (Ivanova *et al.*, 2014).

Custos indiretos com impacto populacional também não foram incluídos, como a perda de produtividade. A SBH está associada à maior ocorrência de absenteísmo e redução da produtividade no trabalho. No estudo Brasil LUTS, 2% dos homens e 6,5% das mulheres relataram faltar ao trabalho devido à SBH. O impacto da doença no âmbito pessoal é ainda mais significativo, 14,8% dos homens e 25,8% das mulheres reportaram que a SBH leva à perda de atividades de lazer e/ou tem impacto negativo nas atividades diárias (Gomes *et al.*, 2020). Portanto, há um nível significativo de custos indiretos e intangíveis para o paciente com SBH, que podem ser amenizados com melhor persistência do tratamento.

Apesar dos achados relevantes apresentados, este estudo apresenta limitações. Os dados utilizados na construção do modelo são oriundos de estudos internacionais, uma vez que não há estudos conduzidos na população brasileira para alguns dos desfechos considerados, podendo influenciar as estimativas geradas. Além disso, o modelo assume que pacientes que descontinuam o tratamento para SBH permanecem sem tratamento durante o horizonte de um ano, ou seja, sem iniciar novo tratamento farmacológico ou mesmo sem retornar ao tratamento inicial. Embora, dessa forma, o impacto causado por diferentes sequências de tratamento em custos e desfechos possa ser minimizado, padrões de tratamento para SBH no Brasil podem não estar acuradamente refletidos no modelo. Além disso, determinou-se o custo-efetividade da intervenção com base em um limiar de disposição a pagar equivalente a um PIB *per capita*. Porém, sabe-se que a determinação de custo-efetividade de uma intervenção é decorrente de múltiplos fatores e não deve ser determinada apenas por um limiar fixo predeterminado.

Conclusão

A análise de custo-efetividade do uso de mirabegrona como primeira escolha de tratamento farmacológico para a SBH demonstrou dominância desse agente quando comparado à tolterodina, um agente antimuscarínico oral, ou seja, apresentando maior efetividade e menor custo, tanto na perspectiva do sistema de saúde público como na do sistema de saúde suplementar. Além disso, a mirabegrona demonstrou ser custo-efetiva na comparação com os demais agentes antimuscarínicos: oxibutina, darifenacina e solifenacina. Dessa forma, é possível concluir

que a mirabegrona pode ser considerada a melhor opção para o tratamento farmacológico da SBH, com potencial de redução de custos ao longo do tempo, sob as perspectivas do sistema de saúde suplementar e público no Brasil.

Agradecimentos

Agradecemos à SENSE Company pelo apoio com o desenvolvimento do modelo econômico e a redação científica durante o desenvolvimento deste manuscrito. Esse apoio foi financiado pela Astellas.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Parâmetros considerados para o cálculo do custo da depressão, perspectiva pública

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo médico						
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2019	03.01.01.007-2
Subtotal do custo médico				R\$ 10,00		
Custo farmacêutico						
Fluoxetina	100%	30	R\$ 0,05	R\$ 1,57	BPS, 06/2019	BR0273009
Subtotal do custo farmacêutico				R\$ 1,57		
TOTAL				R\$ 11,57		

Parâmetros considerados para o cálculo do custo da depressão, perspectiva do sistema de saúde suplementar

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo médico						
Consulta com especialista	100%	3	R\$ 104,64	R\$ 313,92	CBHPM 2018	1.01.01.01-2
Fluoxetina – 20 mg/dia	100%	30	R\$ 1,67	R\$ 50,17	CMED 09/19, PF 18%	507602307111319
TOTAL				R\$ 364,09		

Parâmetros considerados para o cálculo do custo do *rash*, perspectiva pública

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo médico						
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 10,00	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2019	03.01.01.007-2
Subtotal do custo médico				R\$ 10,00		
Custo farmacêutico						
Hidrocortisona creme	50%	2	R\$ 5,35	R\$ 5,35	BPS, 06/2019	BR0268851
Subtotal do custo farmacêutico				R\$ 5,35		
CUSTO TOTAL				R\$ 15,35		

Parâmetros considerados para o cálculo do custo do *rash*, perspectiva do sistema de saúde suplementar

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo médico						
Consulta com especialista	100%	1	R\$ 104,64	R\$ 104,64	CBHPM 2018	1.01.01.01-2
Hidrocortisona creme	50%	1	R\$ 22,49	R\$ 11,25	CMED 09/19, PF 18%	538912050013813
CUSTO TOTAL				R\$ 115,89		

Parâmetros considerados para o cálculo do custo da infecção do trato urinário, perspectiva pública

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo médico						
Consulta médica	100%	2	R\$ 10,00	R\$ 20,00	SIGTAP 02/2019	03.01.01.007-2
EAS	100%	2	R\$ 3,70	R\$ 7,40	SIGTAP 02/2019	02.02.05.001-7
Urinocultura	100%	2	R\$ 5,62	R\$ 11,24	SIGTAP 02/2019	02.02.08.008-0
Subtotal do custo médico				R\$ 38,64		
Custo farmacêutico						
Norfloxacino 400 mg duas vezes ao dia/7 dias	100%	14	R\$ 0,24	R\$ 3,31	BPS, 10/2019	BR0305270
Subtotal do custo farmacêutico				R\$ 3,31		
TOTAL				R\$ 41,95		

Parâmetros considerados para o cálculo do custo da infecção do trato urinário, perspectiva do sistema de saúde suplementar

	Frequência	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Custo médico						
Consulta médica	100%	2	R\$ 104,64	R\$ 209,28	CBHPM 2018	1.01.01.01-2
EAS	100%	2	R\$ 17,37	R\$ 34,74	CBHPM 2018	4.03.11.21-0
Urinocultura	100%	2	R\$ 37,64	R\$ 75,28	CBHPM 2018	4.03.10.21-3
Ciprofloxacino – 500 mg/dia por 7 dias	100%	7	R\$ 6,53	R\$ 45,68	CMED 09/19, PF 18%	538915100024417
TOTAL				R\$ 364,98		

Parâmetros considerados para o cálculo do custo de visitas médicas e *pads* para incontinência, perspectiva pública

	Custo unitário	Fonte	Código
Consulta em serviço de atenção primária	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2019	03.01.01.007-2
Consulta ambulatorial	R\$ 10,00	SIGTAP 02/2019	03.01.01.007-2
Atendimento em serviço de emergência	R\$ 12,47	SIGTAP 02/2019	03.01.06.002-9
Absorventes para incontinência	R\$ 1,30	BPS, 06/2019	BR0358131

Parâmetros considerados para o cálculo do custo de visitas médicas e *pads* para incontinência, perspectiva do sistema de saúde suplementar

	Custo unitário	Fonte	Código
Consulta em serviço de atenção primária	R\$ 104,64	CBHPM 2018	1.01.01.01-2
Consulta ambulatorial	R\$ 104,64	CBHPM 2018	1.01.01.01-2
Atendimento em serviço de emergência	R\$ 460,06	Planserv	71.00.118-1
Absorventes para incontinência	R\$ 2,90		

Referências bibliográficas

- Aballéa S, Maman K, Thokagevistik K, Nazir J, Odeyemi IA, Hakimi Z, et al. Cost effectiveness of mirabegron compared with tolterodine extended release for the treatment of adults with overactive bladder in the United Kingdom. *Clin Drug Investig.* 2014;35(2):83-93.
- Abrams P, Kelleher CJ, Kerr LA, Rogers RG. Overactive bladder significantly affects quality of life. *Am J Manag Care.* 2000;6(11 Suppl):S580-90.
- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Sala de Situação. 2019. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>. Accessed on: Set 30, 2019.
- Arlandis-Guzman S, Errando-Smet C, Trocio J, Arumi D, Rojas J. Cost-effectiveness analysis of antimuscarinics in the treatment of patients with overactive bladder in Spain: A decision-tree model. *BMC Urol.* 2011;11:9.
- Campbell NL, Perkins AJ, Bradt P, Perk S, Wielage RC, Boustani MA, et al. Association of Anticholinergic Burden with Cognitive Impairment and Health Care Utilization Among a Diverse Ambulatory Older Adult Population. *Pharmacotherapy.* 2016;36(11):1123-31.
- Chapple CR, Nazir J, Hakimi Z, Bowditch S, Fatoye F, Guelfucci F, et al. Persistence and Adherence with Mirabegron versus Antimuscarinic Agents in Patients with Overactive Bladder: A Retrospective Observational Study in UK Clinical Practice. *Eur Urol.* 2017;72(3):389-99.

- Corcos J, Przydacz M, Campeau L, Witten J, Hickling D, Honeine C, et al. CUA guideline on adult overactive bladder. *Can Urol Assoc J*. 2017;11(5):E142-73.
- Deeks ED. Mirabegron: A Review in Overactive Bladder Syndrome. *Drugs*. 2018;78(8):833-44.
- Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M, Soler R. Association Among Lower Urinary Tract Symptoms, Erectile Function, and Sexual Satisfaction: Results from the Brazil LUTS Study. *Sex Med*. 2020;8(1):45-56.
- Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M, Soler R. Impact of OAB symptoms on work, quality of life and treatment-seeking behavior in Brazil [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Curr Med Res Opin*. 2020;1.
- International Continence Society (ICS). Overactive Bladder. 2018. Available from: <https://www.ics.org/committees/standardisation/terminologydiscussions/overactivebladder#targetText=In>. Accessed on: Dec 10, 2019.
- Irwin D, Milsom I, Reilly K, Hunskaar S, Coyne KS, Kopp Z, et al. Men and women with overactive bladder symptoms report higher prevalence of depression and lower quality of life: Results from the EPIC study. *NeuroUrol Urodynamics*. 2006;25(6).
- Irwin DE, Mungapen L, Milsom I, Kopp Z, Reeves P, Kelleher C. The economic impact of overactive bladder syndrome in six Western countries. *BJU Int*. 2009;103(2):202-9.
- Irwin DE, Kopp ZS, Agatep B, Milsom I, Abrams P. Worldwide prevalence estimates of lower urinary tract symptoms, overactive bladder, urinary incontinence and bladder outlet obstruction. *BJU Int*. 2011;108(7):1132-9.
- Ivanova JI, Hayes-Larson E, Sorg RA, Birnbaum HG, Berner T. Healthcare resource use and costs of privately insured patients who switch, discontinue, or persist on anti-muscarinic therapy for overactive bladder. *J Med Econ*. 2014;17(10):741-50.
- Johnston KM, Walker DR, Lakzadeh P. Characterizing the Health-Related Quality of Life Burden of Overactive Bladder Using Disease-Specific Patient-Reported Outcome Measures: A Systematic Literature Review. *Adv Ther*. 2019;36(3):548-62.
- Kato D, Uno S, Van Schyndle J, Fan A, Kimura T. Persistence and adherence to overactive bladder medications in Japan: A large nationwide real-world analysis. *Int J Urol*. 2017;24(10):757-64.
- Kelleher C, Hakimi Z, Zur R, Siddiqui E, Maman K, Aballéa S, et al. Efficacy and Tolerability of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Monotherapy or Combination Therapies for Overactive Bladder: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol*. 2018;74(3):324-33.
- Khullar V, Amarengo G, Angulo JC, Cambroner J, Høye K, Milsom I, et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol*. 2013;63(2):283-95.
- Leron E, Weintraub AY, Mastrolia SA, Schwarzman P. Overactive Bladder Syndrome: Evaluation and Management. *Curr Urol*. 2018;11(3):117-25.
- Lightner DJ, Gomelsky A, Souter L, Vasavada SP. Diagnosis and Treatment of Overactive Bladder (Non-Neurogenic) in Adults: AUA/SUFU Guideline Amendment 2019. *J Urol*. 2019;202(3):558-63.
- National Institute For Health and Care Excellence (NICE). Mirabegron for treating symptoms of overactive bladder. 2013. p. 1-50. Available from: guidance.nice.org.uk/ta290.
- Nazir J, Maman K, Neine ME, Briquet B, Odeyemi IA, Hakimi Z, et al. Cost-Effectiveness of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in the United Kingdom. *Value Health*. 2015;18(6):783-90.
- Nery RT, Reis AMM. Development of a Brazilian anticholinergic activity drug scale. *Einstein (São Paulo)*. 2019;17(2):1-6.
- Nitti VW, Khullar V, van Kerrebroeck P, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies. *Int J Clin Pract*. 2013;67(7):619-32.
- Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: History, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.
- Parise H, Espinosa R, Dea K, Anaya P, Montoya G, Ng DB. Cost Effectiveness of Mirabegron Compared with Antimuscarinic Agents for the Treatment of Adults with Overactive Bladder in Colombia. *Pharmacoeconom Open*. 2020;4(1):79-90.
- Pietrobon L, Prado ML, Caetano JC. Saúde suplementar no Brasil: o papel da Agência Nacional de Saúde Suplementar na regulação do setor. *Physis*. 2008;18(4):767-83.
- Powell LC, Szabo SM, Walker D, Gooch K. The economic burden of overactive bladder in the United States: A systematic literature review. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(4):1241-9.
- Ricetto Sacomani CA, De Almeida FG, Silvinato A, Bernardo wm. Overactive bladder – pharmacological treatment. *Rev Assoc Med Bras*. 2019;65(4):487-92.
- 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).
- Soler R, Averbeck MA, Koyama MAH, Gomes CM. Impact of LUTS on treatment-related behaviors and quality of life: A population-based study in Brazil. *NeuroUrol Urodyn*. 2019;38(6):1579-87.
- Soler R, Gomes CM, Averbeck MA, Koyama M. The prevalence of lower urinary tract symptoms (LUTS) in Brazil: Results from the epidemiology of LUTS (Brazil LUTS) study. *NeuroUrol Urodyn*. 2018;37(4):1356-64.
- Tubaro A. Defining overactive bladder: Epidemiology and burden of disease. *Urology*. 2004;64(6 Suppl 1):2-6.
- Wagg AS, Foley S, Peters J, Nazir J, Kool-Houweling L, Scrine L. Persistence and adherence with mirabegron vs antimuscarinics in overactive bladder: Retrospective analysis of a UK General Practice prescription database. *Int J Clin Pract*. 2017;71(10).
- Wagg A, Franks B, Ramos B, Berner T. Persistence and adherence with the new beta-3 receptor agonist, mirabegron, versus antimuscarinics in overactive bladder: Early experience in Canada. *J Can Urol Assoc*. 2015;9(9-10):343-50.
- Wielage RC, Perk S, Campbell NL, Klein TM, Posta LM, Yuran T, et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: cost-effectiveness from US commercial health-plan and Medicare Advantage perspectives. *J Med Econ*. 2016;19(12):1135-43.
- Yamanishi Y, Yamanishi T, Tajima H, Ikeda S. Mirabegron or tolterodine for the treatment of overactive bladder in Japan: Which drug is more cost-effective as the first-line treatment? *Int J Urol*. 2018;25(10):863-70.

Radioterapia intraoperatória com elétrons no tratamento do câncer colorretal localmente avançado submetido a ressecção incompleta: análise econômica sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Intraoperative electron-beam radiotherapy in locally advanced rectal cancer, in patients submitted to suboptimal surgery: economic analysis on the Brazilian Private Health Care system perspective

Marcos Santos¹

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p66-70

Palavras-chave:

radioterapia intraoperatória, câncer de reto, controle local

Keywords:

intraoperative radiotherapy, rectum cancer, local control

RESUMO

Objetivo: Este estudo objetivou avaliar o custo-efetividade da aplicação da radioterapia intraoperatória com elétrons (RIOe) no paciente com câncer retal localmente avançado (CRLA) submetido a radio/quimioterapia neoadjuvante seguida de ressecção incompleta (margem comprometida ou doença grosseira residual). **Métodos:** Para tanto, foi elaborado um modelo de Markov. Os dados de eficácia, efeitos secundários, controle local e sobrevida global foram extraídos da literatura. A perspectiva considerada foi a do sistema de saúde privado brasileiro. Considerou-se, para o custo e para a efetividade, uma taxa de desconto anual de 5%. **Resultados:** A estratégia que continha a RIOe mostrou-se, nesse cenário, dominante em comparação à estratégia que não envolvia essa abordagem. Os resultados mostraram-se robustos após análises de sensibilidade uni e multivariadas. **Conclusão:** Concluiu-se que pode ser vantajosa, tanto para os pacientes com CRLA quanto para as operadoras de saúde do mercado privado brasileiro, a aplicação de RIOe na ocorrência de cirurgia subótima, ainda que se sugira que esses dados devem ser confirmados posteriormente, por meio da coleta de dados de mundo real, devido à ausência de níveis robustos de evidência, na literatura, para esse cenário clínico específico.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of intraoperative electron radiotherapy (IOeRT) in patients with locally advanced rectal cancer (LARC) undergoing neoadjuvant radio-chemotherapy, followed by incomplete resection (compromised margin or gross residual disease). **Methods:** A Markov model was constructed. Data on efficacy, side effects, local control and overall survival were extracted from the literature. The perspective was that of the Brazilian private health system. For the cost and effectiveness, an annual discount rate of 5% was considered. **Results:** The strategy that contained IOeRT was, in this scenario, dominant, in comparison to standard of care. Results were considered robust, after univariate and multivariate sensitivity analyzes. **Conclusions:** We concluded that it can be advantageous, both for patients with LARC submitted to suboptimal surgery, as well as for Brazilian health insurance companies, the application of IOeRT. Although it is suggested that these results should be confirmed later, through the collection of real-world data, due to the absence of randomized controlled trials, in this specific clinical scenario.

Recebido em: 20/02/2020. Aprovado para publicação em: 06/03/2020.

1. Cátedra Unesco de Bioética – Universidade de Brasília, Brasília, DF, Brasil,

Local onde o estudo foi conduzido: Cátedra Unesco de Bioética – Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, DF, Brasil.

Fontes de financiamento: O artigo não recebeu financiamento.

Conflito de interesses: O autor não tem conflito de interesses a declarar.

Autor correspondente: Marcos Santos. Cátedra Unesco de Bioética – Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, Faculdade de Ciências da Saúde – Caixa Postal 04451. Brasília, DF, Brasil. CEP: 70919-970. E-mail: marcosrxt@gmail.com

Introdução

A mais recente estimativa epidemiológica do câncer colorretal aponta para a ocorrência de, aproximadamente, 1 milhão de casos anuais entre os homens e 800 mil, entre as mulheres, em todo o mundo. As maiores incidências são encontradas na Europa (Hungria, Eslovênia, Eslováquia, Holanda e Noruega), Austrália/Nova Zelândia, América do Norte e Leste da Ásia (Bray *et al.*, 2018). Estima-se que, no Brasil, para cada ano do triênio 2020-2022, mais de 41 mil casos dessas neoplasias serão diagnosticados, o que corresponde a um risco estimado de pouco mais de 19 casos para cada 100 mil habitantes. Entre os homens, desconsiderados os tumores de pele, é o segundo mais frequente no Sudeste e Centro-Oeste; já entre as mulheres, o mesmo ocorre nas regiões Sudeste e Sul (Inca, 2019).

Desde a primeira publicação de Sauer *et al.*, em 2004 (Sauer *et al.*, 2004), posteriormente atualizada (Sauer *et al.*, 2012), o tratamento-padrão para o câncer retal localmente avançado (CRLA) compõe-se de radioterapia neoadjuvante (50,4 Gy em 28 frações dirigidos à pelve) associada a quimioterapia radiosensibilizante, seguidas de cirurgia (ressecção mesorretal total), preferencialmente após transcorrido um período superior a seis semanas (Calvo *et al.*, 2014). Essa abordagem apresenta controle local superior à estratégia adjuvante, após 10 anos de seguimento, apesar da ausência de diferenças no controle sistêmico da enfermidade ou na sobrevida global dos pacientes (Sauer *et al.*, 2012).

Evidências bem conhecidas apontam no sentido de que a radicalidade da ressecção é o preditor de sobrevida de maior significância clínica (Kusters *et al.*, 2009; Wells *et al.*, 2007). Ainda assim, observa-se uma elevada incidência de recidivas locais nesses indivíduos (Valentini *et al.*, 2011), a maior parte delas na região pré-sacral (Yu *et al.*, 2008). Dados os resultados negativos apresentados por diferentes estratégias de tratamento sistêmico, como, por exemplo, a adição de oxaliplatina às fluoropirimidinas neoadjuvantes, é possível que se tenha, com essa estratégia, atingindo um platô nos resultados, fazendo do escalonamento de dose de radioterapia uma opção interessante nesse cenário (Sole *et al.*, 2014).

A aplicação de doses superiores a 50 Gy com radioterapia externa, seja com técnica conformacional ou com radioterapia de intensidade modulada (IMRT), é dificultada pela dose limite dos órgãos ou tecidos localizados ao redor do alvo do tratamento (Kronborg *et al.*, 2019; Kundel *et al.*, 2020; Owens *et al.*, 2019). Assim sendo, há efetividade no tratamento da enfermidade microscópica, mas a dose é insuficiente para o tratamento de lesões macroscópicas ou metástases linfonodais (Fletcher, 1973). A radioterapia intraoperatória com elétrons (RIOe) tem a vantagem de poder aplicar doses adicionais de radiação em regiões profundas do leito tumoral, onde há elevado risco de presença de células tumorais remanescentes, enquanto órgãos e tecidos sãos são mobilizados, temporariamente, para fora do campo de radiação (Calvo *et al.*, 2006a).

Há evidências crescentes que sugerem que a inclusão da RIOe no tratamento multimodal do CRLA pode levar à melhora do controle local (Mirnezami *et al.*, 2013). No entanto, quando se analisa separadamente o subgrupo de pacientes para os quais foi possível atingir uma ressecção completa, estudos indicam equivalência no controle local, com ou sem RIOe (Ferenschild *et al.*, 2006; Willett *et al.*, 1991), incluso um estudo randomizado, de fase III, francês, com 142 pacientes. O controle local em cinco anos foi semelhante em ambos os grupos (91,8% com RIOe e 92,8% sem RIOe), assim como a sobrevida livre de doença e a sobrevida global dos pacientes (Dubois *et al.*, 2011).

Há, no entanto, aquelas situações em que a busca por uma ressecção com margem negativa pode ser questionável, uma vez que o tumor tenha atingido e invadido estruturas vizinhas, tornando a ressecção, quando e se possível, altamente mórbida para o paciente. A aplicação adicional de terapias locais, como a RIOe, pode ser tentada nesse cenário com o objetivo de otimizar o controle local e melhorar o resultado final da terapia oncológica (Roeder *et al.*, 2012). Aqui, a evidência, embora de inferior qualidade (não há, de que tenhamos notícia, estudos randomizados estudando essa condição clínica), aponta no sentido do melhor controle local com a RIOe (Sole *et al.*, 2014).

O objetivo deste estudo foi, então, avaliar a eficácia da RIOe como complemento do tratamento local em pacientes com CRLA submetidos a radioquimioterapia neoadjuvante, seguida de ressecção incompleta (margens comprometidas), e posteriormente avaliar o custo-efetividade dessa estratégia, em comparação ao tratamento neoadjuvante com radio e quimioterapia isolados, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Material e métodos

Foi efetuada uma revisão bibliográfica exaustiva utilizando-se de base de dados PubMed, anais de congressos, registros de estudos, lista de referências de estudos publicados, artigos de revisão e livros relevantes. Não houve restrições no tocante ao idioma dos artigos. No que se refere aos resumos publicados em anais de congressos, os investigadores foram contatados por meio de correio eletrônico em pelo menos duas oportunidades, com o objetivo de recolher informações faltantes em

Tabela 1. Questão de pesquisa estruturada no formato PICO

População	Pacientes com neoplasia de reto localmente avançada submetidos a cirurgia incompleta após radioquimioterapia neoadjuvante
Intervenção	Radioterapia conformada tridimensional associada a quimioterapia neoadjuvante + radioterapia intraoperatória com elétrons
Comparadores	Radioterapia conformada tridimensional associada a quimioterapia neoadjuvante
Desfechos	Controle local e sobrevida global

seus relatos. Ensaios clínicos randomizados publicados eram elegíveis para inclusão. Foram excluídos estudos de fase I ou II. Na ocorrência de mais de uma publicação, referente ao mesmo grupo de pacientes, a publicação mais recente foi a considerada.

Resultados

As buscas foram realizadas no mês de março de 2019. Foi avaliada a base de dados PubMed, com os seguintes termos de busca:

“Rectal Neoplasms/radiotherapy”[Mesh] OR
 “Rectal Neoplasms/surgery”[Mesh] OR “Rectal
 Neoplasms/therapy”[Mesh]) AND “Intraoperative
 Radiotherapy”[All Fields] AND “electron”[All Fields]

Não foi acrescentada nenhuma limitação de idioma no processo de busca, que retornou um artigo de Sole *et al.*, publicado no ano de 2014 (Sole *et al.*, 2014).

Descrição do estudo

Trata-se de uma análise retrospectiva que buscou avaliar os fatores de risco para recorrência locorregional na maior e mais madura coorte de pacientes tratados com RIOe para o diagnóstico de CRLA publicada na literatura. Entre janeiro de 1995 e dezembro de 2010, 335 pacientes com CRLA, em sua maioria do sexo masculino (60%), com idade variando entre 31 e 86 anos (mediana: 63), foram tratados com 50,4 Gy em 28 frações, com radioterapia externa e quimioterapia radiosensibilizante. Entre os anos de 1995 e 1998, os pacientes foram tratados com 5-FU. Entre 1998 e 2010, 400 mg de tegafur eram administrados por via oral, três vezes ao dia, do D1 ao D28 da radioterapia. De maio de 2001 a 2011, os pacientes receberam, também, dois ciclos de FOLFOX de indução, como parte de um protocolo de pesquisa descrito em outra publicação (Calvo *et al.*, 2006b). A cirurgia era programada para quatro a seis semanas após o término do tratamento combinado. Não houve registro a respeito da excisão total do mesorreto. A RIOe era aplicada em um acelerador linear não dedicado, na dose de 10 a 15 Gy (mediana: 12,5 Gy), em dose única, dirigidos ao espaço pélvico posterior. A dose da RIOe era escolhida baseando-se no tamanho do aplicado, definido de acordo com a anatomia do paciente e, também, na ocorrência (ou não) de ressecção microscopicamente completa (doses superiores, quando da ocorrência de margens comprometidas). Posteriormente, os pacientes receberam quimioterapia adjuvante, quatro a seis ciclos de 5-FU associado a leucovorina (Sole *et al.*, 2014).

Após um seguimento médio de 72,6 meses, 64,5% estavam vivos. Dos 119 que foram a óbito, 58% foram por conta de progressão da patologia. Um total de 23 doentes apresentou recidiva local (6,9%), sendo 11 dentro e 12 fora do campo de irradiação. Aproximadamente ¼ dos doentes, ao longo do seguimento, apresentou metástases a distância, sendo o pul-

mão e o fígado os órgãos mais atingidos (36 e 33 pacientes, respectivamente). Doze dos pacientes que apresentaram recidiva local foram resgatados com novo procedimento cirúrgico e seis deles estavam vivos ao final do seguimento, que variou, para esses doentes, entre 43 e 109 meses. A sobrevida global de todo o grupo, em 10 anos, foi de 62%. E o controle local, no mesmo período, foi de 92%. As variáveis que estiveram associadas a um melhor controle local foram: ressecção completa, tumor grau I ou II, margem distal igual ou superior a 1 cm e grau de regressão tumoral elevado.

Análise econômica

Para a análise econômica, de custo-efetividade, foi construído um modelo de Markov para comparar, em pacientes com diagnóstico de CRLA submetidos a radio/quimioterapia neoadjuvantes e ressecção incompleta, os braços:

- Radio/quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e RIOe, com posterior quimioterapia adjuvante;
- Radio/quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia com posterior quimioterapia adjuvante.

Como não identificamos estudos ou séries de casos de pacientes com CRLA submetidos a radio/quimioterapia neoadjuvante e cirurgia de ressecção incompleta, sem nenhum tratamento local adicional, os dados desse braço do modelo foram extraídos da metanálise de Mirnezami *et al.*, que revisou a literatura considerando como critério de inclusão qualquer radioterapia intraoperatória (e não somente aquela aplicada com elétrons) (Mirnezami *et al.*, 2013). Devido a esse fato, esse primeiro braço (experimental) não foi considerado.

O modelo simulou os possíveis desfechos desses doentes, que podem permanecer livres da recidiva das suas patologias, apresentar recidiva local ou a distância ou, finalmente, progredir para o desfecho letal. Adotaram-se ciclos anuais. Os custos incluíram os procedimentos efetuados para o tratamento inicial e aquele necessário por conta de eventuais recidivas. Valores de reembolso de consultas, exames e procedimentos foram valorados de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, 5ª edição (CBHPM, 2017). Custos de medicamentos foram extraídos da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, considerando o preço-fábrica ou o preço máximo de venda ao governo, com 18% de ICMS, em reais (R\$). Os custos consideraram a média de preços incluindo medicamentos de referência e genéricos disponíveis no mercado (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). As probabilidades de transição foram extraídas dos estudos supramencionados. Considerou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano para custos e desfechos. A perspectiva adotada foi a das operadoras do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Para que se comprovasse a robustez do modelo, foram feitas análises de sensibilidade uni e multivariadas.

Resultado da análise econômica

Observou-se que o braço de pacientes que incluía o reforço do tratamento local com RIOe apresentou melhor controle local e sobrevida global a um menor custo de tratamento. Foi, portanto, considerado dominante em relação ao braço: radio/quimioterapia + cirurgia de ressecção incompleta (Figura 1), com uma relação de custo-efetividade incremental de -1042.60 reais por ano de vida ganho com qualidade.

As análises de sensibilidade demonstraram que o modelo é robusto e que os resultados apresentados dependem, fundamentalmente, de quanto os resultados de controle local e sobrevida global são melhorados com a RIOe, além do tempo em que os pacientes permanecem em quimioterapia de segunda linha e, tal qual, do custo do tratamento com quimioterapia de segunda linha.

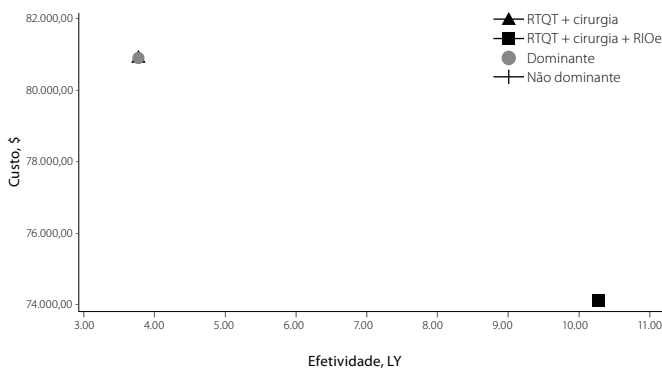


Figura 1. Análise de custo-efetividade

Discussão

Observamos, a partir dos dados apresentados, que a aplicação da RIOe no tratamento do CRLA, por ocasião de uma cirurgia incompleta (margem comprometida ou doença grosseiramente residual), após a abordagem neoadjuvante padrão, com radioterapia e quimioterapia radiosensibilizante, pode ser uma alternativa interessante para melhorar o controle local dessa enfermidade; e isso, muito provavelmente, vai se reverter em melhora de sobrevida para esse paciente, a um menor custo final total do tratamento. Uma vez que essa estratégia se mostrou dominante, quando comparada à abordagem considerada padrão atualmente (radio/quimioterapia neoadjuvante sem RIOe), ainda que os dados de literatura, nesse cenário clínico, sejam relativamente pobres, e devemos esperar estudos prospectivos e randomizados para percorrermos com mais segurança a respeito dos resultados alcançados. O autor deste texto entende, no entanto, que, muito provavelmente, tais estudos jamais venham a ser realizados; por dificuldades práticas (o critério de inclusão, neste estudo, depende de resultados cirúrgicos e o procedimento é imediato, o que dificultaria a randomização), pelo relativamente

pequeno número de pacientes que, após terapêutica neoadjuvante ótima, venham, infelizmente, a apresentar resposta insatisfatória, impossibilitando a abordagem cirúrgica desejada e, finalmente, pela dificuldade em explicar-se a um doente que, diante de uma doença residual, ele teria, aceitando entrar em tal estudo, uma chance de 50% de não receber nenhum tratamento local, enquanto o outro grupo receberia uma terapêutica que tem mostrado resultados muito interessantes em estudos não randomizados, como é o caso do estudo utilizado para a confecção desta análise econômica (Sole *et al.*, 2014). Talvez houvesse comprometimento de um princípio básico da ética em ciência, fundamental no desenho de estudos randomizados: a equipose (Freedman, 1987).

É preciso que se diga que, para a real reprodutibilidade dos resultados apresentados, deve haver seleção adequada do paciente, tanto para o próprio paciente quanto para a operadora de Saúde envolvida no reembolso desse tratamento. Na ausência de doença residual, estudo anterior, prospectivo e randomizado, realizado na França, mostrou equivalência dos resultados (abordagem neoadjuvante com ou sem RIOe) (Dubois *et al.*, 2011). Nesse caso, segundo a melhor evidência atual, o procedimento não se faz necessário. Não se demonstrou, até o momento, qualquer vantagem comparativa.

Com relação à opção da escolha, para a presente análise, do estudo da radioterapia intraoperatória especificamente realizada com elétrons, em contraposição ao procedimento que pode ser efetuado com fótons, este autor entende que, por serem procedimentos distintos, haja vista os resultados não coincidentes observados no tratamento da neoplasia de mama (Hepel & Wazer, 2015), eles devem ser objetos de estudos também distintos, ficando as conclusões deste restritas, obviamente, ao procedimento estudado. Para a radioterapia intraoperatória com fótons, nova revisão sistemática deve, então, ser realizada.

Desconhecemos qualquer resultado de estudo semelhante, para a realidade do sistema de saúde privado brasileiro, para que sejam feitas eventuais comparações. Este estudo, por sua vez, apresenta, sem dúvida, algumas debilidades, como, por exemplo, a utilização de dados obtidos a partir de séries de casos não randomizadas e, no caso do grupo controle, revisão sistemática que incluiu estudos retrospectivos. Mas trata-se, muito provavelmente, da melhor evidência disponível, em um cenário que não verá, muito provavelmente, dados os motivos anteriormente elencados, estudos que forneçam nível de evidência mais elevados. Sugere-se, então, que, no cenário nacional, se desenvolvam parcerias entre prestadores e pagadores para que dados de mundo real sejam, futuramente, coletados, e que a precisão deste modelo seja, eventualmente, confirmada, uma vez que os efeitos colaterais da terapêutica são comprovadamente controláveis. O único risco ao qual os pacientes estariam expostos é o de que, futuramente, um be-

nefício razoavelmente provável não venha, infelizmente, a ser confirmado, o que poderá, a tempo e sem prejuízos relevantes à saúde, ser corrigido prontamente. Dados os robustos resultados apresentados (haja vista as análises de sensibilidade), com a evidência disponível, este autor conclui, então, que estamos diante de uma relação de risco-benefício deveras favorável tanto para o paciente como para a operadora de saúde, e sugere a aplicação desse procedimento, quando factível, no cenário clínico descrito.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CMED: Lista de Preços de Medicamentos – Preços Fábrica e Máximos de Venda ao Governo. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
- Calvo FA, Morillo V, Santos M, Serrano J, Gomez-Espí M, Rodriguez M, et al. Interval between neoadjuvant treatment and definitive surgery in locally advanced rectal cancer: impact on response and oncologic outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(10):1651-60.
- Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy part 2. Clinical results. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006a;59(2):116-27.
- Calvo FA, Serrano FJ, Diaz-González JA, Gomez-Espi M, Lozano E, Garcia R, et al. Improved incidence of pT0 downstaged surgical specimens in locally advanced rectal cancer (LARC) treated with induction oxaliplatin plus 5-fluorouracil and preoperative chemoradiation. *Ann Oncol*. 2006b;17(7):1103-10.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2017. Cálculo Básico de Procedimentos Médicos. Available from: http://www.cbhpm.com.br/wiki/index.php?title=C%C3%A1lculo_B%C3%A1sico_de_Procedimentos_M%C3%A9dicos.
- Dubois JB, Bussières E, Richaud P, Rouanet P, Becouarn Y, Mathoulin-Pélissier S, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol*. 2011;98(3):298-303.
- Ferenschild FT, Vermaas M, Nuyttens JJ, Graveland WJ, Marinelli AW, van der Sijp JR, et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2006;49(9):1257-65.
- Fletcher GH. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol*. 1973;46(541):1-12.
- Freedman B. Equipoise and the ethics of clinical research. *N Engl J Med*. 1987;317(3):141-5.
- Hepel J, Wazer DE. A flawed study should not define a new standard of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(2):255-7.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. 2019. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
- Kronborg CJS, Jørgensen JB, Petersen JBB, Nyvang Jensen L, Iversen LH, Pedersen BG, et al. Pelvic insufficiency fractures, dose volume parameters and plan optimization after radiotherapy for rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol*. 2019;19:72-6.
- Kundel Y, Ben Hur R, Shochat Z, Stanislav Z, Fenig E, Brenner B, et al. What is the Best Way to Plan Rectum Three-Dimensional Conformal Radiotherapy in Prone Position-Classic Anatomical Landmark, Three Dimensional Fitting the Planning Target Volume, or Volumetric Modulated Arc? *J Med Imaging Radiat Sci*. 2020;51(1):103-7.
- Kusters M, Dresen RC, Martijn H, Nieuwenhuijzen GA, van de Velde CJ, van den Berg HA, et al. Radicality of resection and survival after multimodality treatment is influenced by subsite of locally recurrent rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;75(5):1444-9.
- Mirnezami R, Chang GJ, Das P, Chandrakumaran K, Tekkis P, Darzi A, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol*. 2013;22(1):22-35.
- Owens R, Mukherjee S, Padmanaban S, Hawes E, Jacobs C, Weaver A, et al. Dose-escalated intensity-modulated radiotherapy (IMRT) using a simultaneous integrated boost (SIB) in rectal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30 Suppl 4:iv44.
- Roeder F, Goetz JM, Habl G, Bischof M, Krempien R, Buechler MW, et al. Intraoperative Electron Radiation Therapy (IOERT) in the management of locally recurrent rectal cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:592.
- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al.; German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731-40.
- Sauer R1, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012;30(16):1926-33.
- Sole CV, Calvo FA, Serrano J, Del Valle E, Rodriguez M, Muñoz-Calero A, et al. Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. *Radiother Oncol*. 2014;112(1):52-8.
- Valentini V, van Stiphout RG, Lammering G, Gambacorta MA, Barba MC, Bebenek M, et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol*. 2011;29(23):3163-72.
- Wells BJ, Stotland P, Ko MA, Al-Sukhni W, Wunder J, Ferguson P, et al. Results of an aggressive approach to resection of locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):390-5.
- Willett CG, Shellito PC, Tepper JE, Eliseo R, Convery K, Wood WC. Intraoperative electron beam radiation therapy for primary locally advanced rectal and rectosigmoid carcinoma. *J Clin Oncol*. 1991;9(5):843-9.
- Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, Iyer RB, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(4):1175-80.

Custo direto da judicialização dos sistemas de infusão contínua de insulina (Sici) no município do Rio de Janeiro

Direct cost of the judicialization of continuous insulin infusion systems (Sici) in the city of Rio de Janeiro

Viviane Silva Telheiro¹, Bruna Medeiros Gonçalves de Veras², Luciana Tarbes Mattana Saturnino³

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p71-80

Palavras-chave:

judicialização da saúde, sistemas de infusão de insulina, custo

Keywords:

health's judicialization, insulin infusion systems, cost

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo direto anual da judicialização dos sistemas de infusão contínua de insulina (Sici), no município do Rio de Janeiro, entre 2015 e 2017, e analisar as características dos processos relacionados à referida tecnologia. **Métodos:** Estudo transversal descritivo que analisou os pareceres técnicos emitidos pelo Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde e os respectivos processos judiciais. As informações relacionadas aos custos foram provenientes do relatório de solicitação de empenho da Central de Atendimento às Demandas Judiciais do Estado do Rio de Janeiro e de orçamentos fornecidos pelos fabricantes/distribuidores. **Resultados:** Foram avaliados 189 processos emitidos. A média de idade dos autores dos processos foi de 25,1 anos e 57,1% eram do sexo feminino. Em 98 casos (51,9%), o documento utilizado no processo foi proveniente de médicos da rede pública de saúde. O juiz deferiu o pleito em 153 processos (80,9%). De um total de 75 médicos prescritores, nove foram responsáveis por 43,9% das prescrições, demonstrando uma concentração das prescrições em determinados profissionais. O valor estimado de custo direto acumulado (2015-2017) decorrente da judicialização dos Sici, no município do Rio de Janeiro, corresponde a R\$ 6,9 milhões, o que representa 6,7% dos gastos de judicialização da saúde no mesmo período. **Conclusão:** Considerando que a tecnologia analisada é recorrentemente judicializada, os dados coletados podem gerar informações úteis para os gestores governamentais da área da saúde, na avaliação da eficiência na alocação dos recursos públicos, para os profissionais que trabalham na assistência judiciária e para os juízes.

ABSTRACT

Objective: To estimate the annual direct cost of the Judicialization of Continuous Insulin Infusion Systems (Sici), in the city of Rio de Janeiro, between 2015 and 2017. **Methods:** It is a cross sectional study that analyzed the technical opinions on the Sici issued by the Core of Technical Advice on Health Actions and the respective judicial processes. The information related to the costs was obtained from the Report of Request for Compromise provided by the Center of Attendance to the Lawsuits of the state of Rio de Janeiro and budgets of the manufacturer /distributors. **Results:** There were 189 processes and the average age of the authors was 25.1 years and that the majority was female (57.1%). In 98 cases (51.9%) the document used in the process came from doctors of the public health network. The judge granted the suit in 153 cases (80.9%). Nine physicians were responsible for 43.9% of the prescriptions, out of a total of 75 prescribing physicians, demonstrating a concentration of prescribing physicians. The estimated value of accumulated direct cost (2015-2017), due to the Sici's judicialization in the city of Rio de Janeiro, corresponds to R\$ 6.9 million, which represents 6.7% of health care expenditures in the same period. **Conclusion:** Considering that the technology

Recebido em: 20/01/2020. Aprovado para publicação em: 09/04/2020.

1. Mestre pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
2. Mestre em Engenharia Biomédica pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brasil.
3. Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil.

Congressos: Parte do presente estudo foi apresentado no Primeiro Congresso da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, realizado em Brasília – DF, em 1 a 4 de outubro de 2019.

Fontes de financiamento: Não houve financiamento para a elaboração deste estudo.

Conflitos de interesses: B. M. G. Veras e L. T. M. Saturnino são funcionárias da GSK Brasil e professoras do Mestrado em Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto Nacional de Cardiologia (INC). Esse material se refere a uma produção técnica pelo INC e não há conflitos de interesses. V. S. Telheiro não apresenta conflitos de interesses.

Autor correspondente: Viviane Silva Telheiro. Avenida Rainha Elizabeth da Bélgica, 201, ap. 304, Copacabana, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22081-031.

under review is repeatedly judicialized, the data collected can generate useful information to public healthcare decision makers, the evaluation of efficiency in the allocation of public resources, and professionals working in legal aid or for the judges themselves.

Introdução

O primeiro registro de mandado judicial na Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro data de 1991. No início, as ações envolvendo o direito à saúde estavam relacionadas a algumas enfermidades, principalmente à doença por vírus da imunodeficiência humana (HIV). Contudo, a partir do ano 2000, houve um grande aumento de ações judiciais contra o estado do Rio de Janeiro para a obtenção de vários tipos de medicamentos (Messeder *et al.*, 2005).

Dada a importância do tema, o aumento da demanda judicial em saúde tem sido abordado recorrentemente nos estudos científicos (Figueiredo, 2010; Pierro, 2017). No entanto, grande parte desses estudos versa sobre medicamentos, pois esses são os itens mais judicializados, conforme destacam Oliveira *et al.* (2015).

Apesar da importância do estudo da judicialização de medicamentos, também é necessária a realização de pesquisas que identifiquem o impacto da judicialização de outras tecnologias. Nesse contexto, destaca-se o aumento da demanda por equipamentos e insumos relacionados à saúde, uma vez que há doenças, como é o caso do *diabetes mellitus* (DM) tipo 1, que requerem a utilização dessas tecnologias.

Embora existam medicamentos e insumos padronizados para o tratamento da DM, muitas pessoas com essa doença recorrem ao Poder Judiciário para a obtenção dos sistemas de infusão contínua de insulina (Sici), compostos pela bomba de infusão de insulina (BIC) e pelos insumos para a manutenção do tratamento com a bomba, que não são padronizados para a dispensação pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Nesse contexto, o objetivo primário deste estudo é apurar os custos diretos anuais dos Sici judicializados, no município do Rio de Janeiro, entre os anos de 2015 e 2017. Os objetivos secundários são: identificar a frequência de processos judiciais referentes a solicitações de Sici, analisar as características dos processos judiciais relacionados aos Sici e identificar os custos de cada item relacionado ao Sici que foi demandado.

Métodos

Trata-se de um estudo transversal descritivo com coleta secundária de dados contidos nos pareceres técnicos sobre os Sici, emitidos entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017. A escolha quanto ao período de início da análise se deve ao Ato Normativo TJ nº 05/2012, emitido em 1º de fevereiro de 2012, que determinou que os processos envolvendo solicitação de itens relacionados à saúde fossem encaminhados ao Núcleo de Assessoria Técnica em Ações de Saúde do Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro (NAT/TJ).

Para a identificação de pareceres técnicos e processos judiciais associados ao Sici, foram considerados os pareceres emitidos para processos que tinham como pleito os Sici ajuizados por autores residentes no município do Rio de Janeiro, sendo excluídos da amostra aqueles em duplicidade, ou seja, emitidos para um mesmo autor.

A coleta dos dados ocorreu somente após a obtenção de autorização do NAT para o uso de dados e aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto Nacional de Cardiologia, sob o número 81035417.1.0000.5272.

Os dados coletados nos pareceres técnicos e nos processos sobre os Sici (Quadro 1) foram utilizadas com o intuito de traçar o panorama geral da judicialização dos Sici no município do Rio de Janeiro, bem como para identificar a representatividade dos pareceres relativos aos Sici, no total de pareceres emitidos pelo NAT.

Para a identificação dos custos diretos associados aos processos judiciais relativos ao Sici, foi feita uma tabulação descritiva dos dados dos pareceres técnicos do NAT/TJ e do NAT em Ações de Saúde da Justiça Federal (NAT/JF). Esses núcleos são responsáveis pela emissão de pareceres técnicos, com o intuito de subsidiar a tomada de decisão do juiz no julgamento das ações relacionadas à saúde.

Foram utilizadas várias fontes de informação de custos para o cálculo do impacto dessa judicialização no sistema, dentre elas, vale destacar, o Portal de Transparência do Município do Rio de Janeiro, o Portal de Transparência do Estado do Rio de Janeiro, a Central de Atendimento de Demandas Judiciais (CADJ) da Secretaria Estadual de Saúde (SES) e a Gerência de Atendimento a Mandados Judiciais da Secretaria Municipal de Saúde (SMS). Posteriormente, foi realizada a análise dos custos diretos da bomba de insulina e dos respectivos insumos dos processos identificados nos anos de 2015 a 2017 no município do Rio de Janeiro. Essa análise foi realizada para o período supracitado de modo a garantir maior precisão em sua apuração.

Os itens utilizados para analisar o custo direto dos Sici incluíram: a bomba de insulina das marcas Accu-Chek e Medtronic, os insumos para o tratamento com o Sici e insumos para a monitorização contínua de glicose intersticial (Quadro 2).

Para o volume judicializado, considerou-se o número de processos deferidos (analisados pelo NAT/TJ e NAT/JF). Com relação aos insumos necessários para o tratamento anual, foram consideradas as quantidades indicadas nos manuais dos fabricantes, no Guia Rápido de Manuseio Accu-Chek® Combo, nas Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) 2017-2018 ou nos orçamentos fornecidos pela Medtronic, contidos nos processos analisados.

Quadro 1. Dados coletados nos processos de Sici

Natureza do dado	Variável coletada	Descrição
Dados dos pacientes	Sexo	Feminino/masculino
	Idade	Data de nascimento
	Hipossuficiência ou gratuidade de justiça	Sim/Não
	Bairro de origem	Bairro de residência
Dados relacionados à saúde	Gravidez	Sim/Não
	Origem do médico	Rede pública ou rede particular de saúde
	Doença	Tipo de diabetes
	Teste com Sici	Sim/Não
	Marca prescrita	Identificação da marca
	Marca pleiteada	Identificação da marca (Accu-Chek/Medtronic*)
	Médico prescriptor	Identificação codificada do médico prescriptor (exemplos: A, B, C etc.)
	Instituição de saúde	Identificação da instituição pelo nome
Dados do processo	Justificativa do médico para a prescrição do tratamento com o Sici	Texto descritivo
	Representação legal	Com representante (menor ou incapaz) ou sem representante
	Tipo de advogado	Advogado público (defensoria pública) ou advogado privado (advogado particular)
	Identificação do advogado	Identificação do advogado, cuja confidencialidade será preservada por numeração (exemplos: advogado 1, advogado 2 etc.)
	Existência de parecer da Câmara de Resolução de Litígios em Saúde (CRLS)	Sim/Não
	Decisão do juiz	Deferida/indeferida ou sem decisão

Fonte: Elaboração própria.

* Na descrição da marca, foi considerado Medtronic, apesar de se tratar do nome do fabricante, pois foi identificada, nos pareceres, a solicitação de três modelos diferentes do referido fabricante.

Quadro 2. Insumos e respectivos modelos considerados para a análise dos custos diretos dos Sici

Bomba de insulina	Insumos para o tratamento com Sici
Accu-Chek (Flexlink)	Conjunto de infusão
	Aplicador de conjunto de infusão
	Reservatório
	Pacote de serviços
Medtronic	Conjunto de infusão (MMT-396 ou 397)
	Aplicador de conjunto de infusão (MMT-3951)
	Reservatório (MMT-332A)
	CareLink USB (MMT-7305NA)
	Insumos para a monitorização contínua de glicose
	Sensores de glicose (MMT-7708A)
	Aplicador do sensor (MMT-7510)
	Transmissor MiniLink (MMT-7707NA)

Para os valores e preços dos Sici, foram utilizadas as informações disponíveis nos orçamentos acostados em alguns processos. Como os orçamentos extraídos dos processos apresentavam valores distintos, em função de diferentes distribuidores ou do modelo do equipamento, considerou-se o orçamento mais conservador (com menor custo) para cada ano.

Os preços dos Sici da Medtronic relativos ao ano de 2015 indicados nos orçamentos são compatíveis com as informações de compra disponibilizadas pela CADJ/SES. Vale ressaltar que os modelos de bomba pleiteados mudaram ao longo do tempo, conforme o desenvolvimento do fabricante. Desse modo, a fim de viabilizar o cálculo dos custos, utilizou-se como modelo de referência da Medtronic o Paradigma* Veo™.

O custo relacionado aos insumos incorporados ao SUS e que também são utilizados no tratamento da DM tipo 1, mesmo nos casos dos pacientes que fazem uso do Sici, como tiras reagentes, glicosímetro, lancetas e medicamento (análogo de insulina), não foi incluído no cálculo do custo direto do Sici no município do Rio de Janeiro.

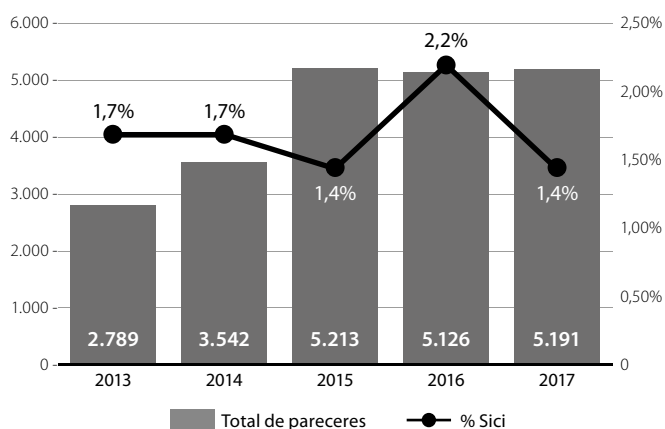
O custo anual para cada insumo que não está padronizado pelo SUS foi obtido pela multiplicação da quantidade anual estimada pelo custo unitário apurado em cada ano.

Resultados

Entre os anos de 2013 e 2017 foi emitido um total de 21.861 pareceres, sendo 370 referentes a solicitações de Sici. O número total de pareceres emitidos em 2017 foi quase o dobro daqueles emitidos em 2013 ($n = 5.191$ e $n = 2.789$, respectivamente). Nesse mesmo período, o percentual do total de pareceres que eram referentes aos Sici variou de 1% (anos de 2015 e 2017) a 2% (demais anos). Na figura 1, são apresentados o total de pareceres no período e o percentual que se referiram aos Sici.

Para fins do cálculo do impacto dos custos da aquisição de emergência do Sici no orçamento da SES-RJ, foram considerados os anos de 2015 a 2017, o que corresponde a um total de 263 processos. Desses, 74 estavam duplicados, restando 189 para a análise. Do total analisado, 48,2% possuíam representantes legais e 80,9% foram ajuizados por meio da Defensoria Pública. A média de idade dos autores dos processos foi de 25,1 anos e 57,1% eram do sexo feminino. Na maioria, os autores eram moradores da zona norte e da zona oeste do município do Rio de Janeiro, representando 44,9% ($n = 85$) e 39,2% ($n = 74$), respectivamente (Tabela 1).

Entre os 33 processos ajuizados por meio de advogados contratados pelos autores, 30,3% ($n = 10$) corresponderam a um mesmo profissional. Vale destacar que 62,9% dos casos passaram previamente pela Câmara de Resolução de Litígios em Saúde, isto é, não houve sucesso na tentativa de solucionar a questão no âmbito administrativo. Quanto à decisão do juiz sobre o processo, observou-se que em 80,9% dos casos houve o deferimento dos itens pleiteados.



Fonte: Elaboração própria.

Nota: Foi considerado o total de pareceres emitidos pelo NAT, que englobam os pareceres emitidos pelo NAT/TJ e NAT/JF, entre 2013 e 2017.

Figura 1. Distribuição do total de pareceres emitidos e percentual referente aos Sici por ano (2013 a 2017).

Tabela 1. Características gerais dos processos de judicialização de Sici, no período de 2015 a 2017 ($n = 189$)

Características dos autores	Total de pareceres (n = 189)
Média de idade (intervalo) – anos	25,1 (0,6-65,8)
Sexo feminino* n (%)	108 (57,1)
Possuía representante legal n (%)	91 (48,1)
Presença de hipossuficiência† n (%)	186 (98,4)
Zona de origem n (%)	
Norte	85 (45,0)
Oeste	74 (39,2)
Sul	16 (8,5)
Centro	13 (6,9)
Não identificada	1 (0,5)
Características de saúde	
Rede pública n (%)	98 (51,9)
Doença a qual se refere o processo n (%)	
DM1	182 (96,3)
DM2	4 (2,1)
LADA	1 (0,5)
DM secundária à pancreatômia	1 (0,5)
Não informado	1 (0,5)
Uso anterior de Sici	
Sim	24 (12,7)
Apenas teste	73 (38,6)
Não informado	92 (48,7)
Marca prescrita/pleiteada n (%)	
Accu-Chek	61 (32,3)/58 (30,7)
Medtronic	117 (61,9)/118 (62,4)
Ambos	1 (0,5) / 2 (1,1)
Não descrita	10 (5,3)/11 (5,8)
Características do processo	
Defensoria pública	153 (81,0)
Advogado particular	33 (17,5)
Ambos	3 (1,6)
Teve parecer CRLS	119 (63,0)
Decisão deferida pelo juiz	153 (81,0)

Fonte: Elaboração própria. Dados extraídos dos processos judiciais e dos pareceres do NAT/TJ e NAT/JF, no período de 2015 a 2017.

Notas: * Apenas duas pacientes estavam grávidas e duas planejavam engravidar. † A gratuidade da justiça é aplicável aos casos de deferimento da solicitação de hipossuficiência.

DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; LADA: diabetes autoimune latente do adulto; CRLS: Câmara de Resolução de Litígios em Saúde.

Observou-se que 35,5% dos autores (n = 67) utilizaram a rede particular de saúde, no entanto recorreram à Defensoria Pública para ajuizar o processo. Por outro lado, observa-se que 10 autores (5,3%) utilizaram a rede pública de saúde, mas ajuizaram o processo por meio de advogados privados.

Sobre o tratamento com o Sici, os documentos médicos dos processos analisados foram emitidos tanto por profissionais da rede pública de saúde (51,9%) quanto da rede particular (48,1%). Em relação aos prescritores, nove médicos foram responsáveis pela prescrição de 43,8% dos casos analisados, de um total de 75 médicos prescritores. Destaca-se que um dos médicos foi responsável por 19 prescrições, o que corresponde a 10,1% de todos os casos da amostra.

A Tabela 2 apresenta a distribuição das solicitações de Sici conforme as instituições públicas de origem dos documentos médicos utilizados nos processos. Nessa tabela, observa-se que 45,9% foram provenientes do Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia Luiz Capriglione (Iede). Adicionalmente, 21 casos foram oriundos do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) e 13, do Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira (IPPMG).

Com relação aos casos de DM tipo 1 (n = 183), foram identificadas as seguintes comorbidades associadas à doença de base: cinco pacientes com retinopatia, quatro pacientes com retinopatia e neuropatia, três pacientes com retinopatia e nefropatia. Adicionalmente, cabe destacar que foi identificado um paciente para cada uma das seguintes comorbidades: re-

tinopatia com doença cardiovascular, nefropatia, neuropatia e doença cardiovascular.

Destaca-se ainda que em 20 processos foram pleiteados somente os insumos para o Sici ou os insumos para monitorização contínua de glicose intersticial. Os motivos foram: a BIC havia sido comprada pelo autor da ação ou a BIC foi cedida

Tabela 2. Distribuição das solicitações conforme a instituição pública de origem (n = 98)

Instituição pública	n (%)
Iede	45 (45,9)
HUCFF	21 (21,4)
IPPMG	13 (13,3)
Hospital Federal de Bonsucesso	6 (6,1)
Policlínica Piquet Carneiro	5 (5,1)
HUGG	2 (2,0)
C.F. Carlos Nery da Costa Filho	1 (1,0)
C.F. Medalhista Olímpico Bruno Schmidt	1 (1,0)
CMS Pindaro de Carvalho Rodrigues	1 (1,0)
Fiocruz	1 (1,0)
Hospital Federal da Lagoa	1 (1,0)
Hospital Federal dos Servidores do Estado	1 (1,0)
Total de Instituições Públicas	98 (100)

Fonte: Elaboração própria.

Tabela 3. Custo direto anual estimado do Sici no município do Rio de Janeiro (valores em R\$ Mil)

Ano (1)	Marca do Sici	Quant. Proc.*	Quant. Ano (a) †	Bomba				Insumos		
				Custo Unitário (b) ‡	Subtotal (a x b)	Quant. Proc.*	Quant. Ano (c) §	Custo Unitário (d) ‡	Subtotal (c x d)	Custo Total
2015	Accu-Chek	19	18	13,8	248,4	21	9,9	9,1	90,1	
	Medtronic	26	24	15,0	360,0	12	5,8	10,6	61,5	
	Med+sensor					18	5,3	30,9	163,8	
	Subtotal	45	42		608,4	51			315,4	923,8
2016	Accu-Chek	22	20	13,8	276,0	23	8,9	9,2	81,9	
	Medtronic	43	39	15,0	585,0	19	10,9	11,7	127,5	
	Med+sensor					33	14,9	34,9	520,0	
	Subtotal	65	59		861,0	75			729,4	1.590,4
2017	Accu-Chek	8	9	13,8	124,2	9	5,0	11,2	56,0	
	Medtronic	16	20	15,0	300,0	1	0,8	12,4	9,9	
	Med+sensor					16	7,0	35,6	249,2	
	Subtotal	24	29		424,2	26			315,1	739,3
Total geral			130		1.893,6				1.359,9	3.253,5
%					58,2%				41,8%	100,0%

Fonte: Elaboração própria.

Notas: * Quantidade de pareceres técnicos emitidos pelo NAT, nos quais os processos judiciais foram deferidos. † A quantidade de bombas de infusão de insulina com decisões judiciais deferidas no ano (antecipação de tutela ou sentença judicial), pois o ano do parecer pode ser diferente do ano da decisão judicial. ‡ Custo unitário estimado segundo os critérios do Apêndice B. § Quantidade de insumos não padronizados para o tratamento com Sici, com decisões judiciais deferidas no ano, proporcional ao número de meses da data da decisão judicial.

pela instituição na qual a parte autora foi atendida ou a BIC já havia sido pleiteada, por via judicial, anteriormente.

Para o cálculo do custo direto, foram considerados os processos deferidos. Como pode ser observado na Tabela 3, o custo direto estimado da judicialização dos Sici variou ano a ano, sendo R\$ 923,8 mil em 2015, R\$ 1.590,4 mil em 2016 e R\$ 739,3 mil em 2017, acumulando um gasto total de cerca de R\$ 3,3 milhões. Desse total, 41,8% foram relativos ao custo dos insumos e 58,2% ao custo das BIC.

Com relação ao custo por fabricante, verifica-se que 73,1% dos gastos estão relacionados a Medtronic e 26,9% são de gastos relativos a Accu-Chek. Tal situação decorre do fato de que a Medtronic tem um custo adicional referente à monitorização contínua de glicose intersticial e do maior número de Sici pleiteados, que foram deferidos (24 em 2015, 39 em 2016 e 20 em 2017), representando 63,8% das 130 bombas de infusão contínua de insulina deferidas.

Vale destacar ainda que o custo da BIC da marca Medtronic é superior ao da marca Accu-Chek, sendo R\$ 15,0 mil e R\$ 13,8 mil, respectivamente. Do mesmo modo, os custos dos insumos utilizados para o tratamento com o Sici da marca Medtronic são superiores aos da Accu-Chek.

Os custos supracitados referem-se apenas ao Sici e aos insumos que não estão padronizados, isto é, não incluem os custos do análogo de insulina, tiras reagentes, glicosímetro e lancetas.

É importante ressaltar que as quantidades indicadas pelo fabricante são, em alguns casos, diferentes das prescritas pelos médicos e, possivelmente, distintas das efetivamente utilizadas pelos pacientes. Diante do exposto, o custo para os entes decorrentes do fornecimento contínuo dos insumos deferidos também pode ser superior, uma vez que a entrega pela CADJ está vinculada à quantidade prescrita nos documentos médicos.

Embora o custo do ano de 2017 tenha diminuído em relação aos anos anteriores, assim como o número de processos deferidos, é importante esclarecer que existe um efeito cumulativo nos gastos públicos ao longo do tempo, pois os processos deferidos em anos anteriores continuam gerando custo, a cada ano, uma vez que os insumos são de uso contínuo.

O gasto anual estimado em 2017 equivale a R\$ 3,4 milhões, isto é, além do custo do próprio ano, também inclui custos dos insumos para o tratamento com Sici dos processos deferidos em 2015 e 2016, R\$ 1,0 milhão e R\$ 1,7 milhão, respectivamente (quantidade de processos deferidos multiplicado pelo custo dos insumos praticados em 2017). Consequentemente, o custo estimado acumulado no triênio alcança o montante de R\$ 6,9 milhões com judicialização do Sici.

Discussão

No que tange ao total de pareceres, observa-se um crescimento nos anos de 2013 a 2015 e uma estabilização, com pequena variação, nos anos de 2015 a 2017 que pode estar relacionada

à greve dos serventuários do Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro, iniciada em 26 de outubro de 2016 (Ordem dos Advogados do Brasil).

No ano de 2017, houve o aumento da rigidez dos critérios para emissão dos pareceres técnicos pelo NAT/TJ e NAT/JF. Dessa forma, deixaram de ser emitidos pareceres para processos nos quais os documentos médicos acostados não possuíam identificação legível do profissional emissor e para processos nos quais os documentos médicos anexados possuíam datas de emissão com lapso temporal que pudesse interferir na inferência da necessidade dos itens pleiteados. Esse fato pode ter contribuído para a manutenção do número de pareceres.

Apesar de o Sici apresentar baixa representatividade em relação ao número total de pareceres emitidos pelo NAT/TJ e NAT/JF, nos anos de 2013 a 2017, a referida tecnologia apresenta alto custo e requer a utilização contínua de insumos não padronizados, para a realização do tratamento de uma doença que apresenta aumento de incidência mundial (International Diabetes Federation, 2017).

Durante a análise dos pareceres técnicos, foi constatada a emissão de mais de um parecer para um mesmo autor, em diversos processos, ora em decorrência da avaliação de novos documentos médicos acostados, para fornecer esclarecimento sobre algum questionamento feito no primeiro parecer, ora em decorrência da inclusão de novos pleitos no processo.

Com relação ao documento médico utilizado para dar início ao processo, no presente trabalho, foi identificado que a maior parte (51,9%) foi emitida por profissional proveniente do SUS. Do mesmo modo, por exemplo, o estudo realizado por Marçal (2012), sobre a judicialização da Política de Assistência Farmacêutica de Pernambuco, identificou que a origem do atendimento foi a rede pública de saúde em 51,1% dos processos. Por outro lado, diversos outros estudos observaram que a origem do médico prescritor foi, na maior parte, o sistema privado (Andrade *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2011). Destaca-se ainda o exemplo do estudo de Andrade *et al.* (2018), que identificou que 100% dos documentos médicos utilizados para dar início ao processo judicial para a aquisição de BIC eram provenientes de médicos da rede particular de saúde.

Quanto às características relacionadas à assistência à saúde, foi observada uma concentração de prescrições por alguns médicos. Apenas nove médicos, de um total de 75 prescritores, foram responsáveis por 43,8% das prescrições. O profissional com maior número de prescrições foi responsável por 10,1% delas. O estudo realizado por Campos *et al.* (2012), por exemplo, também identificou que três médicos concentraram 10,9% das prescrições nas ações judiciais impetradas contra o estado de Minas Gerais, para a obtenção de medicamentos, entre 1999 e 2009.

Nos casos analisados, observou-se que, em 38,6% deles (73 casos), o paciente havia sido submetido a teste com o Sici

e que, em 39 desses casos (53,4%), os documentos acostados eram de médicos provenientes do SUS. Tal situação chama a atenção pelo fato de que alguns médicos da rede pública estão submetendo os pacientes a tratamento com uma tecnologia não padronizada pelo SUS.

Cabe registrar que, em janeiro de 2018, a Conitec emitiu um relatório preliminar sobre o Sici no tratamento de segunda linha de pacientes com DM tipo 1. Nesse relatório preliminar, foi recomendada a não incorporação pelo SUS da referida tecnologia, pois os “membros do Plenário ponderaram que os estudos apresentados não fornecem evidências suficientes que comprovem benefícios clínicos da terapia e que a avaliação econômica é limitada e sem um modelo bem definido” (Brasil, 2018).

Neste estudo, identificou-se também que a maioria dos processos foi conduzida pela Defensoria Pública (153 casos) e que existe uma concentração de processos em um único advogado que foi responsável por 30,3% das solicitações realizadas por advogados particulares. Marçal (2012), Barreto *et al.* (2013) e Santos *et al.* (2018) também tiveram resultados semelhantes, identificando o Ministério Público ou Defensoria Pública como os principais responsáveis pelas solicitações.

Com relação às decisões dos juízes, o presente estudo identificou que, dos 189 processos analisados, o pleito foi deferido em 153, corroborando os estudos de Borges e Ugá (2010), que também constataram que a maioria das sentenças (89%) foi deferida como totalmente procedentes, em primeira instância, para fornecimento de medicamentos a usuários do SUS no estado do Rio de Janeiro, em 2005.

Com relação ao custo direto da judicialização do Sici, no município do Rio de Janeiro, no período de 2015 a 2017, estima-se que esse alcance o montante acumulado de R\$ 6,9 milhões, no triênio, o que representa 6,7% dos gastos com judicialização da saúde

Para apurar o custo direto governamental com a judicialização do Sici, não existe atualmente uma fonte de dados completa disponível para o acesso da população em geral. Notadamente, as análises de custos na área da saúde são indiscutivelmente importantes, pois os gestores necessitam tomar decisões sobre a alocação dos recursos disponíveis, que são escassos para atender a uma demanda tecnológica que, sabidamente, é cada vez maior.

Nesse sentido, é importante mencionar o sistema S-Codes, elaborado e implantado em 2005 pelo governo do estado de São Paulo. O referido sistema proporciona a identificação do: perfil da judicialização; custos; *ranking* das doenças, medicamentos, materiais, nutrição e procedimentos; *ranking* de médicos e serviços/profissionais de direito; identificação de duplicidade de atendimento; inativação automática de demandas sem retirada; cruzamento de dados para investigação de possíveis ilícitos na judicialização em saúde (Secretaria de Estado de Saúde, 2017).

Assim, vale destacar que o S-Codes identifica os itens adquiridos para cada processo judicial, prática que pode facilitar a mensuração dos custos diretos no estado de São Paulo.

A partir do ano de 2017, o Ministério da Saúde passou a disponibilizar sem custo, aos estados e municípios brasileiros, a plataforma web S-Codes, por meio da assinatura de um termo de cessão pelo Ministério da Saúde e pela Secretaria de Saúde de São Paulo (Brasil, 2017).

A utilização do referido sistema, no município e no estado do Rio de Janeiro, pode trazer grande benefício à gestão da judicialização da saúde, uma vez que permitirá o acesso aos gestores a informações organizadas e tempestivas relacionadas aos processos judiciais.

Outra questão que merece destaque com relação ao fornecimento dos Sici é o fato de não haver um único ente, incluindo as esferas municipal, estadual e federal, responsável pela compra e dispensação dos itens deferidos pelo Poder Judiciário, uma vez que não são padronizados pelo SUS.

Esse fato pode ocasionar uma potencial ineficiência na gestão dos gastos públicos decorrentes da judicialização dessa tecnologia, acarretando também a ausência de descontos por quantidade adquirida.

Por fim, indica-se ainda a realização de novos estudos que: (1) estendam a referida análise de custos diretos da judicialização para outras tecnologias em saúde e (2) analisem os custos diretos de todo o tratamento com Sici, incluindo os medicamentos, em todo o estado do Rio de Janeiro, objetivando estabelecer uma estimativa mais próxima do custo real da judicialização desses dispositivos.

Conclusão

O presente estudo identificou que os demandantes dos Sici por via judicial são jovens e necessitam utilizar o equipamento de forma contínua e crônica, por tempo indeterminado, podendo acarretar grande impacto para o SUS. Considerando que a tecnologia analisada é recorrentemente judicializada, os dados coletados podem gerar informações úteis para os gestores governamentais da área da saúde, na avaliação da eficiência na alocação dos recursos públicos, para os profissionais que trabalham na assistência judiciária e para os juízes.

Referências bibliográficas

- Accu-Chek Combo [homepage]. Guia Rápido de Manuseio. Available from: https://debemcomavida.accucheck.com.br/media/354089/guia-rapido-manuseio-sanfona_juntos-conectados__hm_.pdf. Accessed on: Nov 12, 2018.
- Andrade RSG, Santos ECB, Teixeira CRS, Batista JMF, Arrelias CCA, Otero LM, et al. Processos judiciais para aquisição de bomba de insulina em Ribeirão Preto. Rev Bioét. 2018 [citado 2018 Dez 20];26(1). Available from: http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/1478/1807.
- Barreto JL, Pereira MT, Guimarães MCL, Penaforte TR, Formigli VLA. Perfil das demandas judiciais por medicamentos em municípios do Estado da Bahia. Revista Baiana de Saúde Pública. 2013[citado 2018 Out 22];37(3). Available from: <http://repositorio.ufba.br:8080/ri/handle/ri/21954>.

- Boing A, Bloemer NS, Roesler C, Fernandes S. A judicialização do acesso aos medicamentos em Santa Catarina: um desafio para a gestão do sistema de saúde. *Revista de Direito Sanitário*. 2013[citado 2017 Nov 10];14(1). Available from: <http://www.revistas.usp.br/rdisan/article/view/56625>.
- Borges DCL, Ugá MAD. Conflitos e impasses da judicialização na obtenção de medicamentos: as decisões de 1ª instância nas ações individuais contra o Estado do Rio de Janeiro, Brasil, em 2005. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(1):59-69.
- Brasil. Ministério da Saúde. Avaliação de Tecnologias em Saúde Ferramentas para a Gestão do SUS. Brasília, DF: 2009. Available from: http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_tecnologias_saude_ferramentas_gestao.pdf. Accessed on: Jan 4, 2019].
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Bomba de infusão de insulina como adjuvante no tratamento de segunda linha de pacientes com diabetes mellitus tipo 1. Relatório de Recomendação nº 375. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Insulinas análogas de ação rápida para diabetes mellitus tipo 1. Relatório de Recomendação nº 245. Brasília, DF: Editora MS; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. 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 da União* 22 dez. 2011.
- Brasil. Ministério da Saúde [homepage]. S-Code. Available from: <http://portalsms.saude.gov.br/artigos/41922-scode>. Accessed on: Aug 27, 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília, DF: 2010. Available from: http://bvms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_gestao_tecnologias_saude.pdf. Accessed on: Jan 5, 2019.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 11, de 13 de março de 2017. Torna pública a decisão de incorporar caneta para injeção de insulina humana NPH e insulina humana regular no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. *Diário Oficial da União* 14 mar. 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Brasília, DF: Editora MS; 2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 8, de 15 de março de 2018. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Diabetes Mellito Tipo 1. 2018. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/marco/19/Po/rtaria-Conjunta-n-8.pdf>. Accessed on: Aug 18, 2018.
- Campos NOH, Acurcio FA, Machado MAA, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglia ML. Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2012[citado 2017 Set 3];46(5). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102012000500004&lng=en.
- Diretoria Geral de Gestão do Conhecimento (DGCON). Biblioteca do Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro. Ato Normativo TJ nº 5, de 2012. Available from: <http://www.tjrj.jus.br/documents/10136/1217804/01-02-2012.pdf>. Accessed on: May 10, 2018.
- Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Clinical review: Hypoglycemia with Intensive Insulin Therapy: A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Trials of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):729-40.
- Ferreira SL, Costa AM. Núcleos de Assessoria Técnica e Judicialização da Saúde: constitucionais ou inconstitucionais? *Rev SJRJ*. 2013[citado 2017 Abr 15];20(36). Available from: http://www.ufjf.br/siddharta_legale/files/2014/07/Nucleos-de-assessoria-tecnica-e-judicializa%C3%A7%C3%A3o-da-sa%C3%BAde.pdf.
- Figueiredo TA. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na Comarca do Rio de Janeiro: a aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouc; 2010.
- Guimarães RCMG, Palheiro PHD. Medidas adotadas para enfrentar a judicialização na Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro e a experiência da Câmara de Resolução de Litígios de Saúde. *Rev Saúde Pública*. 2011 [citado 2017 Maio 13];45(3). Available from: http://www.conass.org.br/biblioteca/pdf/colecao2015/CONASS-DIREITO_A_SAUDE-ART_33.pdf.
- International Diabetes Federation. Atlas de la Diabetes de la FID. 8ª ed. Genebra: International Diabetes Federation; 2017.
- Justiça Federal. Seção Judiciária do Rio de Janeiro. Processo JFRJ-ADM-2015/00040 – Acordo de Cooperação Secretaria de Saúde. Available from: https://www.jfrj.jus.br/sites/default/files/SEGAJ/acordo_nat_2015.pdf. Accessed on: Jun 18, 2017.
- Machado MAA, Acurcio FA, Brandão CMR, Faleiros DR, Guerra JAA, Cherchiglia ML, et al. Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2011[citado 2018 Jun 22];45(3). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102011000300018&lng=en.
- Marçal KKS. A judicialização da assistência farmacêutica: o caso Pernambuco em 2009 e 2010 [dissertação]. Recife: Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
- Messeder AM, Osorio-de Castro CGS, Luiza VL. Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos no setor público: a experiência do Estado do Rio de Janeiro. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(2):525-34.
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. Technology appraisal guidance [TA151]. Published date: 23 July 2008. Reviewed in: May 2011. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta15>.
- Oliveira MRM, Delduque MC, Sousa MF, Mendonça AVM. Judicialização da saúde: para onde caminham as produções científicas? *Rev Saúde Debate*. 2015[citado 2018 Out 10];105(39). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-11042015000200525&lng=en&nrm=iso.
- Ordem dos Advogados do Brasil. Serventuários do TJ/RJ entram em greve por tempo indeterminado – TJ corta o ponto [homepage]. 8ª Subseção São Gonçalo. Available from: <http://www.oabsg.com.br/2016/10/27/serventuarios-do-tjrj-entram-em-greve-por-tempo-indeterminado/>. Accessed on: Jan 15, 2019.
- Paim LFNA, Batt CR, Saccani G, Guerreiro ICK. Qual é o custo da prescrição pelo nome de marca na judicialização do acesso aos medicamentos? *Cad Saúde Colet*. 2017;25(2):201-9.
- Pierro B. Demandas crescentes. *Revista Pesquisa FAPESP*. 2017[citado 2017 Maio 5];252. Available from: <https://revistapesquisa.fapesp.br/2017/02/10/demandas-crescentes/>.
- Poder Judiciário do Estado do Rio de Janeiro. Núcleo de Assessoria Técnica é considerado referência nacional por secretários estaduais e municipais do país. Available from: <http://www.tjrj.jus.br/noticias/noticia/-/visualizar-conteudo/5111210/5162771>. Accessed on: Jun 25, 2017.
- Santos ECB, Teixeira CRS, Zanetti ML, Istilli PT, Pereira LHTR, Torquato MTCG. Judicialização da saúde: acesso ao tratamento de usuários com diabetes mellitus. *Texto Contexto Enferm*. 2018[citado 2018 Nov 25];27(1). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072018000100321&lng=en.
- Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo [homepage]. Sistema S-CODES. Available from: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/julho/28/1-a-APRESENTACAO-S-CODES-PARA-CIT.pdf>. Accessed on: Nov 13, 2018.
- Silva MV. O processo decisório judicial e a assessoria técnica: a argumentação jurídica e médico-sanitária na garantia do direito à assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde [tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012.
- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018. São Paulo: Clamando Editora Científica; 2017.

APÊNDICE A – CUSTO DOS INSUMOS NÃO PADRONIZADOS

Insumos Não Padronizados	Quantidade Anual *	2015		2016		2017	
		Custo Unitário †	Custo Anual	Custo Unitário †	Custo Anual	Custo Unitário †	Custo Anual
Painel 1 – itens do Sici Accu-Chek (Flexlink)							
Conjunto de infusão	122	60,40	7.368,80	60,40	7.368,80	73,15	8.924,30
Aplicador de conjunto de infusão	1	190,00	190,00	190,00	190,00	271,70	271,70
Reservatório	61	16,60	1.012,60	18,48	1.127,28	23,12	1.410,32
Pacote de serviços	3	167,74	503,22	185,00	555,00	203,50	610,50
			9.074,62		9.241,08		11.216,82
Painel 2 – itens do Sici Medtronic							
Conjunto de infusão (MMT-396 ou 397)	122	69,50	8.479,00	76,50	9.333,00	81,30	9.918,60
Aplicador de conjunto de infusão (MMT-3951)	1	69,00	69,00	76,00	76,00	76,00	76,00
Reservatório (MMT-332A)	122	13,50	1.647,00	14,90	1.817,80	15,80	1.927,60
CareLink USB (MMT-7305NA)	1	420,00	420,00	462,00	462,00	462,00	462,00
			10.615,00		11.688,80		12.384,20
Painel 3 – itens da Monitorização Contínua da Glicose – Medtronic							
Sensores de glicose (MMT-7708A)	61	292,00	17.812,00	335,80	20.483,80	335,80	20.483,80
Aplicador do sensor (MMT-7510)	1	150,00	150,00	165,00	165,00	165,00	165,00
Transmissor MiniLink (MMT-7707NA)	1	2.343,00	2.343,00	2.577,00	2.577,00	2.577,00	2.577,00
			20.305,00		23.225,80		23.225,80

Fonte: Elaboração própria.
 (Valores em R\$)

Nota: *Quantidades-padrão estimadas conforme indicado no Apêndice B. † Preços apurados com base (a) em informações de compra (custo incorrido na aquisição ou custo real) de 2015 disponibilizadas, em 09/05/2018, pela CADJ (Central de Atendimento de Demandas Judiciais) da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro ou (b) orçamento mais conservador disponibilizado pelos fornecedores (fabricante/distribuidor). ‡ Na ausência de informações sobre o preço, foi considerado o valor do ano posterior ou anterior disponível.

APÊNDICE B – LISTA DOS INSUMOS NÃO PADRONIZADOS

Insumos Não Padronizados	Descrição de Uso	Quantidade Anual		
		Mínima	Padrão	Máxima
Painel 1 – itens do Sici Accu-Chek				
Conjunto de infusão		(cx. 10)		
- Cânula	Deve ser trocada a cada 2 ou 3 dias † §	122	122	183
- Cateter	Deve ser trocado a cada 6 dias † §	---	61	---
Aplicador de conjunto de infusão	Item único	---	1	---
Reservatório	Deve ser usado por, no máximo, 6 dias † §	(cx. 25)	61	---
Pacote de Serviços				
- Pilha (bateria)	Deve ser trocada a cada 4 meses	---	3	---
- Adaptador e tampa de bateria	Devem ser trocados a cada 2 meses *	--	6	---
Painel 2 – itens do Sici Medtronic				
Conjunto de infusão	Deve ser trocado a cada 2 ou 3 dias ‡	(cx. 10)	122	183
Aplicador de conjunto de infusão	Uma unidade permanente	---	1	---
Reservatório	Deve ser trocado a cada 3 dias	(cx. 10)	122	---



Painel 3 – itens da Monitorização Contínua da Glicose – Medtronic					
Sensores de glicose (Enlite)	A cada 6 dias, no máximo * §	(cx. 5)	61	61	---
Aplicador do sensor	Item único		---	1	---
Transmissor MiniLink	Uma vez por ano		---	1	---
CareLink USB	Item único		---	1	---

Fonte: Elaboração própria.

Nota: Informações de uso (quantidade) estão descritas * nos Manuais dos fabricantes do Sici; † no Guia Rápido de Manuseio Accu-Chek® Combo; ‡ no Tutorial de uso Medtronic Paradigma Veo; § nas Diretrizes da SBD 2017-2018 – Sociedade Brasileira de Diabetes (<http://www.diabetes.org.br/ebook/component/k2/item/58-o-papel-das-bombas-de-insulina-na-estrategia-de-tratamento-do-diabetes-tipo-1-dm1>); e || nos orçamentos fornecidos pelos fabricantes/distribuidores, contidos nos processos analisados. Não Informado – informação não disponível.

APÊNDICE C – GASTOS NO ESTADO DO RIO DE JANEIRO EM PROCESSOS JUDICIAIS NA ÁREA DA SAÚDE

Painel 1 – Gastos do Estado do Rio de Janeiro			Painel 2 – Gastos do Município do Rio de Janeiro		
Ano	Valor Empenhado	Valor Total Desembolsado	Ano	Valor Empenhado	Valor Total Desembolsado
2014	59.360,1	61.794,8	2014	13.085,5	10.189,8
2015	55.224,0	44.678,2	2015	15.217,6	11.823,0
2016	18.957,0	1.534,2	2016	18.484,2	21.270,6
2017	6.123,5	4.128,5	2017	21.897,6	19.359,6
2018	9.670,6	14.338,7	2018	35.052,1	29.865,7
Total	149.335,3	126.474,3	Total	103.736,9	92.508,8
Triênio 2015-2017:	80.304,5	50.340,8	Triênio 2015-2017:	55.599,37	52.453,28
Critérios de pesquisa: (a)			Critérios de pesquisa: (b)		
Poder: 1 – Executivo Função: 10 – Saúde Órgão: 29 – Secretaria de Estado de Saúde Unidade Gestora: 296100 – Fundo Estadual de Saúde – FES Elemento de Despesa: 339030 – Material de Consumo ou 339091 – SJ Subelemento de Despesa: • Materiais de Consumo adquiridos p/ SES por ordem judicial ou • Sentenças Judiciais ou SJ – Fornecedores e Credores			Órgão: 1800 – Secretaria Municipal de Saúde Unidade Orçamentária: 1801 – Gabinete da Secretaria Municipal de Saúde Programa de Trabalho: • Atendimento a Demandas Judiciais ou • Manutenção do Custeio da Rede Hospitalar (em 2014)		
Classificações adicionais:			Classificações adicionais:		
Subfunção: • 302 – Assistência Hospitalar e Ambulatorial ou • 303 – Suporte Profilático e Terapêutico Programa Programa: • 97 – Assistência Farmacêutica ou • 151 – Promoção da Assistência Ambulatorial e Hospitalar ou • 314 – Gestão e Fortalecimento da Atenção à Saúde ou • 319 – Assistência Hospitalar/Ambulatorial nas Unidades Públicas de Saúde			Fonte de Recursos: • 100 – Ordinários não vinculados • 180 – Atenção Básica • 181 – Atenção de Média e Alta Complexidade Ambulatorial e Hospitalar • 183 – Assistência Farmacêutica • 381 – Idem – Exercícios Anteriores Grupo de Despesa: • 3 – Outras Despesas Correntes Elemento da Despesa: • 30 – Material de Consumo Descr. Desdobramento: • 29 – Mat. e Bens Adquirido por Deter. Judicial		

Fonte: Elaboração própria.

Notas: Dados disponíveis no (a) Portal de Transparência do Governo do Estado do Rio de Janeiro (<http://www.transparencia.rj.gov.br/>) [opção: "Despesas" e "Consulta livre"]; ou (b) Portal de Transparência do Município do Rio de Janeiro – Rio Transparente (<http://riotransparente.rio.rj.gov.br/>) [opção: "Despesas" e "Por Órgão"], pesquisa em 7 de janeiro de 2019. (c) Os valores indicados na tabela não incluem os sequestros de verbas (depósitos judiciais) ocorridos para aquisição da tecnologia por parte do paciente. (d) SJ – Sentenças Judiciais.

Tratamento do HIV/AIDS no Brasil: impacto da adesão sobre a utilização de recursos e custos

HIV/AIDS treatment in Brazil: impact of adherence on resource utilization and costs

Roberta Arinelli Fernandes¹, Ana Carolina Padula Ribeiro-Pereira¹, Tássia Decimoni², Franciele Ferrarezzo², Vinicius Danzmann Zillmer², Joyce Tarabay Lopes Aquino²

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p81-7

Palavras-chave:

infecções por HIV, antirretrovirais, adesão do paciente, custos e análise de custo

Keywords:

HIV infections, anti-retroviral agents, patient compliance, costs and cost analysis

RESUMO

Objetivo: Determinar o impacto da adesão ao tratamento antirretroviral sobre a utilização de recursos e custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS no Brasil. **Métodos:** Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida em dezembro/2019. Foram incluídos estudos com pacientes adultos, brasileiros, com diagnóstico de HIV/AIDS, que apresentassem dados de adesão terapêutica, utilização de recursos e custos associados ao tratamento. **Resultados:** Foram localizadas 964 referências, três delas elegíveis para inclusão. O custo total foi estimado em 227.362,00 BRL em seis meses (N = 100 – custos diretos e indiretos) e em 579.264,80 BRL por ano (N = 157 – custos diretos) em indivíduos aderentes ao tratamento. Já em 40 pacientes não aderentes, o custo total estimado, considerando apenas os custos diretos, foi de 136.023,25 BRL por ano. Ao padronizar essas estimativas pelo período de análise e tamanho amostral, pacientes não aderentes demonstram um menor custo total quando comparados àqueles aderentes ao tratamento [170.029,06 BRL (custos diretos) *versus* 184.479,24 BRL (custos diretos) e 227.362,00 BRL (custos diretos e indiretos)]. No entanto, o grupo de pacientes não aderentes ao tratamento demonstrou maior custo, com diferença estatisticamente significativa para consultas e necessidade de internação hospitalar. A razão de custo-efetividade incremental para indivíduos aderentes à terapia antirretroviral (7.622 BRL por resposta clínica) foi menor quando comparada ao grupo de indivíduos não aderentes (9.716 BRL por resposta clínica). **Conclusões:** Apesar da escassez de estudos que avaliem a relação entre a adesão ao tratamento e os custos com o manejo do HIV/AIDS no Brasil, os achados corroboram a hipótese de que a não adesão ao tratamento pode gerar um maior custo.

ABSTRACT

Objective: To determine the impact of adherence to antiretroviral treatment on resource utilization and costs in the management of HIV/AIDS patients in Brazil. **Methods:** A systematic review was conducted in December 2019. Eligibility criteria considered Brazilian adults with HIV/AIDS, presenting data on treatment adherence, resource utilization, and treatment-associated costs. **Results:** The search retrieved 964 references and three were eligible for inclusion. Total cost was estimated at 227,362.00 BRL in six months (N = 100 – direct and indirect costs) and 579,264.80 BRL per year (N = 157 – direct costs) in individuals adhering to the treatment. In 40 non-adherent patients, estimated total cost, considering only direct costs, was 136,023.25 BRL per year. When estimates were standardized by the analysis period and sample size, non-adherent patients demonstrate a lower total cost when compared to those adhering to the treatment [170,029.06 BRL (direct costs) *versus* 184,479.24 BRL (direct costs) and 227,362.00 BRL (direct and indirect costs)]. However, the group of patients who did not adhere to the treatment showed a higher cost, with a statistically significant difference, for consultations and the need for hospitalization. Incremental cost-effectiveness ratio for adherent

Recebido em: 06/03/2020. Aprovado para publicação em: 21/03/2020.

1. SENSE Company, São Paulo, SP, Brasil.

2. Janssen-Cilag Farmacêutica, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: SENSE Company, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: Este estudo foi financiado pela Janssen.

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

Conflito de interesses: Roberta Arinelli Fernandes e Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira prestaram serviços de consultoria para a indústria farmacêutica. Joyce Tarabay Lopes Aquino, Tássia Decimoni, Franciele Ferrarezzo e Vinicius Danzmann Zillmer são funcionários da Janssen-Cilag Farmacêutica.

Autor correspondente: Tássia Decimoni. Avenida Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041, 7º andar, Vila Nova Conceição, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04543-011. E-mail: TDecimoni@ITS.JNJ.com.

(7,622 BRL per clinical response) was smaller when compared to non-adherent group (9,716 BRL per clinical response). **Conclusions:** Despite the scarcity of studies evaluating the relationship between adherence to treatment and costs with the management of HIV/AIDS in Brazil, data found corroborates the hypothesis that non-adherence to treatment may be associated with higher costs.

Introdução

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é pertencente à família *Retroviridae*, capaz de infectar todas as células CD4+. A infecção gera a destruição desse tipo de células e as torna incapazes de executar suas funções, afetando o sistema imune dos pacientes e causando a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). A AIDS é o estágio mais avançado da infecção pelo HIV e é caracterizada pelo desenvolvimento de alguns tipos de câncer, infecções e outras manifestações clínicas graves. O desenvolvimento da doença está relacionado à ausência de tratamento ou ao tratamento inadequado [World Health Organization (WHO), 2018]. É estimado que cerca de 36,9 milhões de pessoas vivam infectadas com o vírus mundialmente, sendo 1,8 milhão recém-infectado, no ano de 2017 [Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2018]. Já no Brasil, entre os anos de 2007 e 2018, o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde registrou um total de 247.795 casos de infecção e, entre 2013 e 2018, o diagnóstico de 40 mil novos casos por ano em média [Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde, 2018].

A infecção por HIV gera impactos negativos tanto para os indivíduos quanto para a sociedade. Atualmente, a infecção por HIV/AIDS ocupa a 12ª posição no *ranking* das principais causas de anos de vida perdidos no Brasil (GBD 2016 Brazil Collaborators, 2018). Além disso, está relacionada com a ocorrência de depressão, ansiedade, preconceito devido ao estigma da doença, abuso de substâncias, pobreza, e crenças populares que afetam a qualidade de vida desses pacientes (Basavaraj *et al.*, 2010; Pozniak, 2014).

O tratamento preconizado no Brasil é realizado por meio da terapia com antirretrovirais. A estratégia pode envolver a utilização de fumarato de tenofovir desoproxila, lamivudina, raltegravir (inibidor de integrase), efavirenz e/ou dolutegravir, variando de acordo com as características do paciente. Como estratégia de terapia inicial, de maneira geral, é recomendada a utilização de terapia tripla [Ministério da Saúde (Brasil), 2018].

Apesar das estratégias terapêuticas disponíveis, estima-se que a frequência de ocorrência de resistência ao tratamento varie de 3% a 29% [World Health Organization (WHO), 2019]. Entre os fatores relacionados ao desenvolvimento de resistência ao tratamento, estão as características genéticas, interações medicamentosas, prescrições inadequadas, interrupção de fornecimento da medicação, ausência de monitoramento da carga viral de rotina e baixa adesão ao tratamento (Bertagnolio *et al.*, 2012). Além disso, uma adesão satisfatória ao tratamento

está relacionada com a supressão da carga viral no plasma, o que leva à melhora do sistema imune e reduz a capacidade de transmissão do vírus (Arnsten *et al.*, 2002; Cohen *et al.*, 2011; Paterson *et al.*, 2002).

Apesar do conhecido impacto da adesão no tratamento da doença, estima-se que, em países da América Latina e Caribe, a proporção de pacientes aderentes seja de 70%, podendo variar de 55% a 80% dependendo do tempo de observação. No Brasil, a estimativa de pacientes aderentes ao tratamento é de 64%. O abuso de substâncias, o consumo de álcool, a quantidade de medicamentos administrada, a presença de sintomas depressivos, o desemprego ou instabilidade no trabalho e uma carga viral alta ou detectável são fatores relacionados à redução na adesão ao tratamento com antirretrovirais (Costa *et al.*, 2018).

Além do impacto de uma baixa adesão dos pacientes ao tratamento com antirretrovirais no curso clínico da doença, evidências têm demonstrado que existe um impacto econômico relacionado a essa prática. Estudos conduzidos com o objetivo de analisar essa relação demonstram que pacientes não aderentes ao tratamento apresentam maior utilização de recursos e custos, especialmente no que tange a outros recursos que não a terapia antirretroviral (Dunn *et al.*, 2018; Gardner *et al.*, 2008; Kangethe *et al.*, 2019; Nachege *et al.*, 2010; Scott *et al.*, 2014).

Sendo assim, este estudo foi conduzido com o objetivo de determinar o impacto da adesão ao tratamento antirretroviral sobre a utilização de recursos e custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS no Brasil.

Métodos

Delineamento do estudo

Para responder aos objetivos deste estudo, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida. As buscas foram realizadas até dezembro de 2019 nas bases de dados: Medline via Pub-Med, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs), SciELO e Embase, com a finalidade de localizar estudos que avaliassem a adesão ao tratamento e seu impacto na utilização de recursos e custos no manejo do paciente com HIV/AIDS no Brasil. Os mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas *on-line*, tais como anais de congressos relevantes para a área [International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR), International Aids Society (IAS), European Aids Clinical Society (EACS) e Congresso Brasileiro de Infectologia].

Estratégias de busca

Foram utilizados descritores, palavras-chave e termos MeSH específicos para cada base de dados na construção das estratégias de busca. As estratégias utilizadas na condução da revisão encontram-se descritas na Tabela 1.

Coleta de dados

Dois revisores foram responsáveis por analisar e aplicar os critérios de elegibilidade definidos para este estudo às referências que retornaram na busca, seguindo as estratégias definidas para cada base. Quando não houvesse consenso quanto à elegibilidade, um terceiro revisor seria consultado e ficaria responsável pela decisão final. Os documentos elegíveis para inclusão tiveram seus dados extraídos em um formulário específico, para posterior tabulação e descrição neste manuscrito.

Crítérios de seleção dos artigos

Foram incluídos nesta revisão documentos com as seguintes características: estudos que envolvessem pacientes adultos (idade ≥ 18 anos), brasileiros, com diagnóstico de HIV/AIDS; que apresentassem dados de adesão ao tratamento proposto, padrão de tratamento, utilização de recursos e custos associados ao tratamento. Foram excluídos estudos classificados como ensaios clínicos, que não retratam a rotina de adesão e utilização de recursos do paciente.

Tabela 1. Estratégias de busca

Base de dados	Estratégia de busca
PubMed	(((((("HIV" OR "AIDS")))) AND (((("Medication Adherence"[Mesh] OR "Guideline Adherence"[Mesh] OR "Patient Compliance"[Mesh] OR "Treatment Refusal"[Mesh])))) AND brazil*))
Lilacs	("HIV" OR "VIH" OR "AIDS" OR "SIDA") AND ("Adesão" OR "Adherence" OR "Recusa" OR "Refusal" OR "Compliance" OR "Persistência" OR "Persistence" OR mh:"Adesão à Medicação" OR mh:"Medication Adherence" OR mh:"Cumplimiento de la Medicación" OR mh:"Recusa do Paciente ao Tratamento" OR mh:"Treatment Refusal" OR "Negativa del Paciente al Tratamiento") AND (brasil\$ OR brazil\$)
SciELO	("HIV" OR "VIH" OR "AIDS" OR "SIDA") AND ("Adesão" OR "Adherence" OR "Recusa" OR "Refusal" OR "Compliance" OR "Persistência" OR "Persistence" OR mh:"Adesão à Medicação" OR mh:"Medication Adherence" OR mh:"Cumplimiento de la Medicación" OR mh:"Recusa do Paciente ao Tratamento" OR mh:"Treatment Refusal" OR "Negativa del Paciente al Tratamiento") AND (brasil\$ OR brazil\$)
Embase	'human immunodeficiency virus/exp AND ('treatment refusal/exp OR 'patient compliance/exp) AND brazil* AND [humans]/lim AND [embase]/lim

Lilacs: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Síntese dos dados

Os dados extraídos dos estudos incluídos nesta revisão foram sintetizados em tabelas evidenciando as características de interesse. Adicionalmente, as informações sobre adesão ao tratamento, utilização de recursos e custos seriam estratificadas de acordo com a presença de doenças associadas à doença de base em caso de disponibilidade das informações na literatura, tais como: sarcoma de Kaposi, pneumonia por *P. jirovecii*, toxoplasmose cerebral, linfoma, candidíase oral, diarreia persistente e tuberculose.

Com a finalidade de tornar comparáveis os custos totais reportados nos estudos incluídos, estes foram padronizados quanto ao número de pacientes e ao período de análise. Para tal, o período de análise foi reduzido ao menor tempo de coleta reportado entre os estudos incluídos e o custo relatado por 100 pacientes.

Resultados

A busca nas bases de dados retornou um total de 964 referências, incluindo duplicatas. A busca realizada em anais de congressos e outras ferramentas *on-line* não retornou informações relevantes. Aplicados os critérios de elegibilidade, foram selecionadas três publicações para inclusão nesta revisão (Figura 1).

As características gerais das publicações selecionadas estão descritas na Tabela 2. Entre as publicações, duas das referências selecionadas apresentavam dados de um mesmo estudo, conduzido em uma unidade pública de saúde do Rio de Janeiro (Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). Considerando o delineamento utilizado para analisar os desfechos, um estudo era classificado como transversal e outro como coorte prospectiva. Esses estudos incluíram um total de 297 indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, diagnóstico de AIDS e em tratamento antirretroviral. Como critério de definição de adesão, foi considerado o uso da medicação de acordo com o relato do paciente ou por critério de elegibilidade. Os estudos incluídos relatavam dados de custos diretos médicos (medicação, consultas médicas, exames e internação hospitalar), não médicos (transporte e alimentação) e custos indiretos (valor da hora trabalhada do indivíduo associado ao número de dias trabalhados) (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

O estudo conduzido por Marta *et al.* é caracterizado por um delineamento transversal e inclui um total de 100 pacientes com diagnóstico de HIV/AIDS acompanhados ambulatorialmente no Sistema Único de Saúde em 2011. Todos os pacientes incluídos eram considerados 100% aderentes ao tratamento, com um seguimento mínimo de 24 meses em tratamento com antirretrovirais. Nessa análise, custos médicos diretos corresponderam a 76,75% [170.989 reais brasileiros (BRL)] do custo total, e a utilização de medicação (63,04%; 107.784 BRL), honorários de profissionais (31,31%; 53.542 BRL) e exames (5,65%; 9.662 BRL)

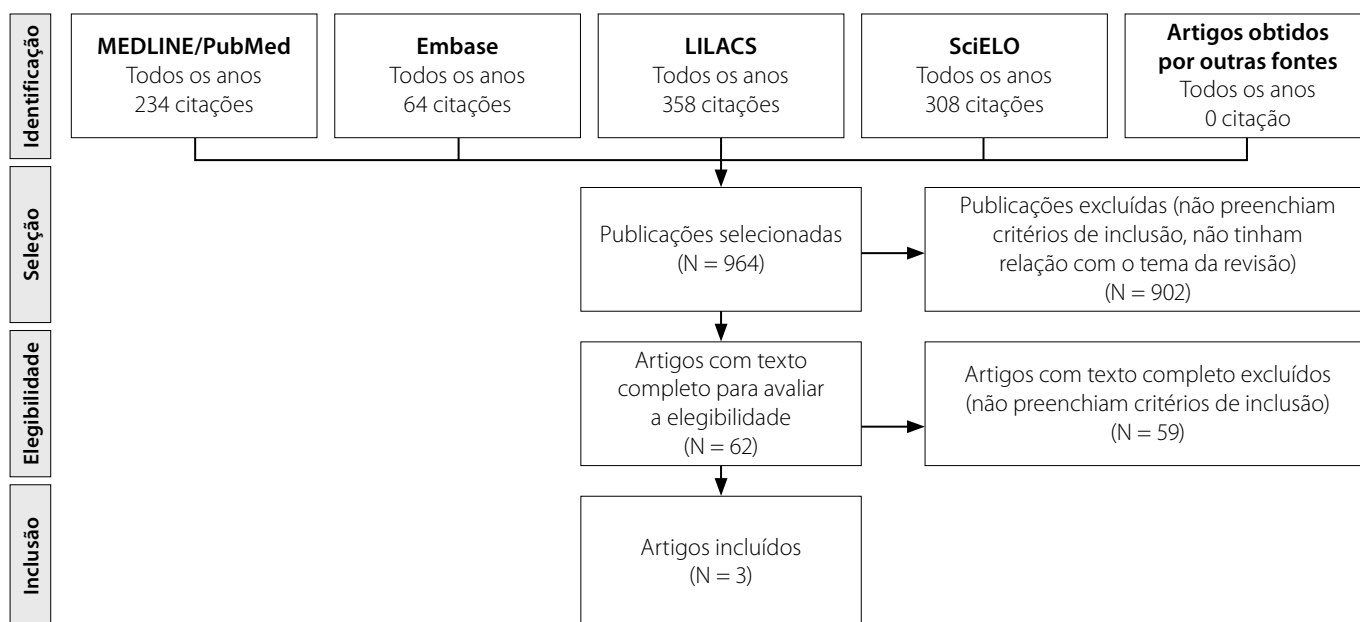


Figura 1. Fluxograma de inclusão dos estudos na revisão.

Tabela 2. Características gerais dos estudos incluídos na revisão

Autor, ano	Delineamento do estudo	População	Determinação do desfecho de adesão	Utilização de recursos e custos
Marta, 2014 (Marta <i>et al.</i> , 2014)	Estudo transversal	100 pacientes com diagnóstico definido de AIDS, idade ≥ 18 anos e período mínimo de 24 meses de seguimento no ambulatório.	Todos os pacientes eram classificados como aderentes ao tratamento para inclusão no estudo.	Medicação, recursos humanos (enfermeiros, médicos, psicólogos, nutricionistas e serviço social) e exames realizados.
Marta, 2012 (Marta, 2012)	Estudo transversal	100 pacientes com diagnóstico definido de AIDS, idade ≥ 18 anos e período mínimo de 24 meses de seguimento no ambulatório.	Todos os pacientes eram classificados como aderentes ao tratamento para inclusão no estudo.	Transporte, alimentação e produtividade (valor da hora trabalhada do indivíduo associado ao número de dias trabalhados).
Acurcio, 2006 (Acurcio <i>et al.</i> , 2006)	Estudo de coorte prospectivo	197 pacientes com diagnóstico definido de AIDS, idade ≥ 18 anos, que iniciaram tratamento com terapia antirretroviral de alta potência no centro do estudo. Foram incluídos 157 pacientes no grupo aderente e 40 no grupo não aderente.	Uso de no mínimo 95% da medicação prescrita pelo médico, de acordo com autodeclaração, nos três dias anteriores à primeira visita de acompanhamento após a admissão no estudo.	Visitas médicas, medicação antirretroviral, exames laboratoriais, hospitalização. Realizada análise de custo-efetividade.

foram os principais componentes do custo em um período de seis meses. Já os custos indiretos totalizaram 23,25% do custo total, sendo majoritariamente compostos pelo custo com dias de trabalho perdidos (96%; 50.229 BRL). O estudo conclui que a adesão ao tratamento pode reduzir os custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS com base no baixo custo observado com a realização de exames e a ausência do desenvolvimento de doenças oportunistas (Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

Já o estudo conduzido por Acurcio *et al.* (2006) descreveu uma análise de custo-efetividade em uma coorte pros-

pectiva composta de 197 pacientes de dois centros públicos brasileiros, comparando pacientes aderentes (79,7%) e não aderentes (20,3%) ao tratamento. A razão de custo efetividade incremental foi menor no grupo de pacientes aderentes (7.622 BRL), comparados aos não aderentes (9.716 BRL). Além disso, foi observado um maior custo médio com consultas médicas e internação hospitalar em pacientes não aderentes ao tratamento. O estudo conclui que uma baixa adesão à terapia resulta em um impacto negativo na relação custo-efetividade (Acurcio *et al.*, 2006).

Custos totais

O custo total com o manejo do HIV/AIDS nos estudos incluídos foi estimado em 227.362,00 BRL em seis meses para uma coorte de 100 pacientes, quando considerados custos diretos e indiretos, e em 579.264,80 BRL por ano em 157 pacientes aderentes ao tratamento (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). Já em 40 pacientes não aderentes, o custo total estimado, considerando apenas custos diretos, foi de 136.023,25 BRL por ano (Acurcio *et al.*, 2006).

Os custos totais reportados nos estudos foram, então, padronizados considerando uma amostra de 100 pacientes e um período de análise de seis meses para que fosse possível comparar esses achados. Dessa forma, o custo total em pacientes aderentes ao tratamento variou de 184.479,24 BRL, considerando apenas custos diretos, a 227.362,00 BRL, contemplando custos diretos e indiretos. Já a estimativa do custo total em pacientes não aderentes foi de 170.029,06 BRL, considerando apenas custos diretos.

Custos diretos

Custos diretos foram reportados por ambos os estudos incluídos nesta revisão (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). No entanto, apenas uma das análises apresentou dados de custos diretos não médicos (Marta, 2012). A Tabela 3 apresenta os dados relacionados a custos diretos médicos de cada estudo, segmentado por tipo de recurso e pela adesão ao tratamento ou não.

O custo médio por paciente com medicamentos antirretrovirais em um período de seis meses foi de 1.077,84 BRL e em um ano variou de 3.059,34 BRL a 3.488,85 BRL em pacientes não aderentes e aderentes ao tratamento, respectivamente. Quando analisado o custo semestral decorrente de cada opção terapêutica, aqueles que apresentaram maiores estimativas foram tenofovir (216,54 BRL), a associação de zidovudina e lamivudina (215,16 BRL) e efavirenz (158,98 BRL) (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

Considerando o grupo de exames, o custo semestral médio por paciente estimado com esse tipo de recurso foi de 96,62 BRL. Apesar de ser descrita a realização de diferentes tipos de exames, aqueles relacionados ao manejo da doença (quantificação de linfócitos CD4+/CD8+ e carga viral) representam cerca de 61,5% do valor total (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014).

Apenas o estudo de Acurcio *et al.* (2006) comparou custos diretos entre grupos de pacientes aderentes e não aderentes. O grupo de pacientes não aderentes ao tratamento demonstrou maior custo, com diferença estatisticamente significativa para consultas e necessidade de internação hospitalar (Acurcio *et al.*, 2006).

Custos diretos não médicos foram estimados em apenas um estudo e reportados em um artigo. Esses dados estão

apresentados na Tabela 4. Considerando gastos com transportes, os dados demonstram que metade dos indivíduos tem gasto de até 10,00 BRL por semestre. O mesmo padrão é descrito para custos com alimentação (Marta, 2012).

Tabela 3. Custos diretos médicos associados ao manejo do HIV/AIDS por paciente, estratificados por adesão ao tratamento

	Aderentes		Não aderentes
	Marta, 2012 e 2014 ¹ (BRL)	Acurcio, 2006 ² (BRL)	Acurcio, 2006 ² (BRL)
Medicamentos	1.077,84	3.488,85	3.059,34
Estavudina	1,35	NA	NA
Lamivudina	47,19	NA	NA
Zidovudina	6,76	NA	NA
Tenofovir	216,54	NA	NA
Zidovudina + Lamivudina	215,16	NA	NA
Efavirenz	158,98	NA	NA
Nevirapina	25,34	NA	NA
Ritonavir	21,15	NA	NA
Ritonavir + Lopinavir	151,15	NA	NA
Darunavir	80,35	NA	NA
Fosamprenavir	25,47	NA	NA
Raltegravir	8,28	NA	NA
Atazanavir	120,12	NA	NA
Consultas	535,42	NA	NA
Enfermagem	101,09	NA	NA
Psicologia	99,58	NA	NA
Medicina	255,00	12,33*	14,93*
Serviço Social	48,01	NA	NA
Nutrição	31,74	NA	NA
Outros profissionais de saúde	NA	3,42*	7,31*
Exames	96,62	NA	NA
TCD4+	18,75	NA	NA
TCD8+	18,75	NA	NA
TCD4/TCD8	NA	37,26	32,25
Carga viral	21,96	30,96	25,20
Outros exames	37,16	45,82	44,09
Internação hospitalar	NA	70,95*	217,45*

BRL: real brasileiro; NA: não avaliado. * $p < 0,05$, comparado ao grupo de pacientes aderentes do mesmo estudo. ¹ Valores em custo médio por paciente em um período de seis meses. ² Valores em custo médio por paciente estimado em um período de um ano.

Tabela 4. Custos diretos não médicos semestrais por paciente, associados ao manejo do HIV/AIDS

Aderentes	
Marta, 2012	
(%)	
Transporte	
Nenhum custo	20
1-10 BRL	30
11-20 BRL	31
21-30 BRL	11
31-40 BRL	3
41-50 BRL	5
Alimentação	
0-10 BRL	72
11-20 BRL	51
21-30 BRL	2
31-40 BRL	2

BRL: real brasileiro.

Custos indiretos

Custos indiretos foram estimados apenas na publicação de Marta *et al.* (2012), por meio da descrição da situação de emprego dos indivíduos aderentes ao tratamento com antirretrovirais. O estudo reporta que a maioria dos indivíduos continuou empregado após o diagnóstico da doença (91%), no entanto 6% perderam o emprego e 3% se aposentaram. Apesar disso, o custo da perda de produtividade não foi estimado (Marta, 2012).

Custo-efetividade

Com a finalidade de entender o papel da adesão no manejo da doença no Brasil, o estudo de Acurcio *et al.* (2006) conduziu uma análise de custo-efetividade (Acurcio *et al.*, 2006). Como desfecho clínico de efetividade, a resposta satisfatória ao tratamento foi considerada, definida a partir de exames laboratoriais, ausência de internação hospitalar e ausência de um novo diagnóstico de imunodeficiência grave, o que foi observado em 48,4% dos pacientes aderentes e em 35% dos pacientes não aderentes. A razão de custo-efetividade incremental do grupo de indivíduos aderentes à terapia antirretroviral (7.622 BRL por resposta clínica) foi menor quando comparada ao grupo de indivíduos não aderentes (9.716 BRL por resposta clínica).

Discussão

Com a finalidade de entender o impacto da adesão ao tratamento antirretroviral sobre a utilização de recursos e custos relacionados ao manejo do HIV/AIDS no Brasil, uma revisão sistemática da literatura foi conduzida e apenas três publica-

ções oriundas de dois estudos foram localizadas. No entanto, informações relacionadas a custos diretos e indiretos foram reportadas, além da sua relação com a adesão ao tratamento.

O custo total anual com o manejo da doença variou de 136.023,25 BRL a 579.264,80 BRL em coortes de 40 e 157 pacientes, respectivamente, e o custo total semestral foi estimado em 227.362,00 BRL por 100 pacientes (Acurcio *et al.*, 2006; Marta, 2012; Marta *et al.*, 2014). Ao padronizar os custos totais pelo período de análise e tamanho amostral, pacientes não aderentes demonstram um menor custo direto total quando comparados àqueles aderentes ao tratamento (170.029,06 BRL *versus* 184.479,24 BRL). Outros estudos demonstram essa mesma relação, reportando um menor custo total em pacientes não aderentes ao tratamento (Gardner *et al.*, 2008; Kangethe *et al.*, 2019; Pruitt *et al.*, 2015). Pruitt *et al.* (2015) analisaram, ainda, a diferença entre custos totais por grupos de adesão considerando o diagnóstico de AIDS ou apenas a infecção por HIV. Pacientes com infecção por HIV não aderentes ao tratamento apresentam custos totais médios por paciente por ano inferiores aos indivíduos aderentes [1.280 dólares americanos (USD) *versus* 1.938 USD]. Já indivíduos com diagnóstico de AIDS que não aderem ao tratamento apresentam custos totais médios por paciente por ano superiores (2.304 USD *versus* 2.017 USD) (Pruitt *et al.*, 2015).

Essa maior estimativa de custos totais para o manejo de pacientes portadores de HIV aderentes ao tratamento está provavelmente relacionada a uma maior utilização de medicamentos antirretrovirais por este grupo de indivíduos. Além disso, de acordo com os dados reportados por Marta *et al.* (2012), o tratamento com antirretrovirais corresponde a cerca de 47% do custo total (Marta, 2012).

A comparação de custos diretos entre indivíduos portadores de HIV aderentes e não aderentes ao tratamento com antirretrovirais demonstrou diferenças estatisticamente significativas quanto à necessidade de consultas médicas e de internação hospitalar (Acurcio *et al.*, 2006). Considerando a necessidade de consultas médicas, Kangethe *et al.* (2019) descrevem um mesmo padrão de maiores custos em pacientes não aderentes (868 USD *versus* 785 USD em seguimento < 3 anos; 798 USD *versus* 631 USD em seguimento < 3 anos), porém não observam significância estatística (Kangethe *et al.*, 2019). Para custos com internação hospitalar, essa relação é ainda mais importante, e o valor observado para pacientes não aderentes pode ser quase 20 vezes maior (2.933 USD *versus* 408 USD em seguimento < 3 anos; 859 USD *versus* 44 USD em seguimento < 3 anos) (Kangethe *et al.*, 2019).

Além dos custos diretos médicos, custos indiretos relativos à perda de produtividade e custos diretos não médicos (transporte e alimentação) foram levantados em um dos estudos incluídos nesta revisão. No entanto, a análise apresentada envolveu apenas pacientes aderentes ao tratamento, não sendo

possível a avaliação do impacto da adesão ao tratamento com antirretrovirais em pacientes brasileiros (Marta, 2012). Até o momento, os autores não localizaram publicações internacionais que analisassem essa relação. Dessa forma, estudos com o objetivo de avaliar o impacto da adesão a terapias antirretrovirais em pacientes com HIV em custos diretos não médicos e indiretos precisam ser conduzidos.

Em virtude do importante papel da adesão ao tratamento de pacientes com infecção por HIV em diferentes aspectos da evolução da doença, esforços para melhorar esse padrão vêm sendo propostos. Além do benefício clínico de redução de cópias do vírus no plasma, intervenções como administração da medicação feita por um profissional de saúde e envio de mensagens de texto demonstraram possíveis reduções no custo da doença (Dilworth *et al.*, 2018; Patel *et al.*, 2017).

Apesar dos relevantes achados apresentados neste estudo, a principal limitação encontrada está relacionada à ausência de informação disponível na literatura.

Conclusão

A condução desta revisão de literatura demonstrou que, apesar da existência de evidências que avaliem a relação entre a adesão de pacientes ao tratamento com antirretrovirais e a utilização de recursos e custos com o manejo da infecção por HIV/AIDS no Brasil, esses são pouco detalhados e não são capazes de fundamentar essa afirmação. No entanto, os achados corroboram a hipótese de que a não adesão ao tratamento pode gerar um maior custo, especialmente no que tange ao manejo de complicações.

Agradecimentos

Agradecemos à SENSE Company pelo apoio com a redação médica durante o desenvolvimento do esboço deste manuscrito. Esse apoio foi financiado pela Janssen.

Referências bibliográficas

- Acurcio FDA, Puig-Junoy J, Bonolo PF, Ceccato MGB, Guimarães MD. Análisis coste-efectividad de la adhesión inicial a la terapia antirretroviral entre individuos infectados por el VIH en Belo Horizonte, Brasil. *Rev Esp Salud Publica*. 2006;80(1):41-54.
- Arnsten JH, Demas PA, Grant RW, Gourevitch MN, Farzadegan H, Howard AA, et al. Impact of active drug use on antiretroviral therapy adherence and viral suppression in HIV-infected drug users. *J Gen Intern Med*. 2002;17(5):377-81.
- Basavaraj KH, Navya MA, Rashmi R. Quality of life in HIV/AIDS. *Indian J Sex Transm Dis AIDS*. 2010;31(2):75-80.
- Bertagnolio S, De Luca A, Vitoria M, Essajee S, Penazzato M, Hong SY, et al. Determinants of HIV drug resistance and public health implications in low- and middle-income countries. *Antivir Ther*. 2012;17(6):941-53.
- Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al.; HPTN 052 Study Team. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493-505.
- Costa JDM, Torres TS, Coelho LE, Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(1).
- Dilworth TJ, Klein PW, Mercier RC, Borrego ME, Jakeman B, Pinkerton SD. Clinical and economic effects of a pharmacist-administered antiretroviral therapy adherence clinic for patients living with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(2):165-72.
- Dunn K, Lafeuille MH, Jiao X, Romdhani H, Emond B, Woodruff K, et al. Risk Factors, Health Care Resource Utilization, and Costs Associated with Nonadherence to Antiretrovirals in Medicaid-Insured Patients with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(10):1040-51.
- Gardner EM, Maravi ME, Rietmeijer C, Davidson AJ, Burman WJ. The association of adherence to antiretroviral therapy with healthcare utilization and costs for medical care. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(2-):145-55.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). UNAIDS Data 2018. Programme on HIV/AIDS. 2018. 376p.
- Kangethe A, Polson M, Lord TC, Evangelatos T, Oglesby A. Real-world health plan data analysis: key trends in medication adherence and overall costs in patients with HIV. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(1):88-93.
- GBD 2016 Brazil Collaborators. Burden of disease in Brazil, 1990-2016: a systematic subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2018;392(10149):760-75.
- Marta CB. Avaliação de custos em saúde: o custo da adesão ao tratamento ambulatorial da AIDS. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2012.
- Marta CB, Leite JL, Peregrino AA de F, Schutz V, Francisco MTR, Magnago C. Custos da adesão ao tratamento da síndrome da imunodeficiência adquirida: estudo transversal. *Rev Enferm UERJ*. 2014;22(2):193-9.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - HIV/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 72p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. 412p.
- Nachega JB, Leisegang R, Bishai D, Nguyen H, Hislop M, Cleary S, et al. Association of antiretroviral therapy adherence and health care costs. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):18-25.
- Patel AR, Kessler J, Braithwaite RS, Nucifora KA, Thirumurthy H, Zhou Q, et al. Economic evaluation of mobile phone text message interventions to improve adherence to HIV therapy in Kenya. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(7):e6078.
- Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C. Erratum: Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection (*Annals of Internal Medicine* (2000) 133 (21-30)). *Ann Intern Med*. 2002;136(3):253.
- Pozniak A. Quality of life in chronic HIV infection. *Lancet HIV*. 2014;1(1):e6-7.
- Pruitt Z, Robst J, Langland-Orban B, Brooks RG. Healthcare Costs Associated with Antiretroviral Adherence Among Medicaid Patients. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13(1):69-80.
- Scott CA, Iyer HS, McCoy K, Moyo C, Long L, Larson BA, et al. Retention in care, resource utilization, and costs for adults receiving antiretroviral therapy in Zambia: A retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;14:296.
- World Health Organization (WHO). HIV/AIDS [Internet]. Key Facts. 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- World Health Organization (WHO). HIV Drug Resistance Report [Internet]. 2019. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Who+hiv+drug+resistance+report+2012#5>

Health technology assessment as a tool to support decision-making in public and universal oral health care

Avaliação de tecnologias em saúde como ferramenta para a tomada de decisão em saúde pública e serviços universais de saúde bucal

Livia Fernandes Probst^{1,2,3}, Denise de Fátima Barros Cavalcante^{1,2}, Tazio Vanni⁴, Erica Tatiane da Silva^{2,5}, Antonio Carlos Pereira⁷

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p88-91

Keywords:

universal access to health services, oral health, Unified Health System, health economics

Palavras-chave:

acesso universal a serviços de saúde, saúde bucal, Sistema Único de Saúde, economia da saúde

ABSTRACT

Objective: To discuss the importance of health technology assessment (HTA) to allow oral health policies to be planned to meet the needs of prevention, promotion and recovery of patients' health. **Methods:** It is an opinion article. Oral diseases can be a considerable economic burden for the individual and for society, leading to a global impact of US\$ 544.41 billion in 2015. **Results:** Brazil has made great progress in terms of oral health care after the publication of the National Policy of Oral Health (PNSB). However, the current challenge is still great, especially with regard to the management of health technologies within the PNSB. **Conclusion:** The accomplishment of HTA to support decision-making on allocation of the financial resources used may prevent the Smiling Brazil program from becoming vulnerable to the waste of the scarce resources allocated to this area, which would result in low effectiveness, inefficiency and inequity of the health system.

RESUMO

Objetivo: Discutir a importância dos estudos de avaliação econômica em saúde para permitir que as políticas de saúde bucal possam ser planejadas para atender às necessidades de prevenção, promoção e recuperação da saúde dos pacientes. **Métodos:** Este artigo se trata de um ensaio. As doenças bucais podem ser um fardo econômico considerável para o indivíduo e para a sociedade. Estima-se que, globalmente, esse impacto tenha sido de 544,41 bilhões de dólares em 2015. **Resultados:** O Brasil avançou muito em termos de cuidados em saúde bucal após a publicação da Política Nacional de Saúde Bucal. Entretanto, o desafio atual ainda é grande, especialmente no que diz respeito à gestão de tecnologias em saúde na Política Nacional de Saúde Bucal (PNSB). **Conclusão:** A realização de avaliações econômicas, para subsidiar a tomada de decisão na alocação dos recursos financeiros utilizados, pode impedir que o programa Brasil Sorridente se torne vulnerável ao desperdício dos escassos recursos que são alocados na área, o que resultaria em baixa efetividade, ineficiência e iniquidade do sistema de saúde.

Received on: 18/12/2019. Approved for publication on: 20/04/2020.

1. State University of Campinas (Unicamp), Piracicaba Dental School, Graduate Program in Dentistry, Piracicaba, SP, Brazil.

2. MBA Course in Economics and Health Technology Assessment, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, SP, Brazil.

3. Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), School of Dentistry, Campo Grande, MS, Brazil.

4. Butantan Institute, Division of Clinical Trials and Pharmacovigilance, São Paulo, SP, Brazil.

5. Fiocruz Brasília, Evidence Program for Health Policy and Technology, Brasília, DF, Brazil.

6. Federal University of Paraíba (UFPB), Department of Clinical and Social Dentistry, João Pessoa, PB, Brazil.

7. State University of Campinas (Unicamp), Piracicaba Dental School, Department of Social Dentistry, Piracicaba, SP, Brazil.

Institution where the research was conducted: State University of Campinas, Piracicaba Dental School.

Authors' contributions: Design and planning of the study: LFP, DFBC. Elaboration or revision of the manuscript: LFP, DFBC, TV, ETS, ACP. Approval of the final version: LFP, DFBC, TV, ETS, ACP. Public responsibility for the content of the article: LFP, DFBC, TV, ETS, ACP.

Conflicts of interests: The authors declare no conflicts of interests.

Corresponding author: Livia Fernandes Probst. Universidade Estadual de Campinas. Av. Limeira, 901, cp. 52, Piracicaba, SP, Brazil. CEP: 13414-903. E-mail: liviaprobst@hotmail.com

Introduction

The World Health Organization (WHO) recognizes oral health as essential for general health, emphasizing that having good oral health means more than having good teeth. This is assumed to be a determining condition for quality of life (Sheiham & Watt, 2000; WHO, 2017). The inclusion of dental care as part of the universal health coverage of public health systems has been proposed to minimize the impact of oral diseases on health and contribute to the psychosocial development of individuals (Masood *et al.*, 2015; Mathur *et al.*, 2015). However, at present Brazil is the only country in the world to offer public and universal dental care to over 200 million patients, at different levels of health.

The National Oral Health Policy (PNSB) or Smiling Brazil (Brasil, 2004) is considered a milestone in collective oral health and over the last 14 years has already achieved major accomplishments. In addition to promoting access to oral health care to millions of Brazilians who had never been to the dentist, in 2018 the country counted on 26,514 oral health teams over one thousand dental specialties centers (CEO) and 1,841 regional dental prosthesis laboratories (LRPD), offering actions of promotion, prevention and recovery of oral health (Brasil, 2017).

The high cost of providing oral health care services is recognized worldwide (Tan *et al.*, 2017; Wall & Vujcic, 2015), and the accelerated development of new health technologies has been cited as one of the reasons for the increase in these expenses. However, in addition to costs, there is still concern about whether these new technologies will bring real health benefits to the assisted population. Considering this, it has been observed that public health decision-making will never be a simple process because it must be remembered that there are many players involved in setting priorities when it comes to resource allocation and decision about whether or not a certain technology should be incorporated (Chalkidou *et al.*, 2017; Downey *et al.*, 2017).

A situation such as this may involve a dispute of interests and make this process controversial, especially when the real need of the technology involved in the situation is not understood (Chalkidou *et al.*, 2017; Downey *et al.*, 2017). For example, health professionals may understand prioritization as a threat to their professional autonomy. The technology-producing industry may interpret this process as a barrier to the introduction of its products into the market, and in turn patients may believe that this is another limitation on access to services (Downey *et al.*, 2017).

At a time when the world is discussing the sustainability of universal health care systems, it is opportune to discuss decision-making as regards the management of health technologies within the PNSB, considering the importance of maintaining and expanding the progress achieved by Smiling Brazil. Although so-

cial and cultural factors and the pressure of the interested parties play an important role in budget allocation, health technology assessment can contribute to planning, taking into account clinical efficacy/effectiveness and costs, as well as social preference and ethical issues on the health technologies evaluated (Downey *et al.*, 2017; Drummond *et al.*, 2015).

In the absence of such information, priorities are not established by transparent and evidence-based processes and as a result health systems become vulnerable. Therefore, consideration of the results of HTA is a key element in the conception of public health policy planning (Drummond *et al.*, 2015; Bilinski *et al.*, 2017). Added to this, priority setting in the allocation of public resources is always a political issue, and in this sense, it is necessary to strengthen rationality relative to investments in health systems and stimulate adequate expansion in the provision of services (Stenberg *et al.*, 2017). In view of the foregoing discourse, we advocated in favor of HTA for the sustainability of the Smiling Brazil program.

Why does oral health matter?

Major oral diseases afflict people of all ages and are a considerable economic burden for the individual and for society (Righolt *et al.*, 2018; Kassebaum *et al.*, 2017; Marcenes *et al.*, 2013). They affect around 3.9 billion people worldwide, and untreated dental caries are the most prevalent morbid condition among all diseases (Marcenes *et al.*, 2013). The burden of oral diseases on public health has been confirmed to be a significant problem for both developed and developing countries (Mathur *et al.*, 2015).

Globally, the economic impact of oral diseases in 2015 was estimated at US\$ 544.41 billion, of which US\$ 356.80 billion was due to direct treatment costs and US\$ 187.61 billion due to loss of productivity (Righolt *et al.*, 2018). Considering that many of these affections are preventable (Mathur *et al.*, 2015), current health systems face the dual responsibility of devising appropriate prevention strategies and dealing with the problems already present in a large part of the population.

Given this, it is evident that increasing knowledge about the economic impacts of dental diseases will certainly require rational prioritization of appropriate programs or interventions for the control of diseases (Baådoudi *et al.*, 2017), a fact that will contribute to improving the performance of public health systems based on principles of universality and equity.

Health technology assessment and oral health planning

Numerous challenges are identified in health management, especially in terms of barriers to the expansion of provision and coverage of services, incorporation and continued use of technologies with no effect or with deleterious outcomes, as well as the low use of effective technologies or their use outside

the conditions in which they would present the best cost-effectiveness ratio.

Since resources allocated to health care are scarce and finite and demands are large and growing such failures or waste may result in low effectiveness, inefficiency and inequity of health systems (Maynard & McDaid, 2003). In this context, health economic evaluations (HEEs) are outstanding among HTAs as tools for evaluating the benefits and costs of preventive, diagnostic or therapeutic interventions, by optimizing decisions regarding resource allocation and incorporation of technology in a more equitable way.

The HEEs consider issues of equity and impact on health (Downey *et al.*, 2017; Jamison *et al.*, 2018) and can be used for planning in the most diverse areas of health, including dentistry. Despite all these advantages, economic evaluation studies in dentistry are still scarce. In a rapid search of the PubMed database using the terms “health economic evaluation” AND “dental technology” and the filter for “systematic reviews”, we found only 18 studies. The most recently published systematic review (Hettiarachchi *et al.*, 2018) of economic evaluations in oral health included only 23 studies dealing with a variety of topics, with the main ones being oral cancer, prostheses and dental caries, and no statistical analysis of the findings was possible (Hettiarachchi *et al.*, 2018).

In addition to the small number of studies and methodological differences, quality is a critical point, as well as the need for evaluations applied to the context of each country. Planning high quality public health services in the era of universal coverage, such as the Smiling Brazil project, requires information continuously provided by economic evaluation studies. However, this is still an incipient field in dentistry, which impacts on planning, since in parallel with the scarcity of public resources there is the coexistent problem of lack of evidence to guide clinical decision-making and management of available technologies.

Health technology assessment and Smiling Brazil: perspectives of the HTA impact

There is a large and continuous need to improve the routine reporting of information on oral health, use of dental services, benefits achieved and associated economic impacts (Righolt *et al.*, 2018). In an ideal oral health care system, care provision must be monitored over time relative to its performance and costs, because the circumstances, materials, demand and supply of the workforce can also change (Tomar & Cohen, 2010).

It is common for policy- and decision-makers to give lower priority to the treatment of diseases such as oral conditions, about which there is little information concerning their economic impacts, than for diseases with a more comprehensive documentation (Righolt *et al.*, 2018). Furthermore, although dental care is an important area for the world's population

health, it is often neglected by governments when it comes to public health systems (Baådoudi *et al.*, 2017).

From the perspective of Smiling Brazil, this presents a rich field for research, capable of contributing to the decision-making and strengthening of the PNSB. Moreover, while the Smiling Brazil experience may be considered unique, a look at this policy and the impacts achieved on the population could serve as a reference for other countries in defense of access to oral health in universal health systems.

Considering the oral health teams and the various dental specialties within the context of the Unified Health System, we list below some questions of interest that could be answered by well-designed HTA studies:

- How much does a local oral health team cost? And how effective is it?
- What is the impact of oral health assistants' and oral health technicians' participation on the costs of dental care?
- What is the cost-effectiveness of the most varied technologies used in the area?

In addition to these study perspectives, we can also work to bring the National Committee for Health Technology Incorporation (Conitec) closer to the management of Smiling Brazil in order to produce, for example, clinical protocols and therapeutic guidelines to establish criteria for the diagnosis, recommended treatment, clinical management and follow-up of various oral pathologies. Despite advances in the work of Conitec, there is no study to contribute to this important Brazilian policy. In addition, we must invest in disseminating the results of all these efforts between managers and professionals.

Conclusions

HTA is still little used in the decision-making by oral health managers. HTA is an indispensable tool to support management decisions regarding the provision of quality oral health care in a socially sustainable way. Therefore, public policies linked to Smiling Brazil can have adequate governance and greater efficiency in public spending.

Acknowledgements

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes – PhD grant); Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (Proadi-SUS – funding for MBA course in economics and health technology assessment).

References

- Baådoudi F, Trescher A, Duijster D, Maskrey N, Gabel F, van Der Heijden GJ, et al. A Consensus-Based Set of Measures for Oral Health Care. *J Dent Res.* 2017;96(8).
- Bilinski A, Neumann P, Cohen J, Thorat T, McDaniel K, Salomon JA. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med* 2017;14(10):e1002397.

- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (Datasis). Brasília; 2017. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/>. Accessed on: Mar 11, 2018.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Saúde Bucal. Diretrizes da Política Nacional de Saúde Bucal. Brasília; 2004. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_brasil_sorridente.htm. Accessed on: Jan 4, 2018.
- Chalkidou K, Li R, Culyer AJ, Glassman A, Hofman KJ, Teerawattananon Y. Health Technology Assessment: Global Advocacy and Local Realities Comment on "Priority Setting for Universal Health Coverage: We Need Evidence-Informed Deliberative Processes, Not Just More Evidence on Cost-Effectiveness". *Int J Health Policy Manag.* 2017;6(4):233-6.
- Downey LE, Mehndiratta A, Grover A, Gauba V, Sheikh K, Prinja S, et al. Institutionalising health technology assessment: establishing the Medical Technology Assessment Board in India. *BMJ Glob Health.* 2017;2(2):e000259.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
- Hettiarachchi RM, Kularatna S, Downes MJ, Byrnes J, Kroon J, Laloo R, et al. The cost-effectiveness of oral health interventions: A systematic review of cost-utility analyses. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2018;46(2):118-24.
- Jamison DT, Alwan A, Mock CN, Nugent R, Watkins D, Adeyi O, et al. *Universal health coverage and intersectoral action for health: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition.* *Lancet.* 2018;391(10125):1108-20.
- Kassebaum NJ, Smith AGC, Bernabé E, Fleming TD, Reynolds AE, Vos T, et al. Global, Regional, and National Prevalence, Incidence, and Disability-Adjusted Life Years for Oral Conditions for 195 Countries, 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors. *J Dent Res.* 2017;96(4):380-7.
- Marcenes W, Kassebaum NJ, Bernabé E, Flaxman A, Naghavi M, Lopez A, et al. Global burden of oral conditions in 1990-2010. *J Dent Res.* 2013;92(7):592-7.
- Masood M, Sheiham A, Bernabé E. Household expenditure for dental care in low and middle income countries. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123075.
- Mathur M, Singh A, Watt R. Addressing inequalities in oral health in India: need for skill mix in the dental workforce. *J Family Med Prim Care.* 2015a;4(2):200-2.
- Mathur MR, Williams DM, Reddy KS, Watt RG. Universal health coverage: a unique policy opportunity for oral health. *J Dent Res.* 2015b;94(3 Suppl):35-55.
- Maynard A, McDaid D. Evaluating health interventions: exploiting the potential. *Health Policy.* 2003;63(2):215-26.
- Righolt AJ, Jevdjevic M, Marcenes W, Listl S. Global-, Regional-, and Country-Level Economic Impacts of Dental Diseases in 2015. *J Dent Res.* 2018;97(5):501-7.
- Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2000;28(6):399-406.
- Stenberg K, Hanssen O, Edejer TT, Bertram M, Brindley C, Meshreky A, et al. Financing transformative health systems towards achievement of the health Sustainable Development Goals: a model for projected resource needs in 67 low-income and middle-income countries. *Lancet Glob Health.* 2017;5(9):e875-87.
- Tan SHX, Vernazza CR, Nair R. Critical review of willingness to pay for clinical oral health interventions. *J Dent.* 2017;64:1-12.
- Tomar SL, Cohen LK. Attributes of an ideal oral health care system. *J Public Health Dent.* 2010;70 Suppl 1:S6-14.
- Wall T, Vujicic M. US dental spending continues to be flat. *Health Policy Institute Research Brief;* 2015.
- World Health Organization. Oral health. Policy basis. 2017. Available from: http://www.who.int/oral_health/policy/en/. Accessed on: Jan. 4, 2018.

Impacto da gestão do consumo de água no Hospital Estadual Américo Brasiliense: um estudo piloto

Impact of water consumption management at the Brazilian American state hospital: a pilot study

Wilson Antônio Neri Júnior¹, Fabiana Rossi Varallo², Tales Rubens De Nadai³

DOI: 10.21115/JBES.v12.n1.p92-7

Palavras-chave:

hospital, avaliação de programas e projetos de saúde, planejamento hídrico

Keywords:

hospital, program evaluation, water resources

RESUMO

Objetivos: Avaliar a redução da extração de água no poço artesiano após a instalação de medidores de vazão em pontos de distribuição hídrica num hospital. **Métodos:** Conduziu-se estudo piloto de intervenção do tipo antes e depois no Hospital Estadual Américo Brasiliense, localizado no interior do estado de São Paulo. A gestão da água iniciou-se em 2010 e realizou-se por meio do monitoramento de sete hidrômetros pré-equipados para sistema de telemetria, com relojoaria mecânica e sistema de turbinas, dos quais quatro foram instalados em 2016. Em março de 2017, foram instalados chuveiros e torneiras para limpeza com redutores de vazão em todo o hospital e arejadores em todas as torneiras para higienização das mãos. Analisou-se o impacto dos acessórios comparando-se a captação de água (m³) do poço artesiano. Estimou-se o retorno financeiro após a implantação das medidas. **Resultados:** Observou-se redução entre 21% e 42% (600 e 1.444 m³) do total do consumo hídrico e em 8.000 m³ de água por ano na extração do aquífero. Com a economia entre 800 e 1.000 m³/mês de água, obteve-se retorno dos investimentos em 13 dias da implantação dos acessórios, pois o montante investido para compra e instalação dos equipamentos foi de 10.955 mil reais e a economia advinda da redução do consumo hídrico foi de 24.302 mil reais. **Conclusão:** A instalação de medidores de vazão é custo-efetiva para economia de água e financeira em hospitais. As melhorias contribuem para aumentar a credibilidade do desenvolvimento de projetos sustentáveis e a viabilidade de investimentos em ações ambientais.

ABSTRACT

Objectives: Assess the reduction of water extraction in the artesian well after installation of flow restrictors in points of hydric distribution in a hospital. **Methods:** A pilot pre-post interventional study was carried out in Américo Brasiliense Hospital State, localized in the province of São Paulo (Brazil). Water management began in 2010. The monitoring was performed with seven water flow meters with telemetry system, with watchmaking and turbines of which four were installed in 2016. March 2017, flow restrictors on cleaning sinks and showers were installed, as well as aerators for hand basins. The impact of accessories was assessed comparing the water capitation (m³) in artesian well before and after interventions. Financial payback was estimated after implementation of the accessories. **Results:** Total hydric consumption decrease by 21% a 42% (600 a 1,444 m³) and reduced the extraction of aquifer in 8,000 m³ of water/year. With the aid of approximately 1,000 m³/month of water economy, the hospital had payback thirteen days after the implementation of the accessories, since the valor invested buy and install of the equipment was R\$ 10.955,00 reais and the save regarding the decrease of hydric consume was R\$ 24.302,00 reais. **Conclusion:** Flow restrictors installation in critical points of hydric distribution is cost-effective to reduce water consumption and costs in hospitals. Improvements performed contribute to raise the credibility of sustainability projects and the viability of investment in environmental actions.

Recebido em: 20/02/2020. Aprovado para publicação em: 07/04/2020.

1. Hospital Estadual Américo Brasiliense, São Paulo, SP, Brasil.

2. Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

3. Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina de Bauru, Universidade de São Paulo, Bauru, SP, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Hospital Estadual Américo Brasiliense.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O trabalho foi conduzido sem quaisquer tipos de auxílios.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Este estudo foi apresentado no I Seminário Regional Hospitais Saudáveis – Hospital Estadual Américo Brasiliense.

Autor correspondente: Tales Rubens de Nadai. Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Jardim Brasil, Bauru, SP, Brasil.

CEP: 17012-901. Telefone: +55 (14) 3226-6512. E-mail: trnada@usp.br

Introdução

Os hospitais são grandes consumidores de água, representando até 3,5% da despesa anual em instituições certificadas que participam do Sistema de Avaliação dos Hospitais de Ensino (Gomes *et al.*, 2016).

Os fatores que desempenham grande impacto no consumo de água em instituições hospitalares compreendem: número de leitos e unidades de enfermarias, tempo da construção, acesso à água e serviços gerais dentro da estrutura e gerenciamento de políticas institucionais (Verlicchi *et al.*, 2010; WHO, 2010).

Segundo a Declaração Universal dos Direitos da Água (ONU, 1992), a gestão da água impõe um equilíbrio entre os imperativos de sua proteção e as necessidades de ordem econômica, sanitária e social. Por se tratar de um recurso natural limitado e dotado de valor econômico (Brasil, 1997), todos os indivíduos e países devem se engajar num esforço coletivo para desenvolver estratégias que visem evitar o desperdício e contribuir para o uso consciente desse recurso.

O uso racional da água em instituições tornou-se um diferencial competitivo para as empresas modernas e, muitas vezes, a disponibilidade hídrica é o fator determinante na decisão de investimentos em novas instalações e ampliações (Ribeiro *et al.*, 2015).

O gerenciamento desse recurso requer o exercício da gestão da demanda de forma a complementar a gestão da oferta (Gonçalves, 2006). Para tanto, são requeridos mudança de comportamento dos usuários, emprego de tecnologias que promovam a redução do consumo e o reuso (Gonçalves, 2006). Desse modo, aumenta-se a eficiência da utilização, bem como da qualidade na produção de bens e serviços.

Tendo em vista que as instituições de saúde buscam atingir padrões de qualidade em seus processos, o desenvolvimento de práticas de ecoeficiência, como requisito de qualidade, é um diferencial para uma empresa ou instituição pública para a mitigação de impactos ambientais (Toledo & Demajorovic, 2006). No entanto, poucas são as iniciativas voltadas à implementação de ações para o gerenciamento e utilização racional da água em instituições de saúde (Mcgain & Naylor, 2014).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivos avaliar a redução da extração de água no poço artesiano e estimar o retorno financeiro após a instalação de medidores de vazão em pontos de distribuição hídrica num hospital público e geral do interior do estado de São Paulo.

Métodos

Desenho epidemiológico e local do estudo

Realizou-se um estudo do tipo experimental, aberto, não randomizado, com grupo único de comparação antes e depois, no Hospital Estadual Américo Brasiliense (HEAB), durante o período de janeiro de 2010 a agosto 2018, para avaliar o impacto da gestão hídrica no consumo e extração de água na instituição.

O HEAB é uma instituição pública, de média complexidade, com capacidade para 94 leitos, localizada no interior do estado de São Paulo. É um hospital referência que atende 23 municípios do Departamento Regional de Saúde III (DRS III), nas seguintes especialidades: geriatria, neurologia, clínica médica, infectologia e unidade de terapia intensiva adulta. Com relação às especialidades cirúrgicas, são atendidos casos de nefrologia/urologia, oftalmologia, ortopedia/traumatologia, gastroenterologia, cirurgia geral e torácica, otorrinolaringologia, plástica e ginecologia.

Coleta de dados: intervenção e monitoramento

O controle do consumo de água no complexo hospitalar foi iniciado em janeiro de 2010. Diariamente, o volume de água registrado em três hidrômetros pré-equipados para sistema de telemetria, com relojoaria mecânica e sistema de turbinas, era anotado pela equipe de manutenção e registrado em planilha de controle. Os hidrômetros mensuravam o consumo da água utilizada nas atividades de assistência à saúde e outras atividades de apoio, tais como: produção de alimentos, higiene e limpeza, desinfecção de equipamentos médicos e uso de sanitários.

Em 2015, devido à estratégia institucional relacionada ao projeto de eficiência hídrica, verificou-se a necessidade da adoção de novos sistemas para acompanhamento do consumo em todos os pontos de distribuição, permitindo à instituição aperfeiçoar a gestão, direcionar a implementação de intervenções técnicas para reduzir o consumo e avaliar os resultados obtidos após os investimentos.

Mediante estudos da distribuição hidráulica e das instalações existentes, identificaram-se pontos que necessitariam da instalação de novos medidores de consumo, possibilitando controles mais efetivos da relação entre captação e consumo na instituição. De acordo com o levantamento realizado em meados de agosto de 2016, quatro novos medidores de vazão foram instalados, totalizando sete pontos de monitoramento. A partir de então, no projeto piloto, foi possível mensurar o consumo de água das enfermarias de moléstias infecciosas, clínica cirúrgica e outros setores de apoio. Optou-se por esses setores, uma vez que são representativos no consumo geral e, após a instalação dos novos hidrômetros, foi possível comparar o consumo depois das intervenções realizadas.

Com o intuito de reduzir o consumo de água (m^3) e a extração de água do poço artesiano (m^3), estabeleceram-se os pontos críticos de distribuição hídrica no hospital para implantação de tecnologias, a saber: aproximadamente chuveiros (115 unidades), torneiras de higienização das mãos (580 unidades) e todas as torneiras utilizadas para limpeza (53 unidades). Optou-se por esses pontos, uma vez que o maior consumo de água está atribuído à higiene (banho e limpeza) (Victorian Government Department of Health, 2018).

As tecnologias empregadas foram: 1) para os chuveiros e torneiras, foram utilizados redutores de vazão resistentes à temperatura entre 0 e 100°C; 2) para as torneiras de higienização das mãos com retorno automático, foram instalados arejadores nos pontos de consumo, o qual permite a distribuição da água com jato otimizado e disperso.

Em março de 2017, foram iniciadas as instalações de todos os acessórios previstos no planejamento. Diariamente, as medidas foram realizadas nos sete hidrômetros e anotadas em planilhas. As anotações obtidas após a instalação dos acessórios (finalizadas em agosto de 2018) foram comparadas com as anotações realizadas antes da implantação das tecnologias supracitadas. Os dados foram apresentados em estatística descritiva.

Resultados

No período de 2013 a 2016, a média do consumo anual de água no HEAB foi de 38.723 m³ (Tabela 1). Após a instalação dos acessórios, observou-se redução de 21% (7.972 m³) do total do consumo hídrico e de 21% a 42% pontualmente quando verificado mês a mês. Em alguns meses, a redução atingiu 42% (1.444 m³), totalizando 8.000 m³ de água não extraída do aquífero de Serra Geral, quando comparado com o ano-base (2016).

A partir do mês seguinte à instalação dos acessórios (mar./2017), verificou-se que a captação de água no poço artesiano ficou abaixo da meta estabelecida, exceto no mês de dez./2017, quando houve a implantação de grandes jardins, e em set./2018, por avaria no sistema hidráulico para a correção de vazamentos (Tabela 2).

Os redutores de vazão nos chuveiros e torneiras permitiram a redução na vazão de água de 18 L/min para 5 L/min e de 50 L/min para 15 L/min, respectivamente, sem interferir na

rotina diária dos atendimentos. Já para as torneiras de higienização das mãos com retorno automático, observou-se redução do consumo de 1,2 L/min para 0,25 L/min. Portanto, houve redução do consumo em aproximadamente 80% nas torneiras destinadas a higiene das mãos. Com a economia média entre 800 e 1.000 m³/mês de água, obteve-se retorno dos investimentos estimado em 13 dias após a implantação dos acessórios, pois o montante investido para a compra dos acessórios e instalação foi de R\$ 10.955,00 reais e a redução do consumo hídrico foi de R\$ 24.302,00.

Antes da instalação dos equipamentos, o consumo de água nas enfermarias de clínica médica e moléstias infecciosas apresentava-se acima das médias estabelecidas na maioria dos anos analisados (Figura 1). Após a instalação dos redutores, verificou-se queda importante no consumo de ambos os setores, obtendo-se valores abaixo das médias estabelecidas para cada um.

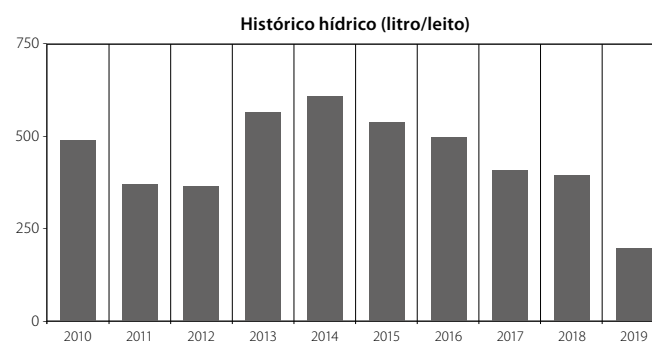


Figura 1. Comparação do consumo de água (m³) no complexo hospitalar após a instalação de redutores de fluxo hídrico nos chuveiros e torneiras para limpeza e higienização das mãos, relacionado aos leitos disponíveis.

Tabela 1. Histórico do consumo (m³) de água e porcentagem de economia hídrica, por mês, após a instalação dos acessórios no Hospital Estadual Américo Brasiliense.

ANO	Jan.	Fev.	Mar.	Abr.	Mai	Jun.	Jul.	Ago.	Set.	Out.	Nov.	Dez.	Total	m ³ /m ²	m ³ /L	L/leito-dia
2010	3.156	2.517	3.266	3.070	3.266	3.847	3.815	3.846	3.653	2.797	2.719	3.293	39.245	1,35	178	496
2011	3.255	3.632	2.333	3.535	1.475	3.290	1.491	845	3.653	3.328	3.683	2.848	33.368	1,15	136	377
2012	3.044	2.455	679	2.875	3.844	3.328	3.891	1.668	3.416	3.043	1.943	2.660	32.846	1,13	134	371
2013	3.364	2.753	2.835	4.396	3.732	3.191	1.153	3.843	2.962	3.605	3.280	3.239	38.353	1,32	206	573
2014	3.658	2.962	3.598	3.280	3.239	3.843	3.652	3.825	2.962	3.605	3.280	3.239	41.143	1,42	221	614
2015	3.027	2.359	3.573	1.962	3.573	3.335	3.497	3.587	3.461	3.587	2.414	2.528	36.903	1,27	196	545
2016	3.042	2.753	3.459	3.516	3.503	3.387	3.523	3.146	2.967	3.289	2.998	2.908	38.491	1,33	182	504
2017	3.055	2.668	2.878	2.538	2.588	2.370	2.740	2.179	2.368	2.721	2.442	3.075	31.622	1,09	149	414
Red	0,4%	-3%	-17%	-28%	-26%	-30%	-22%	-31%	-20%	-17%	-19%	6%	-18%			
2018	1.935	2.128	2.342	2.611	2.686	2.475	3.011	2.815	3.065	2.640	2.476	2.335	30.519	1,05	144	400
Red	-36%	-23%	-32%	-26%	-23%	-27%	-15%	-11%	3%	-20%	-17%	-20%	-21%			
2019	2.648	2.796	2.015	2.919	2.380	2.352							15.110			
Red	-13%	-2%	-42%	-17%	-32%	-31%										

RED: redução alcançada.

O maior consumo de água na enfermaria de moléstias infecciosas ocorreu em função do perfil epidemiológico atendido. O período de hospitalização é maior nesse setor quando comparado ao da clínica cirúrgica, a qual tem caráter de hospital-dia. Desse modo, espera-se que maior volume de água seja utilizado para rotinas de higiene ao paciente.

Discussão

Nossos dados corroboram que economia de 21% a 42% (600 a 1.444 m³) no consumo de água pode ser obtida por meio da implantação de medidas simples, que não exigem inovações ou pesquisas (Mcgain & Naylor, 2014). Entretanto, a inserção de equipamentos hidráulicos e acessórios ainda é escassa nas torneiras em um hospital de ensino universitário (Buono, 2018).

Além da instalação de medidores para controle e registro de dados, aplicação de restritores em lavatórios e chuveiros, outras medidas, tais como auditorias, verificação de vazamentos e substituição de água por outros desinfetantes, também podem ser implantados para redução do consumo de água (Jehle *et al.*, 2008).

A busca ativa diária de vazamentos e equipamentos danificados, com intervenção imediata para correção dos problemas, levantamento das condições da rede interna e externa, reservatórios e equipamentos, compreende rotinas que devem ser empregadas no planejamento da gestão hídrica em hospitais. Ilha *et al.* (2006) observaram que o conserto de vazamentos detectados que ainda estavam em execução reduziu, consideravelmente, o consumo de água e, conseqüentemente, os gastos com esse insumo. Portanto, acompanhamento em tempo real do consumo de água na instituição faz-se necessário, na expectativa de que possam ser feitas intervenções imediatas em caso de perdas (Ribeiro *et al.*, 2015).

A instalação de hidrômetros em cada setor de uma instituição hospitalar também é uma medida que melhora o controle do consumo de água, pois a setorização do uso tem como objetivo a obtenção de dados mais precisos (Silva, 2011), além de permitir o conhecimento dos patamares do volume utilizado, possibilitando intervenção corretiva tão logo problemas que geraram alterações sejam detectados (Sautchúk, 2004). Tal medida já está prevista em novos empreendimentos e visa minimizar as dificuldades atuais para contabilizar custos hospitalares pelo desconhecimento do consumo de água nas diferentes grandes áreas hospitalares (Sautchúk, 2004; Bittar, 2015).

Não obstante, o desenvolvimento de ações educativas também pode ser inserido no projeto de manejo hídrico hospitalar. Há consenso sobre a necessidade de treinar os recursos humanos hospitalares, com o intuito de conscientizar e contribuir para a aquisição de conhecimento sobre conservação, reuso e reciclagem da água (D'Alessandro *et al.*, 2016). Embora os profissionais da saúde reportem a importância da redução do consumo, na prática são escassas as atitudes efetivas destinadas para melhorar o manejo hídrico (D'Alessandro *et al.*, 2016).

Desse modo, os estabelecimentos e profissionais da saúde não devem subestimar suas influências potenciais em ações de sustentabilidade (Buffoli *et al.*, 2015). Assim, o indicador de mensuração de intensidade do uso da água é uma medida da eficiência da utilização dos recursos, com o intuito de maximizar a produtividade, minimizando a intensidade do consumo (Siplon, 2013).

Ressalta-se que esse indicador consta em programas de certificação ambiental para os estabelecimentos de saúde. Por exemplo, no Canadá, estabelece-se como melhor prática o consumo máximo de 3,11 m³/m²/ano. No Reino Unido, documento técnico estabelece o consumo entre 0,90 e 1,38 m³/m².

Tabela 2. Volume real e a meta (m³) da extração de água do poço artesiano após a instalação dos acessórios

Mês	C°	Volume real (m ³)							Meta	Volume real (m ³)	
		2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Meta	2017	2018
Jan.	27	3.156	3.255	3.044	3.364	3.658	3.027	3.042	2.747	3.055	1.935
Fev.	27	2.517	3.632	2.455	2.753	2.962	2.359	2.753	2.302	2.668	2.128
Mar.	27	3.266	2.333	679	2.835	3.598	3.573	3.459	2.347	2.878	2.342
Abr.	27	3.070	3.535	2.875	4.396	3.280	1.962	3.516	2.760	2.538	2.611
Mai	24	3.266	1.475	3.844	3.732	3.239	3.573	3.503	2.759	2.588	2.686
Jun.	25	3.847	3.290	3.328	3.191	3.843	3.335	3.387	2.986	2.370	2.475
Jul.	26	3.815	1.491	3.891	1.153	3.652	3.497	3.523	2.529	2.740	3.011
Ago.	29	3.846	845	1.668	3.843	3.825	3.587	3.146	2.492	2.179	2.815
Set.	31	3.653	3.653	3.416	2.962	2.962	3.461	2.967	2.823	2.368	3.065
Out.	32	2.797	3.328	3.043	3.605	3.605	3.587	3.289	2.848	2.721	2.640
Nov.	30	2.719	3.683	1.943	3.280	3.280	2.414	2.998	2.429	2.442	2.476
Dez.	29	3.293	2.848	2.660	3.239	3.239	2.528	2.908	2.486	3.075	2.335
Total		41.255	35.379	34.858	40.366	43.157	36.903	38.491	31.508	31.622	30.519

No Brasil, a Companhia de Saneamento Básico do Estado de São Paulo (Sabesp, 2012) preconiza que o consumo de água em hospitais deve obedecer à seguinte equação: $(2,9 \times \text{n}^\circ \text{ de funcionários}) + (11,8 \times \text{n}^\circ \text{ de bacias}) + (2,5 \times \text{n}^\circ \text{ de leitos}) + 280$. A faixa de vazão do uso típico de água em instalações hospitalares, considerando o número de leitos, é de 491 a 983 litros/unidade/dia, sendo a vazão típica de 567 litros/unidade/dia (Tomaz, 2000).

A utilização de programas de gerenciamento da água no combate ao uso excessivo de água potável está em constante evolução em relação as técnicas sustentáveis, as quais vem sendo adotadas em várias edificações, com resultados positivos (Buono, 2018).

Gomes *et al.* (2016) observaram que os Hospitais de Ensino do Estado de São Paulo (HE-SP), em 2013, informaram ao Sistema de Avaliação dos Hospitais de Ensino (SAHE) a média de 326,06 a 422,27 m³/leito operacional/ano, com o valor mínimo de 138,79 m³/leito operacional/ano máximo de 917,26 m³/leito operacional/ano para hospitais de 77 a 1.200 leitos operacionais. Os autores concluem que na média os Hospitais de Ensino apresentam um bom desempenho no consumo de água, próximo de dados internacionais (Gomes *et al.*, 2016).

A avaliação do consumo de água no Hemocentro Coordenador de Palmas (TO) demonstrou que houve oscilações no período de 2011 a 2012 (entre 44 m³ e 366 m³), as quais não estavam relacionadas ao número de funcionários, público externo em eventos, número de bolsas processadas e número de atendimentos aos candidatos doadores de sangue e medula óssea (Ribeiro *et al.*, 2015). Os autores inferiram que as variações de consumo se deveram às perdas físicas associadas à baixa qualidade da rede hidráulica e dos aparelhos hidrossanitários (Ribeiro *et al.*, 2015).

Os dados de consumo registrados nas enfermarias de moléstias infecciosas e clínica cirúrgica corroboram com a literatura, quando mostram que o tipo de atendimento, além do número de leitos e a área construída, influencia na utilização de água (García-Sanz-Calcedo *et al.*, 2017). Paradoxalmente, hospitais de porte pequeno podem consumir mais água quando comparados com os de grande porte (García-Sanz-Calcedo *et al.*, 2017).

Portanto, evitar o desperdício deixou de ser questão puramente econômica. A atividade hospitalar está entre as inúmeras modalidades de serviços que pode desempenhar um papel central na mitigação ou expansão dos impactos socioambientais (Toledo & Demajorovic, 2006).

O uso racional da água em instituições, de modo geral, tornou-se um diferencial competitivo para as empresas modernas e, muitas vezes, a disponibilidade hídrica é o fator determinante na decisão de investimento em novas instalações e ampliações (Ribeiro *et al.*, 2015).

A experiência exitosa da gestão hídrica no Hospital Estadual Américo Brasiliense é um incentivo para que outras

instituições de saúde públicas se motivem a implantar medidas de baixo custo que minimizem o desperdício de água em suas regiões.

Conclusão

A instalação de medidores de vazão nos pontos críticos de distribuição hídrica é custo-efetiva para a economia de água e financeira em hospitais, pois contribui para a economia de 800 a 1.000 m³/mês de água, com retorno dos investimentos aproximado em 13 dias da implantação dos acessórios, variando com a sistemática de implantação e a tarifa local da concessionária responsável pelo abastecimento. O montante investido para a compra e instalação dos acessórios foi de R\$ 10.955,00, e a economia obtida pela redução do consumo hídrico foi de R\$ 24.302,00 mensais. Desse modo, sugere-se que as melhorias realizadas contribuem para aumentar a credibilidade do desenvolvimento de projetos sustentáveis e a viabilidade de investimentos em ações ambientais.

Referências bibliográficas

- Bittar OJNV. Saúde: medir para conhecer. In: Isosaki M, Gandolfo AS, Jorge AL, Evazian D, Castanheira FA, Bittar OJNV. Indicadores de Nutrição Hospitalar. São Paulo: Atheneu; 2015. p. 1-12.
- Brasil. Lei nº 9.433, de 08 de janeiro de 1997. Institui a Política Nacional de Recursos Hídricos, cria o Sistema Nacional de Gerenciamento de Recursos Hídricos, regulamenta o inciso XIX do art. 21 da Constituição Federal, e altera o art. 1º da Lei nº 8.001, de 13 de março de 1990, que modificou a Lei nº 7.990, de 28 de dezembro de 1989. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, DF, 09 jan. 1997.
- Buffoli M, Capolongo S, Di Noia, Gherardi G, Gola M. Healthcare sustainability evaluation systems. In: Capolongo S, Bottero MC, Buffoli M, Lettieri E, eds. Improving Sustainability During Hospital Design and Operation: A Multidisciplinary Evaluation Tool. Cham: Springer; 2015.
- Buono LN. Diagnóstico de uso de água no Hospital Universitário de Londrina: estudo de caso [dissertação]. Londrina: Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR); 2018.
- D'Alessandro D, Tedesco P, Rebecchi A, Capolongo S. Water use and water saving in Italian hospitals. A preliminary investigation. Ann Ist Super Sanita. 2016;52(1):56-62.
- García-Sanz-Calcedo J, López-Rodriguez F, Yusaf T, Al-Kassir W. Analysis of the Average Annual Consumption of Water in the Hospitals of Extremadura (Spain). Energies. 2017;10:479.
- Gomes AM, Bittar OJNV, Fernandes AD. Sustainability in health: water and its consumption. Revista de Gestão em Sistemas de Saúde – RGSS. 2016;5(1):76-85.
- Gonçalves RF. Uso Racional da Água em Edificações. 1ª ed. Rio de Janeiro: ABES; 2006. 352p.
- Ilha MSO, Nunes SS, Salerno LS. Programa de conservação de água em hospitais: estudo de caso do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Ambiente Construído. 2006;6(1):91-7.
- Jehle K, Jarrett N, Matthews S. Clean and green: saving water in the operating theatre. Ann R Coll Surg Engl. 2008;90(1):22-4.
- Mcgain F, Naylor C. Environmental sustainability in hospitals: a systematic review and research agenda. J Health Serv Res Policy. 2014;19(4):245-52.
- Organização das Nações Unidas (ONU). Declaração de Dublin sobre água e desenvolvimento sustentável. Nova York, EUA: ONU; 1992.

- Ribeiro MS, Sampaio SMR, Kiperstok A, Cardoso LF. Avaliação do consumo de água no Hemocentro Coordenador de Palmas (TO). In: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Hospitalar e de Urgência. Gestão ambiental: ecoeficiência e produção mais limpa nas práticas da hemorrede pública nacional: Curso de Especialização em Gestão Ambiental com Ênfase em Produção Mais Limpa para a Hemorrede Pública Nacional: artigos de conclusão do curso. 1ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015.
- SABESP. Norma Técnica 181: Dimensionamento do ramal predial de água, cavalete e hidrômetro – Primeira ligação. Rev. 4; 2017.
- Sautchúk CA. Formulação de diretrizes para implantação de programas de conservação de água em edificações [dissertação]. São Paulo: Escola Politécnica, Universidade de São Paulo; 2004.
- Silva PCA. Reserva hídrica: Aquífero Guarani e seu uso sustentável. Monografia (especialização) – Curso em Legislativo e Políticas Públicas, Câmara dos Deputados, Centro de Formação, Treinamento e Aperfeiçoamento (Cefor); 2011.
- Siplon J. California Hospital Association, “We are in this together” 2013. Available from: http://www.calhospital.org/sites/main/files/fileattachments/jim_siplon_final_app.pdf. Accessed on: 15 jul. 2015.
- Toledo AF, Demajorovic J. Atividade hospitalar: impactos ambientais e estratégias de ecoeficiência. Revista de Gestão Integrada em Saúde do Trabalho e Meio Ambiente. 2006;1(2):1-23.
- Tomaz P. Previsão de consumo de água: Interface nas Instalações Prediais de Água e Esgoto com os Serviços Públicos. São Paulo: Navegar; 2000.
- Verlicchi P, Galletti A, Petrovic M, Barceló D. Hospitals effluents as a source of emerging pollutants: an overview of micropollutants and sustainable treatment options. J Hydrol. 2010;389:416-28.
- Victorian Government Department of Health. Guidelines for water reuse and recycling in Victorian health care facilities. Non-drinking application. Available from: [http://docs.health.vic.gov.au/docs/doc/8F90C51C3C55F3D4CA257AA600049D29/\\$FILE/water_reuse_and_recycling.pdf](http://docs.health.vic.gov.au/docs/doc/8F90C51C3C55F3D4CA257AA600049D29/$FILE/water_reuse_and_recycling.pdf). Accessed on: Nov 9, 2019.
- WHO – World Health Organization. Water safety in buildings. Geneva: WHO; 2010.

ISPOR Latin America Conference 2019

Relatório do evento

ISPOR Latin America Conference 2019 – Event report



O evento *ISPOR Latin America Conference 2019* ocorreu nos dias 12 a 14 de setembro em Bogotá, Colômbia, explorando o tema central *"Data and Value in Healthcare: 2020 and Beyond"* (Dados e Valor nos Cuidados de Saúde: 2020 e Além).

Com mais de 1.000 participantes, locais e internacionais, a Conferência ISPOR LATAM foi marcada por duas grandes sessões plenárias, além de várias reuniões de grupos regionais (incluindo a reunião do Capítulo Brasil) e de forças-tarefa especiais, numerosos simpósios educacionais intra e extracongresso e apresentações em pódios e pôsteres. Também foram realizadas três sessões de assuntos de destaque, com os tópicos: (1) "Definindo valor em dispositivos médicos: os *stakeholders* interessam", (2) "Estruturas de avaliação de valor na América Latina: já chegamos lá?" e (3) "Estudos recentes de avaliação social na América Latina: métodos, resultados e lições aprendidas".

A primeira sessão plenária tratou do tema *"The Role of Data Supporting an Effective Decision-Making Process"* (A Função dos Dados de Apoio para uma Tomada de Decisões Efetiva), no qual foi discutida a necessidade de dados de mundo real para ampliar e melhorar as informações provenientes de ensaios clínicos formais. A disponibilidade de dados de mundo real na América Latina é pobre e discutiu-se sobre a importância de ampliar essa ferramenta para melhorar as decisões em saúde.

A segunda sessão plenária abordou o assunto *"Value Measurement in 2020: Moving Forward in Low- and Middle-Income Countries"* (Mensuração do Valor em 2020: Avanços nos Países de Baixa e Média Renda). A discussão desse tópico foi centrada na necessidade e nas dificuldades de entender e explorar os conceitos de valor nos países de baixa e média renda, de forma a melhorar a eficiência dos sistemas de saúde e o acesso dos pacientes a tratamentos eficazes.

O Brasil foi amplamente representado por muitos associados da ISPOR de todas as espécies de organizações.

Nesse evento, também foi amplamente divulgado o documento *"2020 Top 10 HEOR Trends"*. Essa é uma análise dos 10 assuntos que foram mais citados em uma pesquisa com membros da ISPOR e que provavelmente vão dominar as pautas das discussões sobre economia da saúde e pesquisa de desfechos ao longo deste ano. Entre as principais tendências, encontram-se a necessidade de dados de mundo real, o financiamento e os custos dos sistemas de saúde, a acessibilidade às tecnologias em saúde, os novos modelos de remuneração baseados em valor e a transparência de preços para produtos e serviços de saúde. Esta publicação está disponível para os associados da ISPOR no [site www.ispor.org/heor-resources/about-heor/top-10-heor-trends](http://www.ispor.org/heor-resources/about-heor/top-10-heor-trends).

O próximo evento latino-americano da ISPOR ocorrerá em setembro de 2021, no México.

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 2019

André Soares Santos

Universidade Federal de Minas Gerais - MG

Fernanda d'Athayde Rodrigues

Universidade Federal do Rio Grande do Sul - RS

Gisele Braun

Conselho das Finanças Públicas - Lisboa - Portugal

Márcia Gisele Santos da Costa

Instituto Nacional de Cardiologia - RJ

Marcos Santos

Universidade de Brasília - DF

Patricia de Carvalho Mastroianni

UNESP - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara - SP

Pedro Pita Barros







Nova School of Business and Economics - Carcavelos - Portugal



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