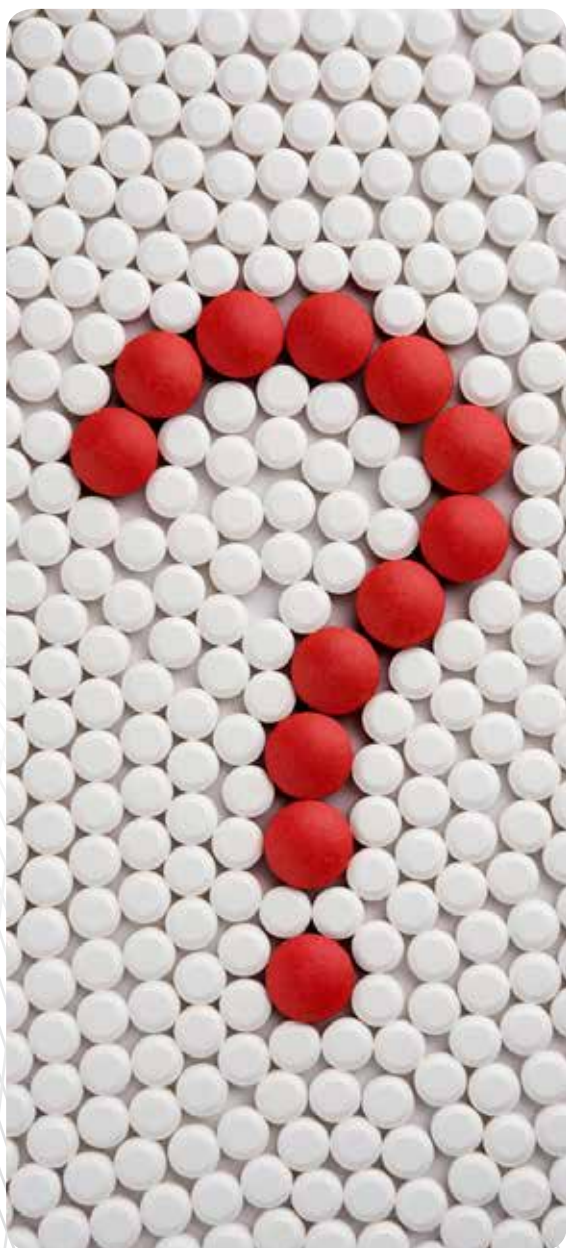


JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2018, VOLUME 10, NÚMERO 2 | AUGUST 2018, VOLUME 10, NUMBER 2



Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas

Cost-effectiveness and budgetary impact of lipegfilgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia in Brazil

Hodgkin's lymphoma unmet medical needs in Brazil: experts' perspective

Análise de custo-efetividade da abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia

Avaliação clínica e econômica do uso de dexmedetomidina em um hospital universitário

Regulação dos medicamentos inovadores em Portugal enquanto exemplo de transparência, *accountability* e governança pública: nem todas as áreas nascem iguais

Custo-efetividade do esquema com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona em comparação com terapias à base de carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado e refratário na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro

Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Unmet needs in multiple myeloma in Brazil from physicians' perspective – barriers in quality of life and disease management

Treatment patterns of Hodgkin's lymphoma in Brazil: experts' perspective

Custo do erro de medicação e eventos adversos à medicação na cadeia medicamentosa: uma revisão integrativa

New treatment approaches for relapsing/refractory Hodgkin's lymphoma: An overview of the Brazilian scenario

O modelo de remuneração definindo a forma de cuidar: por que premiar a ineficiência no cuidado ao idoso?

Influência da estrutura de governança no desenvolvimento das competências organizacionais: estudo nos serviços de saúde

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

AGOSTO 2018, VOLUME 10, NÚMERO 2 | AUGUST 2018, VOLUME 10, NUMBER 2

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

ISPOR Latin America Consortium Executive and
Advisory Committee
Associate Professor, Internal Medicine, State
University of Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ

Eliézer Silva

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

Fabiola Sulpino Vieira

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

Flávia Tavares Silva Elias

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

Francisco Acurcio

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

Gabriela Tannus Araújo

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

Giácomo Balbinotto Neto

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

Helena Cramer

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

Isabela S. Santos

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

Lindemberg Assunção Costa

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

Luciana Bahia

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

Marcelo Fonseca

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

Marcos Bosi Ferraz

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

Maria Cristina Sanches Amorim

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

Maurício Vianna

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

Nelson Teich

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

Otávio Berwanger

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

Otávio Clark

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

Rosângela Caetano

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

Stephen Doral Stefani

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

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

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

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

Federico Augustovski

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

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

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

Gisela Kobelt

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

Lou Garrison

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

Nelson Rafael Alvis Guzman

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

Stuart Peacock

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

Suzanne Jacob Serruya

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

Uwe Siebert

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

Informações gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tipos de artigos publicados

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

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

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

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

Preparação dos originais

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

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

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

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

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

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

Resumo e abstract

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

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

Agradecimentos

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

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

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

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

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

Envio/submissão de artigos

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

1. The *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* (Brazilian Journal of Health Economics - *J Bras Econ Saúde*) is edited every four months and academically supported by the Medical Practice Department of the School of Medical Sciences at Universidade do Estado do Rio de Janeiro. The journal is directed to researchers and health policy planners, as well as managers and evaluators of health technology incorporation. Its mission is to disseminate the knowledge produced by Health Economics as a way to contribute to diminish the negative impacts that may be associated to decision-making processes related to health technologies incorporation, treatments and medicines. The following categories of articles may be submitted for consideration of publication: Disease cost studies, health economics analysis, budget impact analysis, observational studies, pharmacoeconomic essays, epidemiological surveys, health technology assessment, health policies formulation, economic planning and health services management, methodological innovations and review of the literature. These articles may be presented as original articles, review articles, updates and editorials (details on each format are presented below). Manuscripts may be submitted in Portuguese, Spanish or English. Authors who are interested in translating their articles into English may request a translation estimate to the *J Bras Econ Saúde*. The *Jornal 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: Nywgraph

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.

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

<http://brasil.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

85 Iniciando o segundo semestre de 2018

Starting the second half of 2018

Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

86 Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas

Treatment patterns, resource use and cost-of-illness of advanced non-small lung cancer in Brazilian private institutions

Clarissa S. R. Baldotto, Guilherme S. Julian, Eldsamira Mascarenhas, Mariana T. Laloni, Carla R. A. S. de Azevedo, Diego Kashiura, Eloisa S. Moreira, Ana Paula Oliveira

107 Cost-effectiveness and budgetary impact of lipegfilgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia in Brazil

Custo-benefício e impacto orçamentário do lipegfilgrastim para a redução de neutropenia induzida por quimioterapia no Brasil

Agota Szende, Jennifer Urwongse, Erika Szabo, Jean Klastersky, Udo W. Mueller, Stephen D. Stefani, Boxiong Tang

118 Hodgkin's lymphoma unmet medical needs in Brazil: experts' perspective

Necessidades médicas não atendidas no tratamento de linfoma de Hodgkin no Brasil: perspectiva de médicos

Valeria Buccheri, Guilherme Fleury Perini, Adriana Marques Damasco Penna, Talita Bueno da Silveira, Ricardo De Sa Bigni, Flávia Cristina Fernandes Pimenta, Juliano Julio Cerci, Carlos Eduardo Bacchi, Renato Watanabe de Oliveira, Tania Barreto

126 Análise de custo-efetividade da abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia

Cost-effectiveness analysis of abiraterone for metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous chemotherapy

Lisiane Freitas Leal, Rafael José Vargas Alves, Carisi Anne Polanczyk, Rodrigo Antonini Ribeiro

134 Avaliação clínica e econômica do uso de dexmedetomidina em um hospital universitário

Clinical and economic evaluation of dexmedetomidine use at an university hospital

Íkaro Matheus Mota de Sá Moreira Lima, Iara Antônia Lustosa Nogueira

140 Regulação dos medicamentos inovadores em Portugal enquanto exemplo de transparência, *accountability* e governança pública: nem todas as áreas nascem iguais

Regulation of innovative drugs in Portugal as an example of transparency, accountability and public governance: not all areas are born equal

Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia, Maria João Vergueiro

148 **Custo-efetividade do esquema com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona em comparação com terapias à base de carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado e refratário na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro**

Cost-effectiveness analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone combination in comparison to carfilzomib, elotuzumab and ixazomib-based therapies for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma from a Brazilian private payer perspective

Cyntia Okoshi Fioratti, Ricardo Papaléo Rosim, Luciana Scaccabarozzi, Glaciano Nogueira Ribeiro

157 **Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro**

Prostate cancer with bone metastasis: budget impact to the Brazilian Private Healthcare System

Enzo Waiti Asano, Hellen Soo Jin Kim, Mariana Carvalho del Aguila, Sandra Navarro, Roberta Arinelli Fernandes

165 **Unmet needs in multiple myeloma in Brazil from physicians' perspective – barriers in quality of life and disease management**

Necessidades não atendidas em mieloma múltiplo no Brasil sob a perspectiva de médicos – barreiras na qualidade de vida e manejo da doença

Angelo Maiolino, Jorge Vaz Pinto Neto, Leonardo Gomes Teixeira Leite, Fernanda Salles Seguro, Walter Moisés Tobias Braga, Karla Richter Zanella, Jairo Jose do Nascimento Sobrinho, Renato Watanabe de Oliveira, Guilherme Silva Julian, Paula Yurie Tanaka

ARTIGOS DE REVISÃO | REVIEW ARTICLES

172 **Treatment patterns of Hodgkin's lymphoma in Brazil: experts' perspective**

Padrões de tratamento do linfoma de Hodgkin no Brasil: a perspectiva dos especialistas

Talita Bueno da Silveira, Valeria Buccheri, Guilherme Fleury Perini, Ricardo De Sa Bigni, Adriana Marques Damasco Penna, Flavia Cristina Fernandes Pimenta, Juliano Julio Cerci, Carlos Eduardo Bacchi, Renato Watanabe de Oliveira, Tania Barreto

179 **Custo do erro de medicação e eventos adversos à medicação na cadeia medicamentosa: uma revisão integrativa**

Cost of the medication error and adverse drug events in the medication therapy chain: review literature as a topic

Renata Prado Bereta Vilela, Daniele Alcalá Pompeo, Marli de Carvalho Jericó, Alexandre Lins Werneck

ARTIGOS DE ATUALIZAÇÃO | UPDATE ARTICLES

190 **New treatment approaches for relapsing/refractory Hodgkin's lymphoma: An overview of the Brazilian scenario**

Novas abordagens de tratamento para o linfoma de Hodgkin recidivante/refratário: uma revisão

Guilherme Fleury Perini, Valeria Buccheri, Talita Bueno da Silveira, Adriana Marques Damasco Penna, Juliano Julio Cerci, Carlos Eduardo Bacchi, Luciana Fanti, Tânia Barreto

198 **O modelo de remuneração definindo a forma de cuidar: por que premiar a ineficiência no cuidado ao idoso?**

The remuneration model defining care: why is inefficiency in elderly care rewarded?

Martha Regina de Oliveira, Renato Peixoto Veras, Hésio Albuquerque Cordeiro

203 **Influência da estrutura de governança no desenvolvimento das competências organizacionais: estudo nos serviços de saúde**

Influence of governance structure on organizational competency development: health services study

Djair Picchiali, Roseli Soligo

213 **ERRATA | ERRATA**

Iniciando o segundo semestre de 2018

Starting the second half of 2018

O segundo semestre de 2018 traz, para o primeiro plano, discussões políticas que envolvem, necessariamente, decidir o país em que queremos viver a partir do próximo ano, quando estaremos sob um novo governo, legitimado pelas eleições presidenciais daqui a algumas semanas. Anseia-se pela retomada sustentada do crescimento. No que tange à saúde, tema que nos interessa mais diretamente, observou-se uma queda significativa do número de segurados por planos privados, resultando em uma sobrecarga do nosso sistema público e universal, com inevitável piora dos resultados e aumento da insatisfação do usuário. As mais variadas propostas políticas, provenientes de todo o espectro ideológico, para serem realistas e implementáveis, devem construir-se sobre um diagnóstico que os autores deste periódico têm ajudado a detalhar. E este número não será diferente. Seguimos contribuindo para esse importante debate.

A oncologia, com seus avanços recentes, contribui para uma inquietação crescente dos gestores em saúde, sejam públicos ou privados, preocupados que estão com o acesso justo e equânime dos seus pacientes a esses avanços, quando deles podem e precisam se beneficiar. E, nessa seara, a onco-hematologia ocupa, com cada vez mais importância, lugar de destaque. Neste número que o leitor tem em mãos,

discutem-se duas das principais patologias tratadas pelos profissionais dessa especialidade: doença de Hodgkin, seja no diagnóstico primário ou quando refratário, e mieloma múltiplo, também com revisão a respeito de possibilidades de tratamento dessa enfermidade, com importantes implicações para os pagadores. Seguindo na oncologia, recebemos a contribuição de relevantes artigos versando sobre o câncer de próstata, o mais frequente entre os homens, quando metastático e resistente à castração, seja no tocante ao tratamento sistêmico, seja no que concerne à preocupação advinda de uma complicação deveras frequente (e, potencialmente grave) nessas circunstâncias: as lesões metastáticas ósseas. E os custos destas advindos.

Outros temas não menos relevantes também serão abordados. O leitor tem em mãos rico material. Que faça bom proveito!

Boa leitura a todos!

Marcos Santos MD PhD

Editor-chefe

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Padrões de tratamento, uso de recursos e custo do câncer de pulmão de não pequenas células avançado em instituições brasileiras privadas

Treatment patterns, resource use and cost-of-illness of advanced non-small lung cancer in Brazilian private institutions

Clarissa S. R. Baldotto¹, Guilherme S. Julian², Eldsamira Mascarenhas³, Mariana T. Laloni⁴, Carla R. A. S. de Azevedo⁵, Diego Kashiura², Eloisa S. Moreira², Ana Paula Oliveira⁶

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p86-106

Palavras-chave:

câncer de pulmão de não pequenas células, quimioterapia, coleta de dados, sistema de saúde

Keywords:

non-small cell lung cancer, chemotherapy, data collection, healthcare system

RESUMO

Objetivo: No Brasil, dados clínicos e custos econômicos do câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) são escassos. Portanto, conduzimos este estudo para coletar dados de mundo real sobre padrões de tratamento e uso de recursos para CPNPC avançado (CPNPCa) em pacientes em instituições privadas brasileiras. **Métodos:** Coletamos dados de prontuários de seis instituições privadas no Brasil. Os pacientes elegíveis tinham diagnóstico de CPNPC avançado ou recorrente (estágios IIIB e IV) entre janeiro de 2011 e julho de 2014, e haviam recebido pelo menos duas linhas de quimioterapia. Dados foram resumidos usando estatísticas descritivas e os custos foram estimados pela abordagem *bottom-up*. **Resultados:** Dos 430 pacientes selecionados, 152 foram elegíveis para coleta de dados. A idade mediana dos pacientes foi de 62 anos e 55,9% eram do sexo masculino. Entre os pacientes, 57,2% e 31,6% receberam três e quatro linhas de tratamento, respectivamente. Dezesesseis e vinte regimes foram utilizados como tratamentos de primeira e segunda linha. Bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel (n = 32; 21,1%) foi o mais frequente na primeira linha, enquanto docetaxel isolado (n = 36; 23,7%) foi o regime mais comum de segunda linha. Hospitalizações e visitas ao pronto-socorro foram registradas em 52% e 25% dos pacientes, respectivamente. O custo total da coorte foi de R\$ 47.692.195,1 (US\$ 14.803.425,4). **Conclusões:** Os padrões de tratamento para pacientes com CPNPCa em instituições privadas brasileiras são heterogêneos. O alto uso e custos de recursos observados entre os pacientes da CPNPCa têm um impacto econômico significativo para o sistema de saúde privado brasileiro.

ABSTRACT

Objective: In Brazil, data on clinical and economic burden of non-small cell lung cancer (NSCLC) are scarce. Therefore, we conducted this study to gather real-world data on treatment patterns and resource use for advanced NSCLC (aNNSCLC) patients in Brazilian private institutions. **Methods:** We collected data from medical charts from six private institutions in Brazil. Eligible patients were diagnosed with advanced or recurrent NSCLC (stages IIIB and IV) between January 2011 and July 2014, and had received at least two lines of chemotherapy. Data were summarized using descriptive statistics and costs estimated by bottom-up approach. **Results:** Out of 430 charts screened, 152 were eligible for data collection. Patients' median age was 62 years, 55.9% were male. Among patients, 57.2%

Recebido em: 07/05/2018. Aprovado para publicação em: 23/06/2018

1. Instituto COI de Educação e Pesquisa, CA, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Evidências – Kantar Health, São Paulo, SP, Brasil.

3. Núcleo de Oncologia da Bahia, Salvador, BA, Brasil.

4. Centro Paulista de Oncologia, São Paulo, SP, Brasil.

5. MultiHemo Oncologia e Hematologia, Recife, PE, Brasil.

6. Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Evidências – Kantar Health, São Paulo, SP, Brasil.

Fontes externas de financiamento: Este estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb.

Conflitos de interesse: Ana Paula Oliveira é funcionária da Bristol-Myers Squibb; Guilherme Silva Julian, Eloisa de Sá Moreira e Diego Kashiura são funcionários da Kantar Health. Os demais autores declaram não ter conflitos de interesse relevantes para a submissão do manuscrito. Este estudo foi patrocinado pela Bristol-Myers Squibb.

Autor correspondente: Ana Paula Casagrande D. Oliveira – Bristol-Myers Squibb, Rua Verbo Divino, 1711, Chácara Santo Antônio, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04719-002. Telefone: (+55 11) 3882-2209. E-mail: AnaPaula.Oliveira@bms.com

and 31.6% had received three and four treatment lines, respectively. Sixteen and twenty regimens were used as first and second-line treatments, respectively. Bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (n = 32; 21.1%) was the most frequent first-line regimens, while docetaxel (n = 36; 23.7%) the most common second-line regimen. Hospitalizations and ER visits were recorded from 52% and 25% of the patients, respectively. Total cohort costs were R\$ 47,692,195.1 (US\$ 14,803,425.4). **Conclusions:** Treatment patterns for patients with aNSCLC in Brazilian private institutions are heterogeneous. The observed high resource use and costs among aNSCLC patients have a significant economic impact to the Brazilian private healthcare system.

Introdução

O câncer de pulmão representa o mais incidente no mundo. Em 2012, aproximadamente 1.241.600 novos casos ocorreram entre homens e 583.100 entre mulheres, sendo considerado a principal causa de morte relacionada ao câncer nos mercados desenvolvidos e emergentes (Torre *et al.*, 2015). No Brasil, foram registrados 28.220 novos casos (17.330 homens e 10.890 mulheres) de câncer de pulmão em 2016, representando 5,9% e 3,6% de todos os novos casos de câncer, respectivamente (Ministério da Saúde, 2016). A classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para câncer de pulmão primário reconhece quatro tipos celulares histológicos principais (Brambilla *et al.*, 2001), e o câncer de pulmão de não pequenas células (CPNPC) é o mais comum, representando 85% de todos os casos (Brambilla *et al.*, 2001; Sher *et al.*, 2008; Navada *et al.*, 2006).

Atualmente, o sistema público de saúde brasileiro cobre aproximadamente 75% da população, mas existem desigualdades entre os sistemas público e privado em relação aos cuidados primários, ambulatoriais, secundários e de emergência (Flores *et al.*, 2015; Garcia-Subirats *et al.*, 2014). Na oncologia, as desigualdades são notáveis, especialmente em visitas ao médico, atendimentos em pronto-socorro (PS) e hospitalizações, que são mais frequentes em pacientes atendidos no sistema privado de saúde (Flores *et al.*, 2015; Goozner, 2012).

Estudos de padrões de tratamento e evidências do mundo real são ferramentas essenciais no desenvolvimento de modelos econômicos e no processo de tomada de decisão. De fato, os estudos de dados do mundo real são os mais utilizados pelos órgãos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) em todo o mundo (Stephens *et al.*, 2012). No Brasil, poucos estudos descreveram padrões de tratamento de CPNPC avançados (CPNPCa) com detalhes sobre o esquema de tratamento (Araujo *et al.*, 2014; Martins & Pereira, 1999; Younes *et al.*, 1992; de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015; Piedade *et al.*, 2014; Tanaka *et al.*, 2016). Além disso, dados sobre o uso de recursos e custos relacionados ao CPNPC são escassos, dificultando o desenvolvimento de estudos farmacoeconômicos locais. Dados publicados anteriormente sugerem que o tratamento com CPNPC pode representar um alto impacto econômico (Tanaka *et al.*, 2016), tanto no ambiente hospitalar quanto ambulatorial (Ferreira *et al.*, 2015). Portanto, o objetivo deste estudo é avaliar

os padrões atuais de tratamento, uso de recursos e custos diretos do CPNPCa em seis instituições privadas no Brasil.

Métodos

O objetivo primário foi descrever os padrões de tratamento do CPNPCa em instituições privadas no Brasil, com foco no tratamento de segunda linha.

O estudo incluiu pacientes com idade igual ou superior a 18 anos com diagnóstico documentado de CPNPCa (estágio IIIB/IV ou doença recorrente) entre 1º de janeiro de 2011 e 31 de julho de 2014. Como o objetivo do estudo foi focado no tratamento de segunda linha, os pacientes deviam ter recebido pelo menos duas linhas de tratamento sistêmico para CPNPCa por pelo menos um ciclo. Foram excluídos os pacientes com dados não confiáveis ou excesso de dados incompletos; pacientes com qualquer outro tumor não adenocarcinoma ou doença maligna (com exceção do câncer de pele não melanoma) e pacientes participando de qualquer estudo clínico durante o período de coleta de dados.

A partir da data do diagnóstico do CPNPC, foi realizada uma revisão retrospectiva do prontuário médico até o dia 7 de março de 2017 que incluiu todo o período desde o diagnóstico do CPNPCa.

Tamanho da amostra

Por ser um estudo descritivo sem hipótese formal, o tamanho da amostra foi calculado com base na margem de erro [metade da largura dos intervalos de confiança de 95% (IC)] da proporção de pacientes que receberam diferentes opções de tratamento. Estimou-se a margem de erro em diferentes tamanhos de amostra e proporção de pacientes utilizando um determinado tratamento, e a amostra de 200 pacientes apresentou uma precisão adequada (margem de erro de 6,9%). Segundo a OMS, o objetivo de um estudo de uso de drogas deve ser estimar indicadores percentuais que resumem valores para a amostra com um IC 95% de mais ou menos 7,5% (OMS, 1993). Como houve dificuldade em recrutar pacientes, interrompeu-se a revisão do prontuário em 152 pacientes. Isso não comprometeu a análise, pois foi mantida a margem de erro de 6,7%, considerando a proporção de docetaxel utilizada na segunda linha (23,7%). Assim, o tamanho da amostra do estudo é clinicamente significativo considerando o objetivo primário.

Uso de recursos e custos

Os custos foram estimados com base nos dados coletados para avaliar o uso de recursos relacionados ao CPNPCa no Sistema de Saúde Privado do Brasil. Desse modo, todos os custos foram estimados sob a perspectiva do Sistema de Saúde Privado.

A estimativa dos custos médicos diretos foi baseada no método “*bottom-up*” com base em dados de prontuários individuais (Jo, 2014; Larg & Moss, 2011). Os preços dos medicamentos foram obtidos da lista publicada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), atualizada em maio de 2017, e o preço fábrica (ICMS 18%) foi utilizado (CMED, 2017). Os custos de material foram extraídos da *Revista Simpro* (Simpro, 2017). Os honorários médicos foram calculados com base na Classificação Brasileira Hierárquica de Procedimentos Médicos (CBHPM) (CBHPM, 2008).

Os custos de medicamentos, materiais e taxas foram incluídos nos grupos de quimioterapia e manutenção. Para radioterapia, cirurgia, exames, procedimentos de suporte, atendimento ambulatorial e atendimento de emergência, foram consideradas apenas as taxas médicas e de procedimentos para estimar os custos.

Se faltasse informação sobre a área da radioterapia, o menor custo unitário disponível para radioterapia era assumido. Os custos dos agentes de contraste utilizados para PET-Scan, tomografia e ressonância magnética também foram incluídos e seus custos foram derivados do Brasíndice (Brasíndice, 2017).

Custos de fisioterapia (CREFITO, 2017), e fonoaudiologia (Flores *et al.*, 2015) foram extraídos de tabelas específicas. Cuidados de enfermagem, farmacêutico clínico e sessões de massoterapia foram relatados, mas desconsiderados na análise de custos, pois esses serviços não eram pagos com base em honorários e seus custos não eram padronizados.

A internação de pacientes foi classificada de acordo com a unidade: enfermaria geral, apartamento, unidade de terapia intensiva (UTI) e unidade semi-intensiva (semi-UTI). Para cada grupo, materiais, consultas médicas e taxa de internação foram estimados. Os custos de material foram extraídos da *Revista Simpro* (Simpro, 2017) e do Sindicato dos Hospitais (SINDHOSPE) (SINDHOSPE, 2016), e os custos de visitas do médico foram calculados de acordo com a tabela CBHPM (CBHPM, 2008). Uma vez que não havia dados publicados em taxas de hospitalização, foram coletados por telefone com duas organizações de manutenção de saúde em 2017. Em caso de dados perdidos relativos a um estabelecimento de saúde, foi assumido um atendimento hospitalar; no tempo de internação, adotou-se o valor mediano do grupo (8 dias). Todos os custos foram convertidos para 2017 US\$ (US\$ 1,00 = R\$ 3,2217; taxa de câmbio do Banco Central do Brasil de 26 de maio a 25 de agosto de 2017 (BCB, 2017).

A medicação de suporte não foi incluída nas estimativas de custo devido à falta de informações sobre dosagem e

tempo de tratamento nos prontuários dos pacientes. Os custos dos eventos adversos (EA) não foram estimados devido à falta de informações sobre a fonte do evento (por exemplo, quimioterapia, radioterapia, doença etc.) e à impossibilidade de relacionar exames, procedimentos e cirurgias ao motivo pelo qual eles foram realizados. Assim, os custos associados ao EA não foram calculados.

Análise estatística

O conjunto completo de análises estatísticas foi realizado em todas as avaliações considerando todos os pacientes incluídos no estudo. Os pacientes considerados falhas de triagem foram agrupados de acordo com o motivo da exclusão.

Não houve hipótese formal no estudo. Os dados reportados como variáveis contínuas foram resumidos por média, desvio-padrão (DP), mediana, mínimo e máximo. A tabulação de contingência simples e cruzada descreveu variáveis categóricas, com frequências absolutas e percentuais com IC 95%. A frequência das terapias medicamentosas de acordo com o nome genérico e tipo/classe (por exemplo, quimioterapia e terapia-alvo) foi resumida e por linha de terapia. Além disso, os tratamentos mais frequentemente relatados em cada linha de terapia foram resumidos.

Para descrever a sobrevida global (SG) após o diagnóstico de CPNPC em relação às variáveis de interesse, foram realizadas curvas de Kaplan-Meier para cada variável estudada, para verificar se havia evidência de diferenças entre as curvas por meio do teste de *log-rank*. Pacientes com perda de seguimento, dados ausentes sobre o *status* de vida ou pacientes ainda vivos no último contato foram censurados nas análises de sobrevida. O modelo de risco proporcional de Cox foi utilizado para identificar possíveis fatores prognósticos independentes e relacionar o tempo de sobrevida com as variáveis de interesse. Pacientes com dados incompletos não foram incluídos nas análises.

Aspectos éticos

Os dados para este estudo observacional retrospectivo foram coletados por meio de revisão de prontuários e os dados pessoais dos pacientes não foram divulgados e tratados de acordo com todas as leis e regulamentos locais aplicáveis. O estudo foi aprovado por todos os comitês de ética institucional de cada instituição participante antes de qualquer procedimento de estudo (CAAE 56011216.2.1001.5533; Instituto de Educação, Pesquisa e Gestão em Saúde; Parecer nº 1.562.064)

Resultados

Estudo da população

Entre 430 pacientes selecionados, 152 (35,3%) preencheram todos os critérios de seleção. As principais razões para a exclusões foram pacientes que não receberam tratamento de

segunda linha para CPNPCa ou dados de prontuários incompletos/não confiáveis (Figura 1).

As características clínicas e demográficas iniciais dos pacientes incluídos no estudo são apresentadas na Tabela 1. A maioria dos pacientes era do sexo masculino (55,9%), com idade média de 62,6 anos no momento do diagnóstico. Todos os pacientes eram de instituições privadas e a maioria era coberta pelo sistema privado de saúde, enquanto 14,5% dos pacientes tinham apenas despesas custeadas pelo próprio paciente. As características clínicas são apresentadas na Tabela 2. A maioria dos pacientes (79,6%) apresentava CPNPC não escamoso, e o estágio IV foi o estágio mais comum (87,5%) no diagnóstico primário de CPNPC; 13 pacientes (8,6%) recidivaram (Tabela 2). O peso médio dos pacientes entre as linhas de tratamento é apresentado na Tabela 3. Para o paciente em segunda linha, por exemplo, foi observado o peso médio de 68,8 kg.

Para o diagnóstico, a broncoscopia (20,4%) e a biópsia por agulha grossa (*core*) (19,1%) foram as estratégias de amostragem mais comuns e a imuno-histoquímica (52%) foi o método mais comum. Em testes de imagem no diagnóstico CPNPCa, tomografia computadorizada (TC), ressonância magnética (RM) e PET/TC foram os mais utilizados. Em relação aos biomarcadores, 76,3% dos pacientes foram testados para a mutação do EGFR, 25% para translocação do ALK e 5,9% para a mutação KRAS. Entre os pacientes testados para biomarcadores, 35,3% eram positivos para EGFR, 15,8% positivos para ALK e 33,3% positivos para KRAS (Tabela 2). No teste EGFR, a maioria das amostras foi testada pela reação em cadeia da polimerase (PCR) (71,6%), seguida da técnica de sequenciamento de DNA (16,4%) e técnicas não informadas (12,1%).

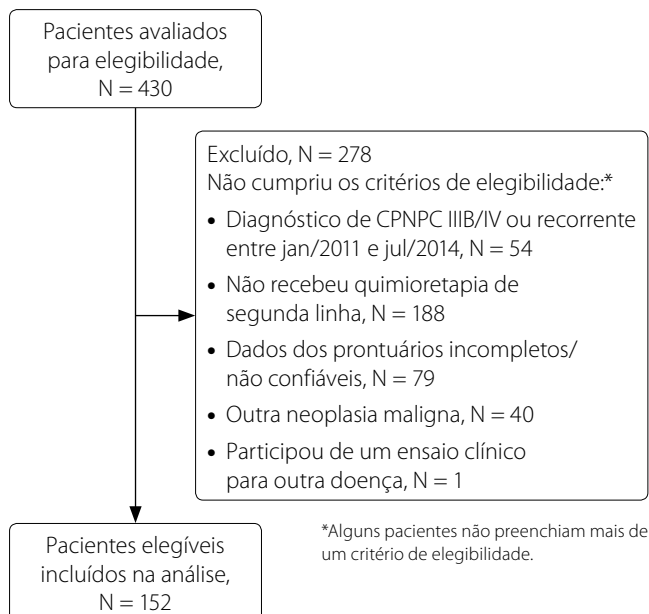


Figura 1. Fluxograma de seleção de pacientes.

Tabela 1. Dados demográficos iniciais do paciente e características clínicas no momento do diagnóstico

Característica	Número de pacientes (N = 152)
Idade no diagnóstico de CPNPC (anos)	
Média (DP)*	62,6 (12,5)
Mediana (intervalo)	62 (25 - 91)
Gênero, n (%)	
Masculino, n (%)	85 (55,9)
Etnia, n (%)	
Asiática	4 (2,6)
Caucasiano	70 (46,1)
Negro	6 (3,9)
Outros	16 (10,5)
Desconhecido	56 (36,8)
História familiar de câncer de pulmão, n (%)	
Não	101 (66,4)
Sim	23 (15,1)
Desconhecido	28 (18,4)
Tabagismo, n (%)	
Não fumante	55 (36,2)
Fumante	25 (16,4)
Ex-fumante	66 (43,4)
Desconhecido	6 (3,9)
Consumo de álcool, n (%)	
Não consome	61 (40,1)
Consome socialmente	60 (39,5)
Etilista	7 (4,6)
Ex-etilista	2 (1,3)
Desconhecido	22 (14,5)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão	64 (42,1)
Diabetes (Tipo 1 ou 2)	26 (17,1)
Obesidade	10 (6,6)
Bronquite	6 (3,9)
Enfisema	9 (5,9)
Outros	88 (57,9)
Cobertura dos cuidados com a saúde, n (%)	
Plano de saúde privado	130 (85,5)
Custeado pelo paciente	22 (14,5)

* DP: desvio-padrão.

Terapia sistêmica

Entre todas as coortes, a taxa de pacientes que receberam tratamento de terceira, quarta, quinta, sexta, sétima e oitava linha foi de 57,2%, 31,6%, 10,5%, 7,9%, 3,3% e 0,7%, respectiva-

Tabela 2. Doença e características do tumor

Característica	Número de pacientes (N = 155)
Histologia, n (%)	
Carcinoma de células escamosas	26 (17,1)
Carcinoma de células não escamosas	121 (79,6)
Desconhecido	5 (3,3)
Localização do tumor no diagnóstico, n (%)	
Lobo superior, brônquio ou pulmão (C34.1)	52 (34,2)
Lobo médio, brônquio ou pulmão (C34.2)	12 (7,9)
Lobo inferior, brônquio ou pulmão (C34.3)	30 (19,7)
Locais sobrepostos de brônquio e pulmão (C34.8)	8 (5,3)
Partes não especificadas (C34)	50 (32,9)
Método de amostragem, n (%)	
Broncoscopia	31 (20,4)
Biópsia de agulha	29 (19,1)
Punção aspirativa por agulha fina (PAAF)	28 (18,4)
Cirurgia torácica por vídeo	13 (8,6)
Pleuroscopia	13 (8,6)
Biópsia de linfonodos	6 (3,9)
Mediastinoscopia	6 (3,9)
Toracocentese	3 (2,0)
Desconhecido	28 (18,4)
Método de diagnóstico, n (%)	
Microscopia (Hematoxylin-Eosin)	44 (28,9)
Imuno-histoquímica (IHQ)	79 (52)
Desconhecido	29 (19,1)
Exames de imagem no diagnóstico CPNPCa, n de exames (% total de exames)	
Tomografia	172 (34,1)
RM	81 (16,1)
PET-CT	80 (15,9)
Radiografia	26 (5,2)
Broncoscopia	20 (4,0)
Outros	125 (24,8)
Estágio tumoral no diagnóstico primário (AJCC 7ª edição), n (%)	
Estágio IA	1 (0,7)
Estágio IIA	1 (0,7)
Estágio IIB	1 (0,7)

Característica	Número de pacientes (N = 155)
Estágio tumoral no diagnóstico primário (AJCC 7ª edição), n (%) (cont.)	
Estágio IIIA	2 (1,3)
Estágio IIIB	13 (8,6)
Estágio IV	133 (87,5)
Desconhecido	1 (0,7)
Local da metástase, n (% de pacientes)	
Ossos	39 (39,4)
Pulmões	28 (28,3)
Pleura	24 (24,2)
Sistema nervoso central	14 (14,1)
Linfonodos	13 (13,1)
Fígado	11 (11,1)
Glândulas adrenais	11 (11,1)
Outros	11 (11,1)
ECOG performance status no início da primeira linha de tratamento, n (%)	
0	30 (19,7)
1	84 (55,3)
2	4 (2,6)
Desconhecido	34 (22,4)
Recorrência, n (%)	
Não	139 (91,4)
Sim	13 (8,6)
Terapias anteriores à recorrência*, n (%)	
Cirurgia	8 (61,5)
Radioterapia	3 (23,1)
Quimioterapia	6 (46,2)
Quimiorradioterapia	3 (23,1)
Derrame pleural no diagnóstico CPNPCa, n (%)	
Sim	55 (36,2)
Não	97 (63,8)
Pacientes testados para biomarcadores, n (%)*	
EGFR**	116 (76,3)
ALK**	38 (25)
KRAS***	9 (5,9)
EGFR-positivo, n (% de pacientes positivos)	41 (35,3)
ALK-positivo, n (% de pacientes positivos)	6 (15,8)
KRAS-positivo, n (% de pacientes positivos)	3 (33,3)

AJCC: American Joint Committee on Cancer; ALK: anaplastic lymphoma kinase gene; ECOG: Eastern Cooperative Study Group; EGFR: epidermal growth factor receptor gene; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

* Dupla contagem é possível.

** 3 pacientes necessitaram de reamostragem para testes de biomarcadores, dos quais 1 foi submetido a reamostragem por biópsia por agulha e 2, por métodos desconhecidos.

*** 1 paciente necessitou de reamostragem para o teste KRAS. O método de reamostragem utilizado era desconhecido.

Tabela 3. Peso médio dos pacientes durante as linhas de tratamento

Peso	Linha de tratamento			
	Primeira linha de tratamento (n = 146)	Segunda linha de tratamento (n = 142)	Terceira linha de tratamento (n = 82)	Quarta linha de tratamento (n = 46)
≤ 40 kg, n (%)	1 (0,7)	2 (1,4)	0 (0,0)	1 (2,2)
> 40 kg e ≤ 50 kg, n (%)	11 (7,5)	10 (7,0)	9 (11,0)	4 (8,7)
> 50 kg e ≤ 60 kg, n (%)	28 (19,2)	34 (23,9)	16 (19,5)	14 (30,4)
> 60 kg e ≤ 70 kg, n (%)	48 (32,9)	33 (23,2)	17 (20,7)	8 (17,4)
> 70 kg e ≤ 80 kg, n (%)	29 (19,9)	36 (25,4)	26 (31,7)	10 (21,7)
> 80 kg e ≤ 90 kg, n (%)	13 (8,9)	15 (10,6)	5 (6,1)	6 (13,0)
> 90 kg e ≤ 100 kg, n (%)	13 (8,9)	8 (5,6)	5 (6,1)	2 (4,3)
> 100 kg, n (%)	3 (2,1)	4 (2,8)	4 (4,9)	1 (2,2)
Peso médio, kg	69,5	68,8	69,6	67,7

mente. Além disso, 10 pacientes (6,6%) foram submetidos a cuidados paliativos exclusivos. A Figura 2 resume os esquemas administrados aos pacientes com CPNPCa em todas as linhas de tratamento e o número de pacientes que os receberam. Ao longo do período do estudo, 32 regimes foram relatados em adição aos regimes de ensaios clínicos.

Os regimes mais frequentemente relatados para tratamento de primeira linha foram bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel (21,1%), seguidos por carboplatina + pemetrexede (20,4%) e cisplatina + pemetrexede (17,1%) (Anexo 1). Os principais critérios para seleção do regime foram "outros" (39,5%), seguidos da experiência clínica (17,8%). A progressão da doença (65,1%) e a finalização do tratamento de acordo com o protocolo inicial (21,7%) foram os motivos mais comuns para a descontinuação do tratamento em primeira linha. Em relação às taxas de resposta na primeira linha, 38,2% dos pacientes tiveram resposta parcial, 22,4%, resposta ao tratamento desconhecida, 20,4%, progressão da doença e 18,4%, doença estável. Um paciente (0,7%) apresentou resposta completa.

Na terapia de segunda linha, 20 regimes foram relatados, além dos utilizados em ensaios clínicos. O docetaxel foi a droga mais frequentemente relatada (23,7%), seguido pelo pemetrexede (16,4%) e pela combinação de carboplatina + pemetrexede (13,2%) (Anexo 1). A terapia com inibidores PD-1 foi utilizada em quatro dos seis locais de pesquisa e em 20 pacientes do estudo, dos quais 19 usaram nivolumabe. Entre as razões para a seleção terapêutica, o acesso expandido ao medicamento de ensaio clínico foi o mais comum (26,3%).

Na terapia de primeira linha, os principais critérios para seleção do regime foram classificados como "outros" (43,4%) e baseados na experiência clínica do médico (17,8%). Progressão da doença (63,2%) e morte (12,5%) foram os motivos mais comuns para a interrupção do tratamento. Na segunda linha, as taxas de resposta foram de 32,2%, 28,3%, 21,1% e 17,8% para resposta desconhecida ao tratamento, progressão da doença, resposta parcial e doença estável, respectivamente. Um paciente (0,7%) apresentou resposta completa.

Durante o tratamento de primeira linha, os pacientes receberam uma mediana de seis ciclos (intervalo 1-31) com tempo mediano de tratamento de 3,5 meses (intervalo 0-36); 44,7% dos pacientes passaram por terapia de manutenção. No tratamento de segunda linha, os pacientes receberam uma mediana de quatro ciclos (intervalo 1-35) com tempo médio de tratamento de 3,0 meses (intervalo 1-35); apenas 11,8% dos pacientes realizaram terapia de manutenção. A terapia de manutenção teve duração mediana de 4 ciclos (intervalo 1-32) e 2,1 meses (intervalo 1-28,3) na terapia de primeira linha, e 5 ciclos (intervalo 1-21) e 3,5 meses (intervalo 1-14,4) em segunda linha.

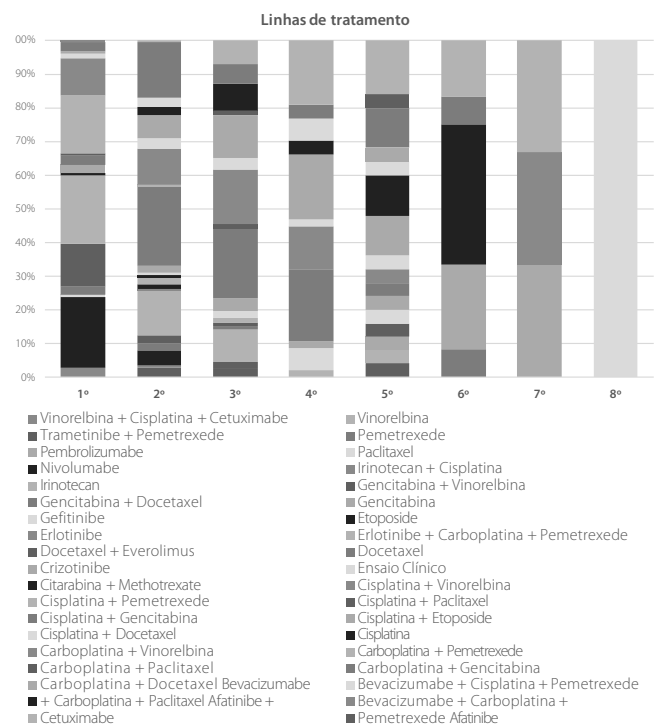


Figura 2. Regimes utilizados em todas as linhas de tratamento do estudo.

Radioterapia

Sessenta por cento dos pacientes (n = 91) receberam radioterapia. O principal sítio de radiação foi osso (33,1%; n = 52), seguido pelo sistema nervoso central (31,8%; n = 50), pulmão (21,7%; n = 34) e linfonodos (5,7%; n = 9). A dose diária mediana foi de 3 Gy (1,8-40) e a mediana da dose total foi de 30 Gy (2-100). Os motivos de administração foram para o controle da dor (31,2%; n = 49), quimiorradioterapia (14,6%; n = 23), hemostática (1,3%; n = 2) ou outra (52,9%; n = 83). O número de pacientes submetidos à radioterapia por linha de tratamento está descrito na Tabela 4.

Cirurgia

Cirurgias foram realizadas desde a primeira até a quinta linha. Na primeira e segunda linha de tratamentos, 29 (19,1%) e sete (4,6%) pacientes foram submetidos a qualquer cirurgia, respectivamente (Tabela 4). Na primeira linha e na segunda linha, a metástase cerebral foi o motivo mais frequente para a cirurgia, 21,1% e 25,0%, respectivamente. Nem todas as cirurgias estavam relacionadas ao tumor primário.

Análise de sobrevida

Um total de 63 pacientes foi incluído na análise de sobrevida, devido à falta de dados referentes aos demais pacientes. A mediana da SG do diagnóstico da CPNPCa foi de 26,0 meses (IC95%: 22,7-33,2), com probabilidade de sobrevida em 3 anos de 38,1% (IC95%: 30,4-47,8%). Na análise não ajustada de Kaplan-Meier, a mediana da SG de pacientes com CPNPCa não escamoso foi de 28,1 meses (24,2-38,5), enquanto a mediana da SG de pacientes com histologia escamosa foi de 19,2 meses (IC95% 12,8-30,6). O tempo médio de seguimento desses pacientes foi de 25,6 meses (min 3,5 – máx 72,5). Na análise do modelo de Cox, com correção de análise multivariada, a histologia e o gênero foram associados à sobrevida.

De acordo com as análises, o gênero feminino apresentou maior sobrevida em relação ao gênero masculino [razão de risco: 3,25 (IC95%: 1,51-6,98), p < 0,01]. Em relação à histologia, devido ao pequeno número de pacientes com histologia escamosa e dados disponíveis (n < 10), essa variável não foi considerada para a análise de sobrevida (Figura 3).

Eventos adversos

A ocorrência de EA variou de 66,7% nos pacientes em sétima linha para 86,2% no tratamento de primeira linha. A náusea foi o EA mais frequente associado a primeira (8,9%) e a segunda linha de tratamento (8,2%). No geral, 3,9% a 16,7% dos pacientes apresentaram dados desconhecidos sobre EA (Tabela 5).

A principal causa de EA foi a quimioterapia. Oitenta e oito por cento dos casos de fadiga (n = 146), 88% de náusea

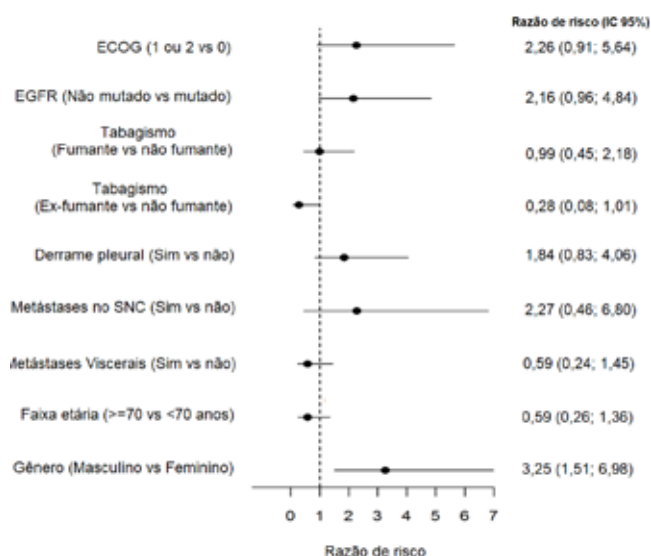


Figura 3. Análise multivariada da sobrevida global e fatores prognósticos.

Tabela 4. Frequência de uso de recursos por linha de tratamento

Recurso	Linha de tratamento							
	1L (n = 152)	2L (n = 152)	3L (n = 86)	4L (n = 48)	5L (n = 25)	6L (n = 12)	7L (n = 5)	8L (n = 1)
Medicação concomitante	134 (88,2%)	133 (87,5%)	75 (87,2%)	30 (62,5%)	21 (84,0%)	11 (91,7%)	4 (80,0%)	1 (100%)
Procedimentos de apoio	36 (23,7%)	34 (22,4%)	19 (22,1%)	13 (27,1%)	7 (28,0%)	4 (33,3%)	-	-
Exames	147 (96,7%)	145 (95,4%)	81 (94,2%)	40 (83,3%)	20 (80,0%)	11 (91,7%)	4 (80,0%)	1 (100%)
Radioterapia	54 (35,5%)	33 (21,7%)	22 (25,6%)	4 (8,3%)	7 (28,0%)	2 (16,7%)	1 (20,0%)	-
Cirurgia	29 (19,1%)	7 (4,6%)	7 (8,1%)	1 (2,1%)	1 (4,0%)	-	-	-
Internação	37 (24,3%)	31 (20,4%)	21 (24,4%)	15 (31,3%)	6 (24,0%)	2 (16,7%)	-	-
Cuidado ambulatorial	144 (94,7%)	138 (90,8%)	81 (94,2%)	42 (87,5%)	24 (96,0%)	11 (91,7%)	5 (100%)	1 (100%)
Cuidado de emergência	12 (7,9%)	14 (9,2%)	5 (5,8%)	8 (16,7%)	1 (4,0%)	1 (8,3%)	1 (20,0%)	-

Tabela 5. Taxa de pacientes com relato de eventos adversos e os mais comumente relatados

Variável	Linha de tratamento (número de pacientes)						
	1L (n = 152)	2L (n = 152)	3L (n = 87)	4L (n = 48)	5L (n = 27)	6L (n = 12)	7L (n = 6)
Número de pacientes (%)							
Pacientes que tiveram pelo menos um evento adverso	131 (86,2%)	117 (77,0%)	74 (85,1%)	37 (77,1%)	19 (70,4%)	9 (75,0%)	4 (66,7%)
Desconhecido	6 (3,9%)	8 (5,3%)	5 (5,7%)	5 (10,4%)	2 (7,4%)	1 (8,3%)	1 (16,7%)
Número de eventos (%)*							
Náusea	80 (8,9%)	61 (8,2%)	16 (4,0)	10 (5,5%)	2 (1,5%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Fadiga	62 (6,9%)	54 (7,2%)	22 (5,5%)	11 (6,0%)	10 (7,6%)	4 (8,7%)	2 (12,5%)
Dor	54 (6,0%)	60 (8,0%)	30 (7,4%)	6 (3,3%)	4 (3,1%)	2 (4,4%)	1 (6,3%)
Obstipação	51 (5,7%)	47 (6,3%)	18 (4,5%)	6 (3,3%)	3 (2,3%)	2 (4,4%)	0 (0%)
Astenia	31 (3,5%)	32 (4,3%)	22 (5,5%)	10 (5,5%)	2 (1,5%)	4 (8,7%)	0 (0%)
Falta de apetite	29 (3,2%)	13 (1,7%)	8 (2,0%)	6 (3,3%)	4 (3,1%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Diarreia	28 (3,1%)	26 (3,5%)	16 (4,0%)	7 (3,9%)	6 (4,6%)	-	1 (6,3%)
Falta de ar	28 (3,1%)	20 (2,7%)	10 (2,5%)	7 (3,9%)	3 (2,3%)	3 (6,5%)	1 (6,3%)
Tosse	25 (2,8%)	14 (1,9%)	12 (3,0%)	2 (1,1%)	4 (3,1%)	2 (4,4%)	1 (6,3%)
Mucosite	19 (2,1%)	9 (1,2%)	8 (2,0%)	3 (1,7%)	1 (0,8%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Anemia	16 (1,8%)	17 (2,3%)	8 (2,0%)	5 (2,8%)	5 (3,8%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)
Neutropenia	18 (2,0%)	15 (2,0%)	11 (2,7%)	3 (1,7%)	2 (1,5%)	-	-
Neuropatia	12 (1,3%)	14 (1,9%)	6 (1,5%)	6 (3,3%)	-	-	-
Edema do membro inferior	4 (0,5%)	5 (0,7%)	1 (0,3%)	4 (2,2%)	-	-	-
Pneumonia	8 (0,9%)	5 (0,7%)	5 (1,2%)	2 (1,1%)	5 (3,8%)	-	-
Hemoptise	5 (0,6%)	3 (0,4%)	2 (0,5%)	2 (1,1%)	4 (3,1%)	3 (6,5%)	1 (6,3%)
Trombocitopenia	10 (1,1%)	7 (0,9%)	1 (0,3%)	-	4 (3,1%)	-	-
Infecção	11 (1,2%)	13 (1,7%)	7 (1,7%)	2 (1,1%)	3 (2,3%)	2 (4,4%)	-
Tontura	10 (1,1%)	4 (0,5%)	1 (0,3%)	1 (0,6%)	-	2 (4,4%)	-
Anedonia	-	1 (0,1%)	-	-	-	1 (2,2%)	-
Escara	-	-	-	-	-	-	1 (6,3%)
Febre	12 (1,3%)	7 (0,9%)	3 (0,7%)	1 (0,6%)	1 (0,8%)	-	1 (6,3%)
Perda de cabelo	-	-	-	-	-	-	1 (6,3%)
Mucosite	19 (2,1%)	9 (1,2%)	8 (2,0%)	3 (1,7%)	1 (0,8%)	1 (2,2%)	1 (6,3%)

* Porcentagem relacionada ao número total de eventos ocorridos em cada linha.

(n = 149), 86% de neutropenia (n = 42), 86% de falta de apetite (n = 53) e 81% de casos de mucosite (n = 29) foram relacionados ao tratamento. A dispneia foi o EA mais comumente associado à doença (69%), seguido por dor (52,2%) e mialgia (41,7%). A radioterapia foi relacionada a esofagite (n = 3; 6,0%), fadiga (n = 6; 3,6%), náusea (n = 6; 3,5%), vômitos (n = 1; 2,9%), mucosite (n = 1; 2,8%) e falta de apetite (n = 1; 1,6%). A cirurgia foi relacionada a dor (n = 2; 1,3%) e náusea (n = 1; 0,6%). Dezesete por cento das infecções (n = 6) não tiveram sua causa descrita como desconhecida.

Insuficiência renal, infecção e trombose foram os principais EA que causaram ou prolongaram a internação (Lopes *et al.*, 2015). EA de insuficiência renal, dor, diarreia ou dispneia le-

varam à incapacidade. Dezesete por cento dos casos de EA causaram eventos médicos de grau 3 ou 4; trombose (21,4%), mialgia (16,4%) e dor (11,1%) foram as mais associadas a esse desfecho. Setenta e cinco por cento dos eventos precisaram de intervenção médica (drogas ou procedimentos).

Uso de recursos e medicação concomitante

Um total de 114 procedimentos de suporte, 1.529 exames, 65 cirurgias e 382 consultas médicas foi realizado durante o período analisado. Exames, atendimento ambulatorial e medicações concomitantes foram os recursos de saúde mais utilizados (Tabela 4). A transfusão foi o procedimento de suporte

mais frequente, realizado em 13,8% dos pacientes, com mediana de 1 (1-3) evento por paciente; e o hemograma total foi o exame mais realizado (91,45%; mediana de 11 [1-81] eventos por paciente) (Tabela 6). Trinta e oito pacientes receberam atendimento de emergência pelo menos uma vez, com mediana de uma visita (1-3) por paciente. Cinquenta e dois por cento dos pacientes (n = 79) foram hospitalizados (Tabela 6).

De um total de 149 eventos de internação, 74 apresentaram informações sobre os serviços mais utilizados e duração da internação. Os serviços mais comumente utilizados entre os dados relatados foi a sala reservada (51%), seguida pela UTI (7%), semi-UTI (5%) e enfermaria (3%). O tempo mediano de permanência foi de 8 dias (1-58) (Tabela 6).

O uso de medicações concomitantes foi alto em todas as linhas de tratamento. Na primeira linha, 88,2% dos pacientes usaram pelo menos um medicamento, 87,5% na segunda linha, 86,2% na terceira linha, 62,5% na quarta linha e 77,8% na quinta linha. As drogas concomitantes mais frequentemente utilizadas foram corticosteroides sistêmicos em primeira (10,8%), segunda (11,7%), terceira (10%) e quarta linha (12,7%). Todos os detalhes sobre medicações concomitantes usadas em cada linha de tratamento são descritos no material suplementar (Anexo 2).

Custo do tratamento

O custo total do tratamento de CPNPCa foi de R\$ 47.692.195,1. O custo total por mês foi de R\$ 13.370.305,1. A quimioterapia foi o principal componente e correspondeu a 67% dos custos totais, seguidos de manutenção (19%), radioterapia (7%), exames (5%) e hospitalização (2%).

O custo mediano por paciente foi estimado em R\$ 78.518,3 (ou US\$ 24.371,7) por mês. Esse custo foi maior na primeira linha (R\$ 32.278,7), na sexta linha (R\$ 24.662,1) e no tratamento de segunda linha (R\$ 18.230,7) (Tabela 7). A quimioterapia foi o componente de custo mais alto em todas as linhas de tratamento, seguida pela manutenção na primeira, segunda, quarta e quinta linha, e radioterapia na terceira e na sétima linha (Figura 4). Todos os custos detalhados por linha de tratamento estão descritos no Anexo 3.

Discussão

Este artigo descreve os padrões de tratamento baseado em dados do mundo real, o uso de recursos e o custo do CPNPCa em instituições privadas no Brasil. Vários regimes quimioterápicos diferentes foram utilizados na prática clínica, incluindo tratamentos recentemente aprovados. Este estudo corrobora com estudos anteriormente publicados com objetivos semelhantes no Brasil e em outros países (de Castro *et al.*, 2017; Piedade *et al.*, 2014; Tanaka *et al.*, 2016; Davis *et al.*, 2015; Sacher *et al.*, 2015; Solem *et al.*, 2015a).

A população do estudo foi composta principalmente de homens com idade em torno de 62 anos, ex-fumantes ou fumantes atuais, com perfil semelhante ao dos Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015), estudos europeus e globais (Solem *et al.*, 2015a; de Castro *et al.*, 2017). Além disso, a amostra é semelhante às publicadas em estudos anteriores, que incluíam pacientes de instituições públicas (Martins & Pereira, 1999; Barros *et al.*, 2006), privadas (Araujo *et al.*, 2014; Younes *et al.*, 1992) e de ambos os serviços de saúde (de Castro *et al.*, 2017). Em relação à histologia, os achados divergem da literatura publicada até 2005 no Brasil (Martins & Pereira, 1999; Barros *et al.*, 2006; Younes *et al.*, 2004) e estão alinhados com os estudos publicados mais recentemente (Araujo *et al.*, 2014; de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015), com a histologia não escamosa sendo a mais prevalente na literatura do país.

A maioria dos pacientes (76,3%) foi testada para biomarcadores, percentual maior do que o observado nos Estados Unidos (Pan *et al.*, 2013), Austrália, Alemanha e Itália, semelhante ao observado na Espanha, Coreia e inferior ao relatado em Taiwan (de Castro *et al.*, 2017). Essa taxa também é maior que as taxas relatadas por outros estudos brasileiros sobre CPNPC (de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015). Essa diferença pode ser devida ao viés de seleção das instituições incluídas no estudo, já que todos são centros de oncologia de referência do sistema saúde privado do Brasil. Além disso, todos os testes de biomarcadores com dados descritos de financiamento/reembolso (44,5% dos pacientes testados) foram financiados pela indústria farmacêutica. Apenas em um caso foi identificado o pagamento pelo plano de saúde. As diferenças na taxa de pacientes testados podem ser mais significativas em instituições do sistema público de saúde, geralmente com financiamento escasso (Flores *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2017; Ades, 2017).

Entre os pacientes testados, 35,3% eram positivos para EGFR, dado similar ao percentual relatado em Bacchi *et al.*, que identificaram 30,4% de EGFR positivo entre todas as amostras testadas (Bacchi *et al.*, 2012). Por outro lado, a maioria dos estudos publicados sobre o *status* de mutação do EGFR reporta um percentual menor de pacientes positivos no Brasil, América Latina, Austrália, Estados Unidos e Europa (de Castro *et al.*, 2017; Pan *et al.*, 2013; de Marinis *et al.*, 2014; Gridelli *et al.*, 2014; Honma *et al.*, 2014; Carneiro *et al.*, 2014; de Melo *et al.*, 2015; Arrieta *et al.*, 2015), exceto Coreia do Sul e Taiwan (de Castro *et al.*, 2017). Em relação à mutação do KRAS, a taxa de pacientes positivos é maior em comparação com a literatura (Bacchi *et al.*, 2012; Carneiro *et al.*, 2014; de Melo *et al.*, 2015; Arrieta *et al.*, 2015), provavelmente devido ao número reduzido de pacientes testados neste estudo (n = 9). Em relação à translocação da ALK, 15,8% dos pacientes testados foram positivos, percentual mais alto em relação aos dados publicados na Europa e no Brasil (de Castro *et al.*, 2017; de

Tabela 6. Utilização de recursos durante o tratamento com CPNPCa

Recurso	Número de pacientes (%)	Mediana de eventos/paciente* (mínimo/máximo)
Procedimentos de suporte		
Stents	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Paracentese	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Suporte nutricional	20 (13,2)	1 (1 - 4)
Transfusão	21 (13,8)	1 (1 - 3)
Oxigenoterapia	11 (7,2)	1 (1 - 2)
Fisioterapia	12 (7,9)	1 (1 - 2)
Fonoaudiologia	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Psicoterapia	17 (11,2)	1 (1 - 2)
Outros	30 (19,7)	1 (1 - 9)
Exames		
Biópsia por aspiração com agulha fina	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Análise de expectoração	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Broncoscopia	2 (1,3)	1,5 (1 - 2)
Cálcio	76 (50,0)	4 (1 - 35)
Colesterol total e frações	40 (26,3)	2 (1 - 13)
Creatinina	133 (87,5)	7 (1 - 42)
DHL	70 (46,1)	5 (1 - 35)
Fósforo	22 (14,5)	1,5 (1 - 28)
Glicemia	82 (54,0)	4 (1 - 35)
Contagem total de sangue	139 (91,5)	11 (1 - 81)
Outros	121 (79,6)	23 (1 - 334)
PET-CT	78 (51,3)	2,5 (1 - 15)
PET-Scan	11 (7,2)	1 (1 - 6)
Potássio	86 (56,5)	4 (1 - 35)
Radiografia	29 (19,1)	1 (1 - 13)
Ressonância magnética	86 (56,6)	3 (1 - 26)
Sódio	85 (55,9)	4 (1 - 35)
T4 e/ou TSH	55 (36,2)	2 (1 - 28)
TGP (ALT) e/ou TGO (AST)	103 (67,8)	4 (1 - 35)
Tomografia	133 (87,5)	6 (1 - 31)
Toracoscopia	1 (0,7)	2 (2 - 2)
Ultrassom	24 (15,8)	1,5 (1 - 6)
Ureia	111 (73,0)	6 (1 - 35)
Urina I	40 (26,3)	1,5 (1 - 8)

Recurso	Número de pacientes (%)	Mediana de eventos/paciente* (mínimo/máximo)
Cirurgia		
Lobectomia	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Toracotomia	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Ressecção do tumor primário	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Metástase cerebral	11 (7,2)	1 (1 - 1)
Metástase hepática	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Drenagem torácica	2 (1,3)	1 (1 - 1)
Toracocentese	3 (2,0)	1 (1 - 1)
Pleurodese	1 (0,7)	1 (1 - 1)
Pleurodese – Videotoracoscopia	5 (3,3)	1 (1 - 1)
Pleurocentese/toracocentese	7 (4,6)	1 (1 - 1)
Outros	32 (21,1)	1 (1 - 1)
Cuidado ambulatorial		
Cirurgião torácico	9 (5,9)	1 (1 - 4)
Outro especialista	46 (30,3)	2 (1 - 12)
Nutricionista	86 (56,6)	2 (1 - 33)
Oncologista clínico	142 (93,4)	17 (2 - 88)
Pneumologista	8 (5,3)	1 (1 - 3)
Radiologista	2 (1,3)	1 (1 - 1)
Radioterapeuta	43 (28,3)	2 (1 - 13)
Outros	46 (30,3)	2 (1 - 69)
Cuidado de emergência		
Visitas ao atendimento de emergência	38	1 (1 - 3)
Internação		
Total	74	8 (1 - 58)
Enfermaria	2	11 (10 - 12)
Apartamento	38	8 (2 - 58)
UTI	7	15 (2 - 54)
Semi-UTI	4	10 (8 - 40)
Outros	26	6,5 (1 - 30)

* Número mediano de eventos por paciente que usou o recurso.

** Número de pacientes que fizeram pelo menos uma consulta à emergência.

DHL: desidrogenase láctica; PET-CT: *positron emission tomography-computed tomography*; TSH: *thyroid-stimulating hormone*; TGP (ALT): alanina transaminase; TGO (AST): *glutamic oxaloacetic transaminase*; LOS: *length of stay*; UTI: Unidade de Tratamento Intensivo.

Tabela 7. Custo total do paciente com CPNPC avançado por mês de tratamento

Linha de tratamento	Custo por paciente/Mês (R\$)			Custo de coorte por mês (R\$)
	Mediana	Mínimo	Máximo	
1	R\$ 32.278,70	R\$ 324,10	R\$ 224.385,90	R\$ 6.014.919,60
2	R\$ 18.230,70	R\$ 44,30	R\$ 106.619,90	R\$ 3.438.245,60
3	R\$ 14.912,20	R\$ 79,30	R\$ 129.901,70	R\$ 2.020.352,90
4	R\$ 13.161,40	R\$ 148,20	R\$ 83.952,20	R\$ 850.475,40
5	R\$ 16.102,40	R\$ 1.000,40	R\$ 132.510,90	R\$ 645.771,90
6	R\$ 24.622,10	R\$ 13,90	R\$ 88.169,60	R\$ 351.313,00
7	R\$ 7.749,00	R\$ 4.981,00	R\$ 16.156,00	R\$ 45.746,20
8	R\$ 3.480,50	R\$ 3.480,50	R\$ 3.480,50	R\$ 3.480,50

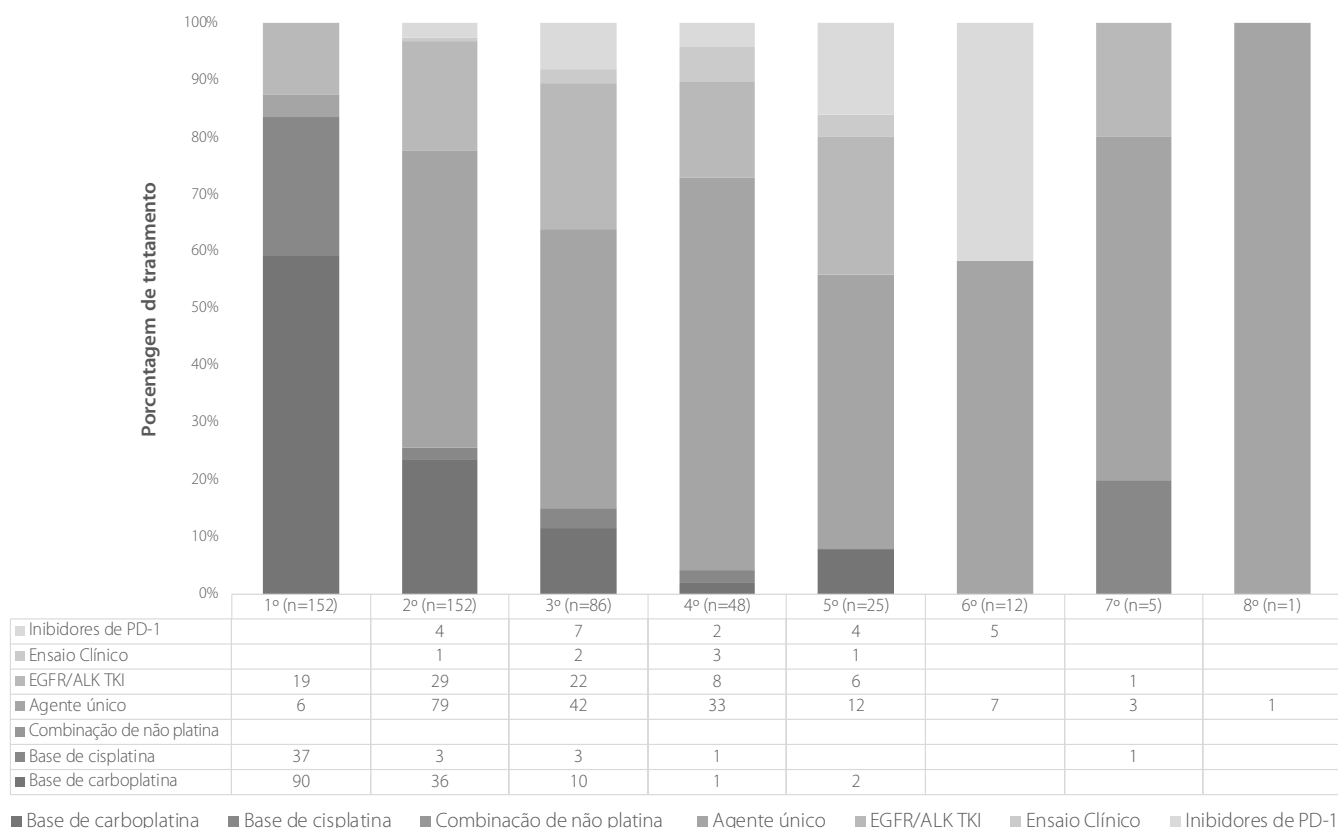


Figura 4. Percentual de gastos por categoria de custo por linha de tratamento.

Melo *et al.*, 2015), mas menor que na Coreia do Sul e em Taiwan (de Castro *et al.*, 2017).

Os regimes baseados em platina foram a prática clínica mais comum como terapia de primeira linha (83,6%), conforme recomendado pelas diretrizes nacionais e internacionais (NCCN, 2017; de Sa *et al.*, 2016) e também foram o tratamento predominante nos estudos de dados do mundo real publicados na Ásia-Pacífico, América do Norte e Europa (de Castro *et al.*, 2017; Davis *et al.*, 2015; Sacher *et al.*, 2015; Solem *et al.*,

2015a; Davies *et al.*, 2017). No tratamento de segunda linha, a estratégia de agente único (52,0%) foi a mais comum, seguida pelos regimes contendo platina (23,7%) e inibidores da tirosina quinase (TKi) (19,1%), também de acordo com as recomendações das diretrizes (NCCN, 2017; de Sa *et al.*, 2016). As estratégias de agente único e TKi na segunda linha também corroboram dados de outros estudos de dados do mundo real na Europa (de Castro *et al.*, 2017; de Marinis *et al.*, 2014; Gridelli *et al.*, 2014; Bischoff *et al.*, 2010; Moro-Sibilot *et al.*, 2010;

Vergnenegre *et al.*, 2012; Carpentier *et al.*, 2015; Zietemann *et al.*, 2011; Zietemann *et al.*, 2010; Reinmuth *et al.*, 2013; Gridelli *et al.*, 2011), Canadá (Sacher *et al.*, 2015), Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015; Pan *et al.*, 2013), Brasil (Younes *et al.*, 1992; de Castro *et al.*, 2017; Lopes *et al.*, 2015) e Ásia-Pacífico (de Castro *et al.*, 2017). Apenas no Japão, a estratégia de segunda linha predominante no cenário do mundo real é a terapia-alvo, seguida por um agente único (Asahina *et al.*, 2012).

Mais da metade dos pacientes da segunda linha passaram pela terceira linha de tratamento (56,6%). Os agentes únicos (48,8%) e TKi (25,6%) foram os mais utilizados nesta linha de tratamento, à semelhança do observado na Europa (de Marinis *et al.*, 2014; Gridelli *et al.*, 2014; Carpentier *et al.*, 2015; Zietemann *et al.*, 2011; Zietemann *et al.*, 2010; Reinmuth *et al.*, 2013; Gridelli *et al.*, 2011), Austrália, Taiwan, Coreia do Sul, Brasil (de Castro *et al.*, 2017), Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015) e Japão (Asahina *et al.*, 2012).

A mediana da SG deste estudo foi maior do que a dos dados publicados anteriormente na Alemanha (Reinmuth *et al.*, 2013), Canadá (Sacher *et al.*, 2015), Estados Unidos (Davis *et al.*, 2015), Espanha (Corral *et al.*, 2015) e Brasil (Araujo *et al.*, 2014; Martins & Pereira, 1999; Younes *et al.*, 1992; Knust *et al.*, 2017). Um estudo publicado recentemente com o CPNPCa na Alemanha, Itália, Espanha, Austrália, Coreia do Sul, Taiwan e Brasil – em ambientes públicos e privados – teve mediana de SG do início da primeira linha variando de 9,3 meses no Brasil a 25,5 meses em Taiwan (de Castro *et al.*, 2017). As divergências entre os dados de SG no Brasil podem estar relacionadas ao ano de diagnóstico/tratamento do paciente (Martins & Pereira, 1999; Younes *et al.*, 2004), às diferenças entre a disponibilidade de tratamento (Araujo *et al.*, 2014; Knust *et al.*, 2017; Kaliks *et al.*, 2017) e ao alto número de pacientes com mutação de EGFR – um fator de bom prognóstico (Zhao *et al.*, 2017). Essas divergências também foram relatadas anteriormente em outros países (van der Linden *et al.*, 2016). Além disso, os locais de pesquisa incluídos neste estudo são considerados locais de tratamento de excelência no país.

O manejo dos EAs representou grande parte do tratamento, associado ao aumento do uso de medicações concomitantes e procedimentos de suporte (Chouaid *et al.*, 2017). Além disso, consultas ambulatoriais, visitas ao pronto-socorro e hospitalizações também eram comuns. A radioterapia foi uma prática comum (60%) para o manejo do CPNPCa no Brasil e muitas vezes foi administrada como tratamento de controle da dor e como parte de um regime de quimiorradioterapia. Por outro lado, um estudo de dados do mundo real de uma instituição privada brasileira descobriu que cerca de 50% dos pacientes receberam radioterapia em algum ponto do tratamento com CPNPC (Araujo *et al.*, 2014), enquanto na Europa estudos descrevem 12% a 53,8% de pacientes sob radioterapia, dependendo da linha de tratamento (Solem *et al.*, 2015a; Migliorino *et al.*, 2017).

O uso de recursos para o diagnóstico foi semelhante ao descrito em outros estudos, com quase todos os pacientes sendo submetidos a exames de imagem no diagnóstico, dos quais a TC, a RM e a PET foram os métodos mais utilizados; broncoscopia foi a estratégia de amostragem mais comumente utilizada (Gildea *et al.*, 2017; Solem *et al.*, 2015b). Neste estudo, mais de 90% dos pacientes passaram por visitas de atendimento ambulatorial durante o tratamento com CPNPCa, uma porcentagem maior em comparação com estudos do mundo real da Europa (Migliorino *et al.*, 2017) e dos Estados Unidos (Gildea *et al.*, 2017). Além disso, 25% dos pacientes foram hospitalizados pelo menos uma vez durante o tratamento com CPNPC, uma taxa maior em comparação com dados da Europa, Estados Unidos e Brasil, com taxas de 0-15,7%, 1-2% e 13,5%, respectivamente (Ferreira *et al.*, 2015; Migliorino *et al.*, 2017; Gildea *et al.*, 2017), também com mediana do tempo de permanência dentro do intervalo daqueles relatados para os estudos na Europa (6-18 dias ou 9,3-12,8 dias), e no Brasil (9,6 dias) (Ferreira *et al.*, 2015; Migliorino *et al.*, 2017; Solem *et al.*, 2015b).

Os custos referentes ao tratamento com CPNPCa foram de R\$ 78.518,3 (ou US\$ 24.371,7) por paciente/mês, com a maioria dos custos relacionados à quimioterapia, conforme publicado anteriormente em outros estudos (Honma *et al.*, 2014; Corral *et al.*, 2015; Knust *et al.*, 2017; Migliorino *et al.*, 2017; Solem *et al.*, 2015b). O custo total do paciente por mês neste estudo foi maior do que os relatados na Europa, Estados Unidos, Holanda, Espanha e outros estudos brasileiros (Tanaka *et al.*, 2016; Corral *et al.*, 2015; van der Linden *et al.*, 2016; Solem *et al.*, 2015b; McGuire *et al.*, 2015). Algumas diferenças de custo podem ser devidas a diferenças inerentes à metodologia escolhida (Nunes *et al.*, 2017) e a suposições e condução dos estudos (Ó Céilleachair *et al.*, 2013). Especificamente no Brasil, os estudos são do sistema público de saúde (Knust *et al.*, 2017) ou têm informações limitadas sobre o atendimento ao paciente, além do tratamento (Tanaka *et al.*, 2016; Ferreira *et al.*, 2015).

Este estudo tem algumas limitações. Uma limitação importante dos estudos retrospectivos é que os dados geralmente são incompletos e, nesse caso, podem afetar diretamente a análise de custos. Além disso, os padrões de tratamento representam apenas as práticas dos médicos que concordaram em participar do estudo e podem variar entre os médicos que não participaram. Este estudo também tem a limitação de um viés de seleção em relação aos pacientes que foram submetidos a pelo menos duas linhas de tratamento. Na análise de custos, as despesas foram padronizadas para custos do ano de 2017.

Os custos foram estimados de acordo com os preços publicados, os quais estão sujeitos a incertezas e variações. Além disso, este estudo representa apenas instituições privadas selecionadas. Custos de hospitalização divergiram en-

tre diferentes instituições, o que pode ser devido à ausência de publicações que estimam esses valores. Por esse motivo, consideramos a abordagem de microcusteio, na qual dados incompletos em radioterapia e hospitalizações foram tratados, conforme descrito na seção de metodologia.

Os dados deste estudo indicam que existem variações no tratamento da CPNPCa no Brasil, com a utilização de novas tecnologias nos locais selecionados. Essas variações podem ter sido impactadas pelo número diferente de pacientes incluídos por local (devido à inclusão competitiva) e pelo número de diferentes regiões do país incluídas neste estudo, uma vez que a cobertura pelo sistema de saúde privado varia (ANS, 2017). A sobrevida de CPNPC foi maior que a esperada quando comparada a de outros estudos. A interpretação ou extrapolações baseadas nos resultados de SG devem ser realizadas com cuidado, devido à amostra reduzida. Muitos pacientes foram excluídos por ausência de dados, o que poderia influenciar o resultado final.

EA e uso de recursos representaram um custo significativo durante todas as linhas de tratamento, e o custo do manejo de CPNPCa foi significativamente alto. Esses resultados sugerem que a elaboração de estratégias de políticas de saúde será crucial para otimizar o tratamento de CPNPC no Brasil.

Agradecimentos

Algumas descobertas deste artigo foram apresentadas no 20º Congresso Europeu ISPOR de 2017. Este estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb. Os autores agradecem o apoio de Ana Paula Caixeta, Eimy Minowa, Luiz Fernando Andrade Feijó, Renata Eiras Martins, Estela Federal e Mayara Piani e de todos os funcionários dos locais envolvidos no estudo. Os autores agradecem a Evanius Garcia Wiermann e Celio Kussomoto pela coleta de dados, a Medscale pelo apoio ao sistema eletrônico de CRF e gestão de dados e a Evidências-Kantar Health pelo levantamento dos dados, apoio estatístico e desenvolvimento de estudos.

Referências bibliográficas

Ades F. Access to oncology drugs in Brazil: juggling innovation and sustainability in developing countries. *Med Access @ Point Care*. 2017;1(1):e10-5.

Agência Nacional de Saúde (ANS). Dados Gerais do Setor de Planos de Saúde no Brasil. 2017 [cited 2017 07/11/2017]. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.

Araujo LH, Baldotto CS, Zukin M, Vieira FM, Victorino AP, Rocha VR, et al. Survival and prognostic factors in patients with non-small cell lung cancer treated in private health care. *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(4):1001-14.

Arrieta O, Cardona AF, Martin C, Mas-Lopez L, Corrales-Rodriguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in NonSmall-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol*. 2015;10(5):838-43.

Asahina H, Sekine I, Horinouchi H, Nokihara H, Yamamoto N, Kubota K, et al. Retrospective analysis of third-line and fourth-line chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(1):39-43.

Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. In: Brasileira AM, editor. Brasil; 2008.

Bacchi CE, Ciol H, Queiroga EM, Benine LC, Silva LH, Ojopi EB. Epidermal growth factor receptor and KRAS mutations in Brazilian lung cancer patients. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):419-24.

Barros JA, Valladares G, Faria AR, Fugita EM, Ruiz AP, Vianna AG, et al. Early diagnosis of lung cancer: the great challenge. Epidemiological variables, clinical variables, staging and treatment. *J Bras Pneumol*. 2006;32(3):221-7.

Bischoff HG, van den Borne B, Pimentel FL, Arellano J, Langer F, Leschinger MI, et al. Observation of the treatment and outcomes of patients receiving chemotherapy for advanced NSCLC in Europe (ACTION study). *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1461-70.

Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J*. 2001;18(6):1059-68.

Brasil BCd. Taxa de câmbio. 2017. Disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/taxas/port/ptaxnpsq.asp?id=txcotacao>.

Brasíndice. Tabela Brasíndice. In: Brasíndice, editor. Número 870. Disponível em: <http://www.brasindice.com.br/2017>.

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de Preços de Medicamentos. 2017 05/2017.

Carneiro JG, Couto PG, Bastos-Rodrigues L, Bicalho MA, Vidigal PV, Vilhena A, et al. Spectrum of somatic EGFR, KRAS, BRAF, PTEN mutations and TTF-1 expression in Brazilian lung cancer patients. *Genet Res (Camb)*. 2014;96:e002.

Carpentier O, Selvaggi L, Jegu J, Purohit A, Prim N, Velten M, et al. Modern Treatments in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Temporal Trends and Effect on Survival. A French Population-Based Study. *Clin Lung Cancer*. 2015;16(6):496-506.

Chouaid C, Loirat D, Clay E, Millier A, Godard C, Fannan A, et al. Cost analysis of adverse events associated with non-small cell lung cancer management in France. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:443-9.

Conselho Regional de Fisioterapia e Terapia Ocupacional da 10ª Região. Referencial Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos - Valores Atualizados para 2017. In: Região CRdFeToD, editor. 2017.

Corral J, Espinas JA, Cots F, Pareja L, Sola J, Font R, et al. Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain). *BMC Health Serv Res*. 2015 Feb 21;15:70.

Davies J, Patel M, Gridelli C, de Marinis F, Waterkamp D, McCusker ME. Real-world treatment patterns for patients receiving second-line and third-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review of recently published studies. *PLoS One*. 2017;12(4):e0175679.

Davis KL, Goyal RK, Able SL, Brown J, Li L, Kaye JA. Real-world treatment patterns and costs in a US Medicare population with metastatic squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;87(2):176-85.

de Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIVOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Nov;26(6).

- de Marinis F, Ardizzoni A, Fontanini G, Grossi F, Cappuzzo F, Novello S, et al. Management of Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer after second-line treatment: results of the longitudinal phase of the LIFE observational study. *Clin Lung Cancer*. 2014 Set;15(5):338-45 e1.
- de Melo AC, Karen de Sa V, Sternberg C, Olivieri ER, Werneck da Cunha I, Fabro AT, et al. Mutational Profile and New IASLC/ATS/ERS Classification Provide Additional Prognostic Information about Lung Adenocarcinoma: A Study of 125 Patients from Brazil. *Oncology*. 2015;89(3):175-86.
- de Sa VK, Coelho JC, Capelozzi VL, de Azevedo SJ. Lung cancer in Brazil: epidemiology and treatment challenges. *Lung Cancer (Auckl)*. 2016;7:141-8.
- Ferreira CN, Santana CF, Paloni Ed, Campi Fd, Rufino CS. Lung Cancer Economic Burden From a Private Healthcare System Perspective In Brazil. *Value in Health*. 2015;18(3):A195.
- Flores NM, Minowa E, Lee LK, Vietri J, Pomerantz D. Access Inequalities between Private and Public Insurance Among Cancer Patients: Results of a National Survey in Brazil. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A824.
- García-Subirats I, Vargas I, Mogollón-Pérez AS, De Paepe P, da Silva MRF, Unger JP, et al. Inequities in access to health care in different health systems: a study in municipalities of central Colombia and north-eastern Brazil. *Int J Equity Health*. 2014;13(1):10.
- Gildea TR, DaCosta Byfield S, Hogarth DK, Wilson DS, Quinn CC. A retrospective analysis of delays in the diagnosis of lung cancer and associated costs. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2017;9:261-9.
- Goozner M. A tale of two countries: lung cancer care in Brazil and China. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Nov 07;104(21):1621-3.
- Gridelli C, Ardizzoni A, Barni S, Crino L, Caprioli A, Piazza E, et al. Medical treatment choices for patients affected by advanced NSCLC in routine clinical practice: results from the Italian observational "SUN" (Survey on the Lung cancer management) study. *Lung Cancer*. 2011 Dez;74(3):462-8.
- Gridelli C, de Marinis F, Ardizzoni A, Novello S, Fontanini G, Cappuzzo F, et al. Advanced non-small cell lung cancer management in patients progressing after first-line treatment: results of the cross-sectional phase of the Italian LIFE observational study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Out;140(10):1783-93.
- Honma HN, Perroud MW Jr, Leme MS, Barbeiro AS, Saad BA, Morcillo AM, et al. EGFR activating mutations and their association with response to platinum-doublet chemotherapy in Brazilian non-small cell lung cancer patients. *Target Oncol*. 2014 Dez;9(4):389-94.
- Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. *Clin Mol Hepatol*. 2014 Dez;20(4):327-37.
- Kaliks R, Matos T, Silva V, Barros L. Diferenças no tratamento sistêmico do câncer no Brasil: meu SUS é diferente do teu SUS. *Braz J Oncol*. 2017;13(44):1-11.
- Knust RE, Portela MC, Pereira CCA, Fortes GB. Estimated costs of advanced lung cancer care in a public reference hospital. *Rev Saude Publica*. 2017 Ago 17;51:53.
- Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):653-71.
- Lopes G, Piedade A, Goes L, Alves M, Balu S. Diagnoses And Treatment Patterns For Non-Small Cell Lung Cancer (Nslc) Within The Private Health System In Brazil. *Value Health*. 2015;18(7):A825.
- Martins SJ, Pereira JR. Clinical factors and prognosis in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol*. 1999;22(5):453-7.
- McGuire A, Martin M, Lenz C, Sollano JA. Treatment cost of non-small cell lung cancer in three European countries: comparisons across France, Germany, and England using administrative databases. *J Med Econ*. 2015;18(7):525-32.
- Migliorino MR, Santo A, Romano G, Cortinovis D, Galetta D, Alabiso O, et al. Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): the LIFE study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2017;143(5):783-91.
- Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2016. In: Saúde Md, editor. Ministério da Saúde; 2016.
- Moro-Sibilot D, Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, et al. Second-line therapy for NSCLC in clinical practice: baseline results of the European SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(11):2661-72.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Non-Small Cell Lung Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2017.
- Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(18 suppl.):7082.
- Nunes SEA, Minamisava R, Vieira M, Itria A, Pessoa VPJ, Andrade A, et al. Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children: comparative analysis considering different costing methods. *Einstein (São Paulo)*. 2017;15(2):212-9.
- Ó Céilleachair AJ, Hanly P, Skally M, O'Neill C, Fitzpatrick P, Kapur K, et al. Cost comparisons and methodological heterogeneity in cost-of-illness studies: the example of colorectal cancer. *Med Care*. 2013;51(4):339-50.
- Organização Mundial da Saúde (OMS) – 1993. International Network for Rational Use of Drugs, Organization WH. How to Investigate Drug Use in Health Facilities: Selected Drug Use Indicators. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2289e/>.
- Pan IW, Mallick R, Dhanda R, Nadler E. Treatment patterns and outcomes in patients with non-squamous advanced non-small cell lung cancer receiving second-line treatment in a community-based oncology network. *Lung Cancer*. 2013;82(3):469-76.
- Piedade A, Goes L, Castro AP, Alves AF, Minowa E. The Burden of Non-Small Cells Lung Cancer (NSCLC) in First Line (1L) Treatment: Patterns of Care and Cost of Illness. *Value Health*. 2014;17(7):A626-7.
- Reinmuth N, Payer N, Muley T, Hoffmann H, Herth FJ, Villalobos M, et al. Treatment and outcome of patients with metastatic NSCLC: a retrospective institution analysis of 493 patients. *Respir Res*. 2013 Dez 18;14:139.
- Sacher AG, Le LW, Lau A, Earle CC, Leigh NB. Real-world chemotherapy treatment patterns in metastatic non-small cell lung cancer: Are patients undertreated? *Cancer*. 2015 Ago 01;121(15):2562-9.
- Sher T, Dy GK, Adjei AA. Small Cell Lung Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2008;83(3):355-67.
- Silva GAE, Souza-Junior PRB, Damacena GN, Szwarcwald CL. Early detection of breast cancer in Brazil: data from the National Health Survey, 2013. *Rev Saude Publica*. 2017;51(suppl 1):14s.
- Simpro. Revista Simpro Hospitalar. Junho/Julho 2017, Ano 19, nº 110. 2017.
- Sindicato dos Hospitais CeLdEdSP. SINDHOSPE Referencial de Preços. In: Sindicato dos Hospitais CeLdEdSP, editor. 2016.
- Solem C, Penrod J, Lees M, Daumont MM, Macahilig C, Baeten S, et al. 3115 Real-world treatment patterns among patients with advanced non-small cell lung cancer in Europe: Evidence from a retrospective chart review in France, Germany, Italy and Spain. *Eur J Cancer*. 2015a;51(suppl. 3):S641.
- Solem CT, Penrod JR, Lees M, Manley Daumont M, Macahilig CP, Baeten S, et al. Resource Utilization Among Advanced Squamous and non-Squamous non-Small Cell Lung Cancer Patients Receiving Second-Line Treatment in France, Germany, Italy, and Spain: Results of A Retrospective Medical Chart Review. *Value Health*. 2015b;18(7):A450.

- Stephens J, Handke B, Doshi J. International survey of methods used in health technology assessment (HTA): does practice meet the principles proposed for good research? *Comparative Effectiveness Research*. 2012;2:29-44.
- Tanaka S, Chadid T, Bernardino G. Costs and treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer in the private health system. *JBES*. 2016;2(8):149-54.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. *Global Cancer Statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*. 2015;65(2):87-108.
- van der Linden N, Bongers ML, Coupe VM, Smit EF, Groen HJ, Welling A, et al. Costs of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Lung Cancer*. 2016;91:79-88.
- Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, Kraaij K, et al. Second-line therapy for non-small cell lung cancer in clinical practice: final results and treatment pathways from the SELECTION observational study. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(8):1253-62.
- Younes RN, Deutsch F, Badra C, Gross J, Haddad F, Deheinzelin D. Nonsmall cell lung cancer: evaluation of 737 consecutive patients in a single institution. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo*. 2004;59(3):119-27.
- Younes RN, Pereira JR, Fares AL, Gross JL. Chemotherapy beyond first-line in stage IV metastatic non-small cell lung cancer. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2011;57(6):686-91.
- Zhao D, Chen X, Qin N, Su D, Zhou L, Zhang Q, et al. The prognostic role of EGFR-TKIs for patients with advanced non-small cell lung cancer. *Scientific Reports*. 2017 01/12/online;7:40374.
- Zietemann V, Duell T. Every-day clinical practice in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2010;68(2):273-7.
- Zietemann V, Duell T. Prevalence and effectiveness of first-, second-, and third-line systemic therapy in a cohort of unselected patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2011;73(1):70-7.

Anexo 1. Descrição dos esquemas utilizados no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células e custo total por paciente/mês, de acordo com a linha de tratamento

Regime de quimioterapia	Primeira linha (n = 152)		Segunda linha (n = 152)		Terceira linha (n = 86)	
	Frequência n (%)	Mediana dos custos (min-max) (R\$)	Frequência n (%)	Mediana dos custos (min-max)	Frequência n (%)	Mediana dos custos (min-max)
Afatinibe	-		4 (2,6)	5.553,49 (4.026-20.307,61)	2 (2,3)	5.196,38 (4.823,73-5.569,03)
Afatinibe + Cetuximabe	-		-		0	
Bevacizumabe + Carboplatina + Pemetrexede	4 (2,6)	78.357,54 (48.476,97-81.102,98)	1 (0,7)	32.885,91	0	
Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel	32 (21,1)	62.288,57 (11.409,44-224.385,88)	7 (4,6)	43.863,6 (19.132,96-74.361,47)	0	
Bevacizumabe + Cisplatina + Pemetrexede	1 (0,7)	172.127,64	-		-	
Carboplatina + Docetaxel	-		-		-	
Carboplatina + Gencitabina	4 (2,6)	6.432,03 (4.229,71-19.913,90)	3 (2)	5.142,9 (3.714,96-60.243,73)	-	
Carboplatina + Paclitaxel	19 (12,5)	15.720,28 (1.035,3-88.486,49)	4 (2,6)	16.664,54 (11.547,81-51.972,11)	2 (2,3)	9.237,86 (8.362,09-10.113,63)
Carboplatina + Pemetrexede	31 (20,4)	40.401,15 (9.382,94-105.156,84)	20 (13,2)	38.930,59 (11.993,2-99.514,97)	8 (9,3)	31.786,46 (79,33-47.058,93)
Carboplatina + Vinorelbina	-		1 (0,7)	5.560,56	-	
Cisplatina	1 (0,7)	13.349,06	2 (1,3)	24.841,62 (15.752,81-33.930,42)	-	
Cisplatina + Etoposide	4 (2,6)	15.229,39 (2.629,12-27.609,03)	-		-	
Cisplatina + Gencitabina	4 (2,6)	17.130,82 (6.560,26-195.555,9)	-		1 (1,2)	6.639,55

Cisplatina + Paclitaxel	1 (0,7)	8.212,13	-		1 (1,2)	15.717,49
Cisplatina + Pemetrexede	26 (17,1)	37.535,24 (722,6-99.064,23)	3 (2)	26.446,19 (23.608,94-29.349,33)	1 (1,2)	25.651,77
Citarabina + Metotrexato	-		1 (0,7)	12.018,34	-	
Ensaio clínico	-		1 (0,7)	1.156,55	2 (2,3)	3.345,71 (2.351,5-4.339,91)
Crizotinibe	-		3 (2)	16.756,29 (16.237,08-28.689)	3 (3,5)	44.500,98 (7.877,18-72.106,2)
Docetaxel	-		36 (23,7)	17.244,52 (337,5-62.358,09)	18 (20,9)	17.504,5 (2.329,97-94.662,02)
Docetaxel + Everolimo	-		-		1 (1,2)	18.372,53
Erlotinibe + Carboplatina + Pemetrexede	-		1 (0,7)	26.236,6	-	
Erlotinibe	17 (11,2)	8.081,36 (324,12-14.508,17)	16 (10,5)	6.981,48 (44,29-27.511,39)	14 (16,3)	8.511,71 (2.243,56-7.7424,39)
Gefitinibe	2 (1,3)	8.666,57 (4.519-12.814,14)	5 (3,3)	4.680,61 (4.261,08-6.554)	3 (3,5)	4.890,52 (4.858,1-5.681,16)
Gencitabina	1 (0,7)	6.878,96	10 (6,6)	7.033,9 (5.634,21-52.564,04)	11 (12,8)	9.293,56 (6.192,4-64.895)
Gencitabina + Vinorelbina	-		-		1 (1,2)	10.107,86
Irinotecan + Cisplatina	-		-		-	
Nivolumabe	-		4 (2,6)	54.750,37 (43.939,38-66.234,91)	7 (8,1)	5.9831,77 (37.790,67-129.901,67)
Paclitaxel	-		4 (2,6)	15.152,01 (7.986,44-22.965,94)	-	
Pembrolizumabe	-		-		-	
Pemetrexede	4 (2,6)	30.069,03 (12.552,78-41.480,9)	25 (16,4)	23.024,5 (10.498,75-106.619,87)	5 (5,8)	24.349,58 (17.786,71-30.208,18)
Trametinibe + Pemetrexede	-		-		-	
Vinorelbina	-		1 (0,7)	42.376,38	6 (7)	6.982,06 (4.356,34-83.687,38)
Vinorelbina + Cisplatina + Cetuximabe	1 (0,7)	15.893,78	-		-	

* Nos pacientes do Ensaio Clínico, o medicamento do tratamento foi mantido excluído e o valor do tratamento não foi considerado nos custos totais.

Anexo 2. Medicação concomitante classificada pelo ATC de acordo com a linha de tratamento

Medicamento concomitante de acordo com a classificação ATC	Linha de tratamento	Total (% de medicamentos na linha de tratamento)			
Desconhecido	1º	35 (3,4%)	Preparações de tosse e resfriado	15 (1,5%)	
Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		31 (3%)	Diuréticos	11 (1,1%)	
Todos os outros produtos terapêuticos		1 (0,1%)	Medicamentos para doenças gástricas	81 (7,9%)	
Agentes anabólicos para uso sistêmico		3 (0,3%)	Medicamentos para constipação	29 (2,8%)	
Analgésicos		72 (7%)	Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais	32 (3,1%)	
Anestético		2 (0,2%)	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas	17 (1,7%)	
Preparações antiacne		2 (0,2%)	Medicamentos para tratamento das doenças ósseas	36 (3,5%)	
Preparações antianêmicas		89 (8,7%)	Medicamentos usados em diabetes	28 (2,7%)	
Antibacterianos para uso sistêmico		47 (4,6%)	Imunoestimulantes	7 (0,7%)	
Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico		4 (0,4%)	Antilipêmicos	26 (2,5%)	
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais		10 (1%)	Suplementos minerais	4 (0,4%)	
Antieméticos		110 (10,7%)	Relaxantes musculares	4 (0,4%)	
Anticonvulsivantes		23 (2,2%)	Preparações nasais	2 (0,2%)	
Antifúngicos para uso dermatológico		1 (0,1%)	Oftalmológicos	3 (0,3%)	
Preparações antigota		2 (0,2%)	Outros produtos de transporte e metabolismo alimentares no ATC	1 (0,1%)	
Anti-histamínicos para uso sistêmico		34 (3,3%)	Outras preparações dermatológicas no ATC	1 (0,1%)	
Anti-hipertensivos		3 (0,3%)	Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC	4 (0,4%)	
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		18 (1,8%)	Psicoanalépticos	21 (2%)	
Antimicóticos para uso sistêmico		3 (0,3%)	Psicolépticas	18 (1,8%)	
Agentes antineoplásicos		1 (0,1%)	Preparações estomatológicas	1 (0,1%)	
Antiprotozoários		1 (0,1%)	Drogas de terapia tireoide	8 (0,8%)	
Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		12 (1,2%)	Urológicos	4 (0,4%)	
Agentes antitrombóticos		23 (2,2%)	Vasoprotetivos	3 (0,3%)	
Antivirais para uso sistêmico		1 (0,1%)	Vitaminas	3 (0,3%)	
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		14 (1,4%)	Desconhecido	2º	39 (5%)
Substitutos de sangue e soluções de infusão		1 (0,1%)	Agentes que agem no sistema renina-angiotensina		14 (1,8%)
Bloqueadores dos canais de cálcio		8 (0,8%)	Analgésicos		58 (7,5%)
Drogas de terapia cardíaca		4 (0,4%)	Anestético		1 (0,1%)
Corticosteroides para uso sistêmico		111 (10,8%)	Preparações antianêmicas		83 (10,7%)
Corticosteroides, preparações dermatológicas		2 (0,2%)	Antibacterianos para uso sistêmico		39 (5%)
			Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico		4 (0,5%)
			Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais		9 (1,2%)
			Antieméticos		64 (8,2%)
			Anticonvulsivantes		20 (2,6%)

Antifúngicos para uso dermatológico	2º	1 (0,1%)	Psicolépticas	2º	16 (2,1%)	
Anti-histamínicos para uso sistêmico		26 (3,3%)	Hormônios sexuais e moduladores do sistema genital		3 (0,4%)	
Anti-hipertensivos		2 (0,3%)	Drogas de terapia tireoide		3 (0,4%)	
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		11 (1,4%)	Urológicos		3 (0,4%)	
Antimicóticos para uso sistêmico		3 (0,4%)	Vasoprotetivos		6 (0,8%)	
Antiprotozoários		2 (0,3%)	Vitaminas		4 (0,5%)	
Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		18 (2,3%)	Desconhecido		3º	22 (5,4%)
Antissépticos e desinfetantes		1 (0,1%)	Agentes que agem no sistema renina-angiotensina			8 (2%)
Agentes antitrombóticos		24 (3,1%)	Todos os outros produtos terapêuticos			1 (0,2%)
Antivirais para uso sistêmico		1 (0,1%)	Analgésicos			36 (8,8%)
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		5 (0,6%)	Anestésico	1 (0,2%)		
Substitutos de sangue e soluções de infusão		1 (0,1%)	Preparações antiacne	1 (0,2%)		
Bloqueadores dos canais de cálcio		4 (0,5%)	Preparações antianêmicas	24 (5,9%)		
Drogas de terapia cardíaca		3 (0,4%)	Antibacterianos para uso sistêmico	32 (7,8%)		
Corticosteroides para uso sistêmico		91 (11,7%)	Antibióticos e quimioterapêuticos para uso dermatológico	1 (0,2%)		
Corticosteroides, preparações dermatológicas		3 (0,4%)	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais	4 (1%)		
Preparações para tosse e resfriado		7 (0,9%)	Antieméticos	21 (5,1%)		
Diuréticos		7 (0,9%)	Anticonvulsivantes	18 (4,4%)		
Medicamentos para doenças gástricas		54 (6,9%)	Antifúngicos para uso dermatológico	1 (0,2%)		
Medicamentos para constipação		24 (3,1%)	Anti-histamínicos para uso sistêmico	13 (3,2%)		
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		12 (1,5%)	Anti-hipertensivos	1 (0,2%)		
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		6 (0,8%)	Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	7 (1,7%)		
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		32 (4,1%)	Antimicóticos para uso sistêmico	3 (0,7%)		
Medicamentos usados em diabetes		15 (1,9%)	Antiprotozoários	1 (0,2%)		
Imunoestimulantes		5 (0,6%)	Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.	4 (1%)		
Antilipêmicos	9 (1,2%)	Agentes antitrombóticos	15 (3,7%)			
Suplementos minerais	5 (0,6%)	Antivirais para uso sistêmico	1 (0,2%)			
Relaxantes musculares	4 (0,5%)	Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos	2 (0,5%)			
Preparações nasais	1 (0,1%)	Bloqueadores dos canais de cálcio	2 (0,5%)			
Oftalmológicos	2 (0,3%)	Drogas de terapia cardíaca	3 (0,7%)			
Outros produtos de transporte e metabolismo alimentares no ATC	1 (0,1%)	Corticosteroides para uso sistêmico	41 (10%)			
Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC	6 (0,8%)	Corticosteroides, preparações dermatológicas	4 (1%)			
Psicoanalépticos	25 (3,2%)	Preparações para tosse e resfriado	12 (2,9%)			

Diuréticos	3º	6 (1,5%)	4º	Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos	4º	1 (0,6%)
Medicamentos para doenças gástricas		23 (5,6%)		Antimicrobianos		1 (0,6%)
Medicamentos para constipação		10 (2,4%)		Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		1 (0,6%)
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		10 (2,4%)		Agentes antitrombóticos		4 (2,4%)
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (0,2%)		Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		2 (1,2%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		16 (3,9%)		Substitutos de sangue e soluções de infusão		1 (0,6%)
Medicamentos usados em diabetes		6 (1,5%)		Drogas de terapia cardíaca		1 (0,6%)
Anti-infectivos ginecológicos e antissépticos		1 (0,2%)		Corticosteroides para uso sistêmico		21 (12,7%)
Imunoestimulantes		3 (0,7%)		Preparações para tosse e resfriado		3 (1,8%)
Antilipêmicos		5 (1,2%)		Diuréticos		5 (3%)
Suplementos minerais		2 (0,5%)		Medicamentos para doenças gástricas		6 (3,6%)
Relaxantes musculares		3 (0,7%)		Medicamentos para constipação		5 (3%)
Preparações nasais		1 (0,2%)		Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		6 (3,6%)
Oftalmológicos		1 (0,2%)		Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (0,6%)
Outras preparações dermatológicas no ATC		1 (0,2%)		Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		10 (6,1%)
Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		2 (0,5%)		Medicamentos usados em diabetes		3 (1,8%)
Psicoalépticos		14 (3,4%)		Antilipêmicos		2 (1,2%)
Psicolépticas		10 (2,4%)		Suplementos minerais		1 (0,6%)
Preparações para garganta		1 (0,2%)		Oftalmológicos		2 (1,2%)
Drogas de terapia tireoide		3 (0,7%)		Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		1 (0,6%)
Produtos tópicos para dor de articulação óssea e muscular		1 (0,2%)		Psicoalépticos		6 (3,6%)
Urológicos		2 (0,5%)		Psicolépticas		4 (2,4%)
Vasoprotetivos		2 (0,5%)		Preparações estomatológicas		1 (0,6%)
Vitaminas		6 (1,5%)		Produtos tópicos para dor de articulação óssea e muscular		1 (0,6%)
Desconhecido		4º		5 (3%)		5º
Agentes que agem no sistema renina-angiotensina	3 (1,8%)		Agentes que agem no sistema renina-angiotensina	2 (1,5%)		
Analgésicos	18 (10,9%)		Analgésicos	8 (6,1%)		
Anestético	1 (0,6%)		Anestético	1 (0,8%)		
Preparações antianêmicas	4 (2,4%)		Preparações antianêmicas	4 (3%)		
Antibacterianos para uso sistêmico	17 (10,3%)		Antibacterianos para uso sistêmico	15 (11,4%)		
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais	4 (2,4%)		Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais	1 (0,8%)		
Antieméticos	13 (7,9%)		Antieméticos	7 (5,3%)		
Anticonvulsivantes	4 (2,4%)		Anticonvulsivantes	5 (3,8%)		
Anti-histamínicos para uso sistêmico	6 (3,6%)					
Anti-hipertensivos	1 (0,6%)					

Anti-histamínicos para uso sistêmico	5°	2 (1,5%)	Antieméticos	6°	2 (3,8%)	
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		2 (1,5%)	Anticonvulsivantes		2 (3,8%)	
Antimicóticos para uso sistêmico		4 (3%)	Anti-histamínicos para uso sistêmico		1 (1,9%)	
Antipruríticas, incl, anti-histamínicos anestésicos etc.		2 (1,5%)	Antimicóticos para uso sistêmico		1 (1,9%)	
Agentes antitrombóticos		6 (4,5%)	Agentes antitrombóticos		3 (5,7%)	
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		1 (0,8%)	Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		1 (1,9%)	
Drogas de terapia cardíaca		3 (2,3%)	Drogas de terapia cardíaca		2 (3,8%)	
Corticosteroides para uso sistêmico		12 (9,1%)	Corticosteroides para uso sistêmico		2 (3,8%)	
Corticosteroides, preparações dermatológicas		1 (0,8%)	Preparações para tosse e resfriado		1 (1,9%)	
Preparações para tosse e resfriado		5 (3,8%)	Diuréticos		2 (3,8%)	
Diuréticos		1 (0,8%)	Medicamentos para doenças gástricas		2 (3,8%)	
Medicamentos para doenças gástricas		9 (6,8%)	Medicamentos para constipação		1 (1,9%)	
Medicamentos para constipação		2 (1,5%)	Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		1 (1,9%)	
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		6 (4,5%)	Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (1,9%)	
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (0,8%)	Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		4 (7,5%)	
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		4 (3%)	Medicamentos usados em diabetes		2 (3,8%)	
Medicamentos usados em diabetes		4 (3%)	Antilipêmicos		2 (3,8%)	
Imunoestimulantes		2 (1,5%)	Suplementos minerais		1 (1,9%)	
Antilipêmicos		2 (1,5%)	Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		1 (1,9%)	
Suplementos minerais		1 (0,8%)	Psicoanalépticos		2 (3,8%)	
Relaxantes musculares		1 (0,8%)	Psicolépticas		1 (1,9%)	
Preparações nasais		1 (0,8%)	Drogas de terapia tireoide		2 (3,8%)	
Outros medicamentos do sistema nervoso no ATC		2 (1,5%)	Urológicos		1 (1,9%)	
Psicoanalépticos		5 (3,8%)	Vasoprotetivos		2 (3,8%)	
Psicolépticas		3 (2,3%)	Desconhecido		7°	1 (6,3%)
Drogas de terapia tireoide		2 (1,5%)	Analgésicos			1 (6,3%)
Vasoprotetivos		2 (1,5%)	Preparações antianêmicas			1 (6,3%)
Desconhecido		6°	2 (3,8%)	Antibacterianos para uso sistêmico		2 (12,5%)
Agentes que agem no sistema renina-angiotensina			2 (3,8%)	Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		1 (6,3%)
Analgésicos			5 (9,4%)	Antieméticos		2 (12,5%)
Preparações antianêmicas			1 (1,9%)	Anticonvulsivantes		1 (6,3%)
Antibacterianos para uso sistêmico	2 (3,8%)		Anti-histamínicos para uso sistêmico	1 (6,3%)		
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais	1 (1,9%)		Agentes antitrombóticos	1 (6,3%)		
			Corticosteroides para uso sistêmico	1 (6,3%)		

Diuréticos	7º	1 (6,3%)
Medicamentos para doenças gástricas		1 (6,3%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		1 (6,3%)
Antilipêmicos		1 (6,3%)
Antibacterianos para uso sistêmico	8º	1 (16,7%)
Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais		2 (33,3%)
Antivirais para uso sistêmico		1 (16,7%)
Agentes bloqueadores beta-adrenérgicos		1 (16,7%)
Psicolépticas		1 (16,7%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico	9º	1 (100%)
Analgésicos	Melhor atendimento de suporte	5 (21,7%)
Antibacterianos para uso sistêmico		4 (17,4%)

Antidiarreicos, agentes anti-inflamatórios/ anti-infecciosos intestinais	Melhor atendimento de suporte	2 (8,7%)
Antieméticos		1 (4,3%)
Anti-histamínicos para uso sistêmico		1 (4,3%)
Produtos anti-inflamatórios e antirreumáticos		1 (4,3%)
Corticosteroides para uso sistêmico		2 (8,7%)
Medicamentos para doenças gástricas		1 (4,3%)
Medicamentos para constipação		2 (8,7%)
Medicamentos para transtornos gastrointestinais funcionais		1 (4,3%)
Medicamentos para as doenças das vias aéreas obstrutivas		1 (4,3%)
Medicamentos para tratamento das doenças ósseas		1 (4,3%)
Psicolépticas		1 (4,3%)

Anexo 3. Custos totais divididos por tipo de recurso e linha de tratamento em R\$

Recurso	Linha de tratamento							
	1L (n = 152) R\$	2L (n = 152) R\$	3L (n = 86) R\$	4L (n = 48) R\$	5L (n = 27) R\$	6L (n = 12) R\$	7L (n = 5) R\$	8L (n = 1) R\$
Quimioterapia	3.467.695,70	2.540.064,80	1.363.305,10	687.207,50	509.858,90	321.379,00	37.786,90	3.449,40
Terapia de manutenção*	1.955.400,30	325.893,10	124.592,20	43.605,60	47.328,70	-	-	-
Radioterapia	277.995,40	261.644,00	313.056,20	16.378,30	41.686,80	4.031,40	5.444,60	-
Cirurgia	9.705,30	4.650,40	1.706,60	452,80	589,30	-	-	-
Exames	242.344,90	183.419,30	111.318,30	63.012,90	30.025,20	17.704,70	2.051,60	29,30
Cuidado ambulatorial	24.391,30	17.895,40	10.929,20	7.229,20	3.719,00	1.166,70	441,60	1,80
Internação	33.659,50	100.914,80	91.586,40	31.003,70	11.690,50	6.429,90	-	-
Emergências	291,40	654,10	136,90	474,60	-	18,70	21,30	-
Procedimentos de suporte	3.435,90	3.109,70	3.722,00	1.110,80	873,60	582,50	-	-
Total	6.014.919,60	3.438.245,50	2.020.352,90	850.475,40	645.771,90	351.313,00	45.746,20	3.480,50

* Terapia de manutenção foi definida pelo protocolo como "a continuação de um ou mais agentes a partir da manutenção da linha após 4 a 6 ciclos de terapia".

Cost-effectiveness and budgetary impact of lipegfilgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia in Brazil

Custo-benefício e impacto orçamentário do lipegfilgrastim para a redução de neutropenia induzida por quimioterapia no Brasil

Agota Szende¹, Jennifer Urwongse², Erika Szabo³, Jean Klastersky⁴, Udo W. Mueller⁵, Stephen D. Stefani⁶, Boxiong Tang³

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p107-117

Keywords:

granulocyte colony-stimulating factor, cost-effectiveness, lipegfilgrastim, filgrastim, neutropenia

ABSTRACT

Background: Granulocyte-colony stimulating factors (G-CSFs) reduce the risk of chemotherapy-induced neutropenia. Lipegfilgrastim is a long-acting, once-per-cycle G-CSF, while Brazil's standard of care is short-acting filgrastim. A cost-effectiveness and budget impact analysis of lipegfilgrastim was conducted with filgrastim and once-per-cycle pegfilgrastim for adults at risk of neutropenia in Brazil. **Methods:** The decision model used national and clinical data to evaluate the costs and outcomes of each treatment. Costs included drug and medical expenses, outpatient and inpatient neutropenia treatments, and adverse events. Health outcomes included incidence of neutropenia-related events. For the budget impact analysis, health outcomes and costs for the pre/post-lipegfilgrastim scenarios were combined to identify expenditure with lipegfilgrastim's introduction. **Results:** Total cost per patient during a course of four chemotherapy cycles was estimated at R\$12,920 for lipegfilgrastim, R\$15,168 for filgrastim, and R\$13,232 for pegfilgrastim. Based on better outcomes and lower total costs with lipegfilgrastim compared with filgrastim as well as pegfilgrastim, lipegfilgrastim was the dominant treatment strategy over both filgrastim and pegfilgrastim during the duration of chemotherapy treatment. Over 5 years, the uptake of lipegfilgrastim led to savings of R\$61,532,403 in overall medical costs. Neutropenic events decreased by 17,141 and deaths linked to febrile neutropenia decreased by 239. **Conclusion:** Due to better outcomes and lower overall cost, lipegfilgrastim was a cost-saving strategy compared with filgrastim and pegfilgrastim in the Brazilian healthcare system. Furthermore, the budget impact analysis estimated a reduction in overall medical costs and improved health outcomes over 5 years following the introduction of lipegfilgrastim.

Palavras-chave:

fatores estimuladores de colônias de granulócitos, análise de custo, benefício e impacto orçamentário, lipegfilgrastim, filgrastim, neutropenia

RESUMO

Introdução: Fatores estimuladores de colônias de granulócitos (G-CSFs) reduzem risco de neutropenia induzida por quimioterapia. Lipegfilgrastim é um G-CSF de longa ação, de "um por ciclo", enquanto o padrão de cuidado no Brasil é filgrastim de curta ação. Realizou-se uma análise de custo/benefício e impacto orçamentário (IO) no Brasil do lipegfilgrastim um por ciclo com filgrastim e pegfilgrastim para adultos sob risco de neutropenia. **Métodos:** O modelo de decisão usou dados nacionais e clínicos para avaliar resultados e custos dos tratamentos que incluíam medicamentos, médicos, tratamentos ambulatoriais e hospitalares para a neutropenia, e eventos adversos. Resultados de saúde incluíam a incidência de eventos relacionados à neutropenia. Para a análise de IO, os custos e resultados de antes/depois do lipegfilgrastim foram combinados para identificar gastos com o lipegfilgrastim. **Resultados:** O custo total por paciente em quatro ciclos foi estimado em

Received on: 17/04/2018. Approved for publication on: 08/07/2018

1. Covance, Leeds, United Kingdom.

2. Covance, Washington, DC, USA.

3. Teva Pharmaceuticals, Frazer, PA, USA.

4. Institut Jules Bordet, Brussels, Belgium.

5. Teva Pharmaceuticals, Inc., Ulm, Germany.

6. Hospital do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil.

Corresponding author: Erika Szabo, MPH MsPHARM, Erika.Szabo@tevapharm.com.

Financial disclosure: This study was funded by Teva Pharmaceuticals, Frazer, PA, USA.

R\$ 12.920 para lipegfilgrastim, R\$ 15.168 para filgrastim e R\$ 13.232 para pegfilgrastim. Com base em melhores resultados e custos totais menores, o lipegfilgrastim, comparado ao filgrastim e ao pegfilgrastim, representou a estratégia de tratamento predominante. Em 5 anos, o lipegfilgrastim gerou uma economia de R\$ 61.532.403 em custos médicos gerais. Houve 17.141 menos eventos neutropênicos e as mortes relacionadas à neutropenia febril reduziram em 239. **Conclusão:** Devido a melhores resultados e menores custos, lipegfilgrastim, comparado ao filgrastim e ao pegfilgrastim, foi uma estratégia econômica no sistema brasileiro. A análise de IO estimou uma redução nos custos médicos e melhorou os resultados em 5 anos após a introdução do lipegfilgrastim.

Introduction

Neutropenia is one of the most frequent causes of chemotherapy dose reductions and delays. It is also associated with prolonged hospitalization, serious infections, the use of broad-spectrum antibiotics, decreased quality of life, and increased mortality. The prophylactic use of recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is one of the primary methods of reducing the risk of chemotherapy-induced severe neutropenia (SN; absolute neutrophil count [ANC] of $<0.5 \times 10^9/l$) and febrile neutropenia (FN; severe neutropenia with fever), defined as an oral temperature of $>38.3^\circ\text{C}$ or two consecutive readings of $>38.0^\circ\text{C}$ for 2 hours and an ANC of $<0.5 \times 10^9/l$ or expected to fall below $0.5 \times 10^9/l$ (Barnes *et al.*, 2014; Klustersky *et al.*, 2016). Treatment with G-CSFs is associated with a shorter duration of neutropenia, reduced risk of FN, shorter FN-related hospitalization, and lower mortality rate due to infection (Kuderer *et al.*, 2007; Cooper *et al.*, 2011; Lyman *et al.*, 2013). In addition, G-CSFs are associated with an increased probability of receiving a full dose of chemotherapy (optimal relative dose intensity [RDI]) (Lyman *et al.*, 2003; Shayne *et al.*, 2006; Kuderer *et al.*, 2007; Almenar Cubells *et al.*, 2013), as well as with a greater possibility of the use of highly myelosuppressive dose-dense regimens at shorter intervals than without G-CSF support (Kuderer *et al.*, 2007; Lyman *et al.*, 2012). Practice guidelines in the United States (US) and Europe suggest that G-CSFs should be used as primary prophylaxis after chemotherapy when the risk of FN is $>20\%$ (Bennett *et al.*, 1996; Smith *et al.*, 2006; Aapro *et al.*, 2011; Freifeld *et al.*, 2011; Lyman *et al.*, 2013).

In Brazil, the short-acting G-CSF filgrastim (Neupogen®; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA) is the standard of care for patients at risk of chemotherapy-induced neutropenia (CIN). Previous clinical trials (Crawford *et al.*, 1991; Trillet-Lenoir *et al.*, 1993; Holmes *et al.*, 2002a; Holmes *et al.*, 2002b; Green *et al.*, 2003; Vose *et al.*, 2003) have indicated that 7 to 14 days of filgrastim produce the most optimal results, with 11 injections as the average (Weycker *et al.*, 2006; Cooper *et al.*, 2011). However, in actual clinical practice, the average duration of filgrastim prophylaxis falls short of 11 days, with estimates from real-world observational studies ranging from 4.8 to 6.4 days (Morrison *et al.*, 2007; Weycker *et al.*, 2012; Naeim *et al.*,

2013). Patients receiving less than 7 days of injections had a significantly higher risk of hospitalization than patients receiving 7 days or more (Weycker *et al.*, 2012).

The long-acting G-CSF pegfilgrastim (Neulasta®; Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA) is administered once per chemotherapy cycle; however, it is not currently reimbursed in Brazil. A number of meta-analytic studies using randomized comparative clinical trials have found that a single dose of pegfilgrastim is equivalent, and in some instances superior, to a 10- to 14-day course of filgrastim with respect to incidence of FN (Pinto *et al.*, 2007; Cooper *et al.*, 2011; Pfeil *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2015). Results from observational studies suggest that compared with filgrastim, patients treated with pegfilgrastim had a lower risk of developing neutropenia and neutropenia-related complications as well as a lower risk of hospitalization (Morrison *et al.*, 2007; Almenar *et al.*, 2009; Tan *et al.*, 2011; Almenar Cubells *et al.*, 2013). One possibility for the superiority of pegfilgrastim in observational studies is that, unlike in controlled clinical trials, patients in a clinical setting often receive less than 6 or 7 days of filgrastim or receive it later than 2–3 days after chemotherapy (Weycker *et al.*, 2006; Almenar Cubells *et al.*, 2013; Wright *et al.*, 2013; Wang *et al.*, 2015). Real-world studies suggest that such underutilization of filgrastim is associated with reduced efficacy and increased risk of FN and hospitalization (Scott *et al.*, 2003; Weycker *et al.*, 2006; Weycker *et al.*, 2012).

Lipegfilgrastim (Lonquex®; Teva Pharmaceuticals Industries Ltd, Petach Tikva, Israel) is a long-acting, fixed-dose, recombinant human G-CSF that was approved by the European Medicines Agency (EMA) in 2013. A phase III trial of chemotherapy-naïve patients with breast cancer reported that lipegfilgrastim was noninferior to pegfilgrastim with respect to duration of SN (Bondarenko *et al.*, 2013). No differences between lipegfilgrastim and pegfilgrastim in the incidence and duration of FN-related dose reductions, hospitalizations, and antibiotic use were reported (Gladkov *et al.*, 2016). However, statistically significant differences favoring lipegfilgrastim were found for secondary endpoints such as faster time of ANC recovery in cycles 1–3, incidence of SN in cycle 2, and depth of ANC nadir in cycles 2 and 3. A phase III trial of lipegfilgrastim was conducted in patients with advanced non-small cell lung cancer receiving cisplatin/etoposide. Pos-

t-hoc analyses suggested that in patients aged ≤ 65 years, FN incidence during cycle 1 was similar in the lipegfilgrastim and placebo groups. In elderly patients (>65 years), there was a reduction in FN incidence with lipegfilgrastim. Overall, lipegfilgrastim reduced the incidence and duration of SN, time of ANC recovery, and depth of ANC nadir (Volovat *et al.*, 2016). The safety profile of lipegfilgrastim is also similar to that of pegfilgrastim, and bone pain-related symptoms were similar in patients receiving lipegfilgrastim or pegfilgrastim (Bondarenko *et al.*, 2013; Volovat *et al.*, 2016).

To facilitate the health economic evaluation of the market entry of lipegfilgrastim for adult patients at risk of CIN, a model was developed to evaluate and compare health and economic outcomes associated with lipegfilgrastim versus the reimbursed standard of care in Brazil, short-acting filgrastim, as well as long-acting pegfilgrastim. This type of analysis is critical for payers to fully understand what the potential net impact associated with the introduction of a new health technology will be, including expenditures on drug, medical, and other related healthcare costs. The objectives of this model were two-fold, to estimate: 1) the cost-effectiveness and 2) the 5-year budget impact of lipegfilgrastim compared with filgrastim and pegfilgrastim when used for managing adult patients at risk of CIN from the perspective of the health care system in Brazil.

Methods

An interactive model was constructed to evaluate the cost-effectiveness of G-CSFs as well as the changes in drug and medical costs due to the introduction of lipegfilgrastim for managing adult patients at risk of CIN in Brazil. It was developed in accordance with the Economic Evaluation Guidelines in Brazil (Ministério da Saúde 2009). The model used a set of inputs based on data from a variety of sources, including national databases, clinical trial evidence, meta-analyses, and expert opinion; no patient-level identifiable data were used.

Model structure

The model included three G-CSFs: short-acting filgrastim as well as long-acting lipegfilgrastim and pegfilgrastim. Pegfilgrastim is not currently reimbursed in Brazil; however, as there were no direct randomized head-to-head trials that compared lipegfilgrastim and filgrastim, a meta-analysis was conducted to compare pegfilgrastim with lipegfilgrastim and filgrastim (Bond *et al.*, 2017). Based in part on the results of this meta-analysis, a decision analytic model was constructed using Microsoft Excel® 2010 to assess: 1) the cost-effectiveness of lipegfilgrastim compared with filgrastim (the primary comparator) as well as pegfilgrastim and 2) the budget impact associated with the introduction of lipegfilgrastim. According to the product label, filgrastim should be admini-

nistered once daily until a patient's ANC has reached $10,000/\text{mm}^3$, which takes an average of 11 injections (Weycker *et al.*, 2006; Cooper *et al.*, 2011). Interviews with three Brazilian payers and physicians were conducted to validate certain model inputs and assumptions.

An overview of the decision tree structure is shown in Figure 1. The model calculated and compared the expected costs and health outcomes associated with each treatment arm by scenario. Costs included direct drug and medical expenses, as well as outpatient and inpatient treatments of neutropenia and G-CSF treatment-related adverse events (AEs). Health outcomes included incidence of SN, incidence of FN, mortality due to FN, time at risk with neutropenia, and the likelihood of chemotherapy delay. Cost-effectiveness outcomes were estimated over a time horizon that included the initial four cycles of chemotherapy treatment; budget impact outcomes were estimated during a 5-year time horizon.

Target Population

The present model included adult patients (at least 18 years of age) who were treated with cytotoxic chemotherapy for malignancy in Brazil. For the budget impact analysis, it was estimated that 6% of these patients would receive G-CSF treatment for CIN (IMS 2012); all patients currently receiving filgrastim or pegfilgrastim were considered eligible to receive lipegfilgrastim. Population estimates are summarized in Table 1. Based on the clinical trial populations (Bondarenko *et al.*, 2013; Buchner *et al.*, 2014; Volovat *et al.*, 2015), patients started in the model at a mean age of 45 years.

Clinical parameters and survival estimates

the key efficacy parameters included in the model were 1) incidence of SN, 2) incidence of FN, 3) mortality rate due to FN, 4) time at risk with neutropenia until ANC recovery, and 5) likelihood of chemotherapy treatment delay due to low neutrophil counts. Furthermore, patients experiencing AEs related to their G-CSF treatment (bone pain or nausea) were included as AEs in the model.

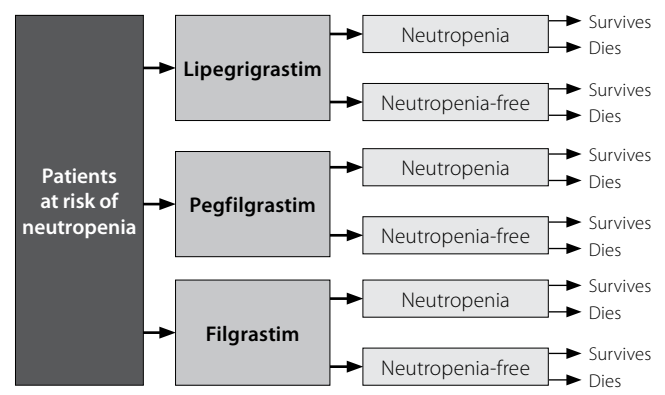


Figure 1. Decision tree structure

Table 1. Population estimates

Parameter	Estimated Value	Eligible Population (N)
Brazilian population (IBGE, 2017A)	203,981,756	203,981,756
Annual age-adjusted incidence of cancer treatment (IBGE, 2017B)	205.5 per 100,000	419,183
Proportion of cancer patients who receive chemotherapy (IMS, 2012)	54%	226,359
Proportion of chemotherapy-treated patients who receive granulocyte-colony stimulating factor (IMS, 2012)	6%	13,582

The clinical data were derived primarily from a recent meta-analysis (Bond *et al.*, 2017) of three lipegfilgrastim clinical trials (Bondarenko *et al.*, 2013; Buchner *et al.*, 2014; Volovat *et al.*, 2015), as well as studies identified from a literature review on the use of G-CSFs in the prevention and treatment of CIN and FN. The objectives of the meta-analysis were to produce a direct comparison of lipegfilgrastim and pegfilgrastim as well as an indirect comparison of lipegfilgrastim and filgrastim. Based on the literature search criteria, 91 records were screened, of which 56 were excluded. Thirty-five articles were assessed for eligibility, of which 24 were selected for inclusion in the meta-analysis. Study quality was assessed using guidelines established by the Centre for Reviews and Dissemination (National Collaborating Centre for Methods and Tools 2012). All the studies included utilized prospective, randomized designs and met the following criteria: specified eligibility criteria, adequate sample size, number of patients randomized

reported, adequate details of treatment groups at baseline presented, treatment groups comparable at baseline, co-interventions that could affect results similar across groups, and adequate compliance with treatment assignment (Bond *et al.*, 2017).

The clinical input parameters incorporated into the model are summarized in Table 2. Lipegfilgrastim inputs were based on the three lipegfilgrastim clinical trials (Bondarenko *et al.*, 2013; Buchner *et al.*, 2014; Volovat *et al.*, 2015), whereas the relative risk (RR) ratios from the meta-analysis were used to calculate the filgrastim and pegfilgrastim inputs (Bond *et al.*, 2017). FN was assumed to require hospitalization and the mortality rate due to FN was set to 9.5% across all G-CSF regimens based on prior literature linking mortality to FN (Kuderer *et al.*, 2006). As there were no recent comparative data available, the chemotherapy delay rate for lipegfilgrastim was also applied to filgrastim and pegfilgrastim as a percentage of the SN rate

Table 2. Clinical parameters

Parameter	Lipegfilgrastim (Bondarenko et al., 2013; Buchner et al., 2014; Volovat et al., 2015)		Pegfilgrastim (Bondarenko et al., 2013; Volovat et al., 2015)		Filgrastim (Holmes et al., 2002a; Holmes et al., 2002b; Green et al., 2003; Grigg et al., 2003; Vose et al., 2003; Bondarenko et al., 2013; Park et al., 2013; Shi et al., 2013; Volovat et al., 2015)
	Severe neutropenia (cycle 1 / cycles 2-4)				
Relative risk (lipegfilgrastim/pegfilgrastim and lipegfilgrastim/filgrastim)			0.80 / 0.53		0.79 / 0.45
Incidence	356.23 / 132.13 per 1000		445.29 / 249.31 per 1000		450.93 / 293.65 per 1000
Febrile neutropenia (all cycles)					
Relative risk (lipegfilgrastim/pegfilgrastim and lipegfilgrastim/filgrastim)			0.34		0.22
Incidence	27.43 per 1000		80.68 per 1000		124.12 per 1000
Mortality due to febrile neutropenia	2.61 per 1000		7.66 per 1000		11.79 per 1000
Time of absolute neutrophil count recovery Difference (lipegfilgrastim vs. pegfilgrastim and lipegfilgrastim vs. filgrastim)			1.75 days		1.88 days
Duration	6.35 days		8.10 days		8.23 days
Chemotherapy treatment delay (cycles 2-4)	11.10%		13.88%		14.05%
Bone pain (all cycles)	141 per 1000		126 per 1000		132 per 1000
Nausea (all cycles)	33 per 1000		58 per 1000		148 per 1000

Market share (Budget Impact Analysis only)

Marketplace dynamics are critical to budget impact models in terms of existing product utilization and the effect of the new treatment on this utilization, including the rate of adoption following introduction. The budget impact of including lipegfilgrastim on the Brazilian national formulary was estimated by comparing the pre-lipegfilgrastim reference scenario with the post-lipegfilgrastim new scenario. For a base-case model scenario, a conservative assumption was made on the rate at which patients would switch to lipegfilgrastim if it were approved and reimbursed in the new scenario. In the first year, the assumption was that 5% of patients would be treated with lipegfilgrastim, followed by 15% in the second year, 25% in the third year, 50% in the fourth year, and 85% in the fifth year. Meanwhile, pegfilgrastim's market share increased from 10% in the reference scenario to 15% for years 1 through 5 in the new scenario, and filgrastim's market share decreased proportionally from 90% in the reference scenario based on lipegfilgrastim and pegfilgrastim's annual market share.

Costs

The model used direct medical costs, such as drug-associated costs, medical visits, and hospitalizations; indirect costs, including those due to lost productivity, were not considered. Drug cost estimates were taken from the Agência Nacional de Vigilância Sanitária / CMED: Lista De Precos De Medicamentos - Precos Fabrica E Maximos De Venda Ao Governo (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Teva Pharmaceuticals supplied the price for lipegfilgrastim (IMS 2012), which was assumed to be the same as for pegfilgrastim. Lipegfilgrastim and pegfilgrastim require a single injection per chemotherapy cycle, whereas filgrastim requires 11 days of injections; a total of four cycles of chemotherapy were assumed based on the clinical trials of lipegfilgrastim (Bondarenko *et al.*, 2013; Buchner *et al.*, 2014; Volovat *et al.*, 2015).

The model included management of SN with one course of ciprofloxacin, plus amoxicillin and clavulanate potassium, as well as one follow-up medical visit. As it was assumed that

FN required hospitalization, the Brazil national payer interview responses were used for inpatient costs (Data on File). Additionally, subsequent FN care (i.e., outpatient care or re-hospitalization) was assumed to be 22% of the initial hospitalization cost (Liu *et al.*, 2009). Bone pain management costs assumed the maximum daily dose (4 g) of paracetamol. For nausea management, it was assumed that 0.15 mg/kg dose of ondansetron was administered intravenously 30 minutes before chemotherapy. Table 3 provides the unit cost estimates used in the model; all costs expressed are in 2015 Brazilian real (R\$).

Model outcomes

For the cost-effectiveness analysis, the time horizon was based on the duration of chemotherapy treatment and included total economic costs per patient as well as treatment-associated health outcomes starting with each G-CSF regimen. Model outputs were used to estimate an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) in terms of the incremental cost per outcome. If a more costly approach provided no additional benefit (i.e., both more costly and less effective) compared with an alternative one, it was said to be "dominated" by the alternative approach.

For the budget impact analysis, the health outcomes and costs for the pre-lipegfilgrastim and post-lipegfilgrastim scenarios were combined with population and market share information to calculate the expenditure and budget impact associated with the introduction of lipegfilgrastim and subsequent changing treatment patterns over 5 years.

Sensitivity analyses

A series of one-way sensitivity analyses were conducted to assess how changes in key input parameter values affected the results of the model. For the cost-effectiveness analysis, sensitivity analyses were performed only for the primary comparison of lipegfilgrastim and filgrastim. For population inputs (budget impact analysis only), the base-case values were varied by +/-20%, whereas for cost inputs, the lower

Table 3. Drug, medical and adverse event costs

Parameter	Unit Cost (R\$)	Frequency of Cost
Lipegfilgrastim drug cost (IMS 2012)	3125.25	Per administration
Pegfilgrastim drug cost (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)	3125.25	Per administration
Filgrastim drug cost (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)	296.16	Per administration
Injection administration cost (Data on File)	30.00	Per administration
Severe neutropenia management cost (Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Data on File)	257.41	Per event
Febrile neutropenia hospitalization cost (Data on File)	3000.00	Per event
Bone pain management cost (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)	5.16	Per event
Nausea management cost (Agência Nacional de Vigilância Sanitária)	130.58	Per event

and upper bounds were set to $\pm 10\%$. Regarding the clinical inputs for the duration of chemotherapy, the lower and upper bounds were based on the 95% confidence intervals of the meta-analysis (Bond *et al.*, 2017), except for mortality rate due to FN, which was set to $\pm 10\%$. Table 4 summarizes the model input parameter values and their ranges; scenarios with the largest (positive or negative) impact on results were displayed in the form of tornado diagrams.

Results

Using the base-case assumption that the cost of lipegfilgrastim was equivalent to pegfilgrastim, total G-CSF drug and administration costs per patient were R\$12,621 for lipegfilgrastim and pegfilgrastim and R\$14,351 for filgrastim. The SN management cost per patient for lipegfilgrastim was R\$294, less than that of pegfilgrastim (R\$602) or filgrastim (R\$797), whereas AE treatment costs ranged from R\$5.05 for lipegfilgrastim to R\$8.23 for pegfilgrastim and R\$20.06 for filgrastim. Overall, treating a patient with lipegfilgrastim over four chemotherapy cycles resulted in total savings of R\$311 compared with pegfilgrastim, and R\$2248 compared with filgrastim (Table 5).

Cost-effectiveness analysis

Based on better clinical outcomes and lower total costs with lipegfilgrastim compared with filgrastim as well as pegfilgrastim, lipegfilgrastim dominated both filgrastim and pe-

gfilgrastim during the duration of the chemotherapy treatment (Table 6).

ICER = incremental cost-effectiveness ratio. *Cost (R\$) per day.

Budget impact analysis

Total costs and health outcomes, estimated over the 5-year model time horizon, were reported for all three treatment regimens combined. The assumptions for market uptake of lipegfilgrastim in the base-case scenario led to savings of R\$61,532,403 in overall medical costs over 5 years (Table 7). G-CSF treatment was the greatest overall contributor to costs, making up 97%, 94%, and 86% of costs for lipegfilgrastim, pegfilgrastim, and filgrastim, respectively. G-CSF administration costs resulted in the greatest budget impact savings associated with the introduction of lipegfilgrastim.

The total annual expenditure decreased every year due to savings related to lipegfilgrastim uptake, leading to budget impact savings of approximately R\$2,842,000, R\$5,895,000, R\$8,948,000, R\$16,581,000, and R\$27,267,000 in years 1 through 5, respectively. The changes in health outcomes by year, given the assumed market uptake of lipegfilgrastim in the base-case scenario, are presented in Table 8. Overall health outcomes were estimated to improve following the introduction of lipegfilgrastim due to its better efficacy as compared with filgrastim. For example, the projected number of neutropenic events (SN and FN) decreased by 17,141 events and deaths linked to FN decreased by 239 deaths over 5 years.

Table 4. Sensitivity analyses parameters

Input Variables	Low Input Value	Base Case Value	High Input Value
Population inputs			
Incidence of cancer per year	164.4	205.5	246.6
Percent receiving chemotherapy	43%	54%	65%
Percent treated with G-CSF for neutropenia	5%	6%	7%
Cost (R\$) inputs			
Cost of lipegfilgrastim injections (per administration)	2812.73	3125.25	3437.78
Cost of filgrastim injections (per administration)	266.54	296.16	325.78
Cost of SN management	231.67	257.41	283.15
Cost of FN hospitalization	2,700.00	3,000.00	3,300.00
Efficacy inputs			
RR of SN incidence (filgrastim) in cycle 1	61%	79%	103%
RR of SN incidence (filgrastim) in cycles 2–4	27%	45%	75%
RR of FN incidence (filgrastim) all cycles	3%	22%	151%
Mortality rate due to FN	8.6%	9.5%	10.5%
ANC time of recovery, filgrastim mean difference	0.95	1.88	2.82
Chemotherapy treatment delay (filgrastim) cycles 2–4	11.24%	14.05%	16.86%

G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor; FN = febrile neutropenia; RR = relative risk; SN = severe neutropenia

Table 5. Per patient treatment costs

Parameter	Lipegfilgrastim	Pegfilgrastim	Filgrastim
G-CSF drug cost (R\$)	12,501	12,501	13,031
Injection administration cost (R\$)	120	120	1,320
Severe neutropenia management cost (R\$)	294	602	797
Adverse event management cost (R\$)	5.05	8.23	20.06
Total cost per patient (R\$)	12,920	13,232	15,168

G-CSF = granulocyte colony-stimulating factor

Table 6. Cost-effectiveness results

Outcome	Regimen			ICER	
	Lipegfilgrastim	Pegfilgrastim	Filgrastim	Cost (R\$) per Event: Lipegfilgrastim versus Pegfilgrastim	Cost (R\$) per Event: Lipegfilgrastim versus Filgrastim
Total cost (R\$)	12,920	13,232	15,168	—	—
Severe neutropenia risk	0.356	0.445	0.451	- 3503	- 23,738
Febrile neutropenia risk	0.027	0.081	0.124	- 5859	- 23,250
Mortality risk	0.003	0.008	0.012	- 61,782	- 244,880
Neutropenia duration (days)	6.35	8.10	8.23	- 178*	- 1196*
Chemotherapy delay risk	0.111	0.139	0.141	- 11,223	- 76,203

ICER = incremental cost-effectiveness ratio. *Cost (R\$) per day.

Table 7. Total 5-year budget impact

Cost Component	Pre-lipegfilgrastim Scenario (R\$)	Post-lipegfilgrastim Scenario (R\$)	Budget Impact (R\$)
G-CSF treatment	881,306,841	866,549,413	(14,757,428)
G-CSF administration	81,489,080	48,078,557	(33,410,523)
Adverse event management	1,282,156	874,971	(407,185)
Neutropenic event management	52,808,141	39,850,873	(12,957,268)
Total expenditure	1,016,886,218	955,353,814	- 61,532,403

G-CSF = granulocyte-colony stimulating factor.

Table 8. Change in patient counts by health outcome and year following the introduction of lipegfilgrastim

Event	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5	Total
Neutropenia	- 583	- 1501	- 2418	- 4713	- 7926	- 17,141
Chemotherapy delay	- 21	- 61	- 101	- 202	- 342	- 727
Death	- 9	- 22	- 34	- 65	- 109	- 239

Sensitivity analyses

One-way sensitivity analyses were performed based on the core cost-effectiveness analysis comparing lipegfilgrastim and filgrastim. In most scenarios tested, lipegfilgrastim remained dominant (more effective and lower in cost) over filgrastim. The model was most sensitive to the RR ratio of SN incidence (cycle 1) and FN incidence for filgrastim. When the upper limit of the SN incidence for cycle 1 was applied (a RR of 103%), filgrastim became more effective at a higher cost

(with an associated ICER of R\$237,175 per SN event); when the upper limit of the FN incidence was applied (a RR of 151%), filgrastim also became more effective at a higher cost (with an associated ICER of R\$200,934 per FN event).

The results of the one-way sensitivity analyses performed on the budget impact analysis results are shown in Figure 2, which displays the 10 most sensitive parameters based on the overall budget impact in year 5. The variables that had the largest impact on the model results included the RR ratio

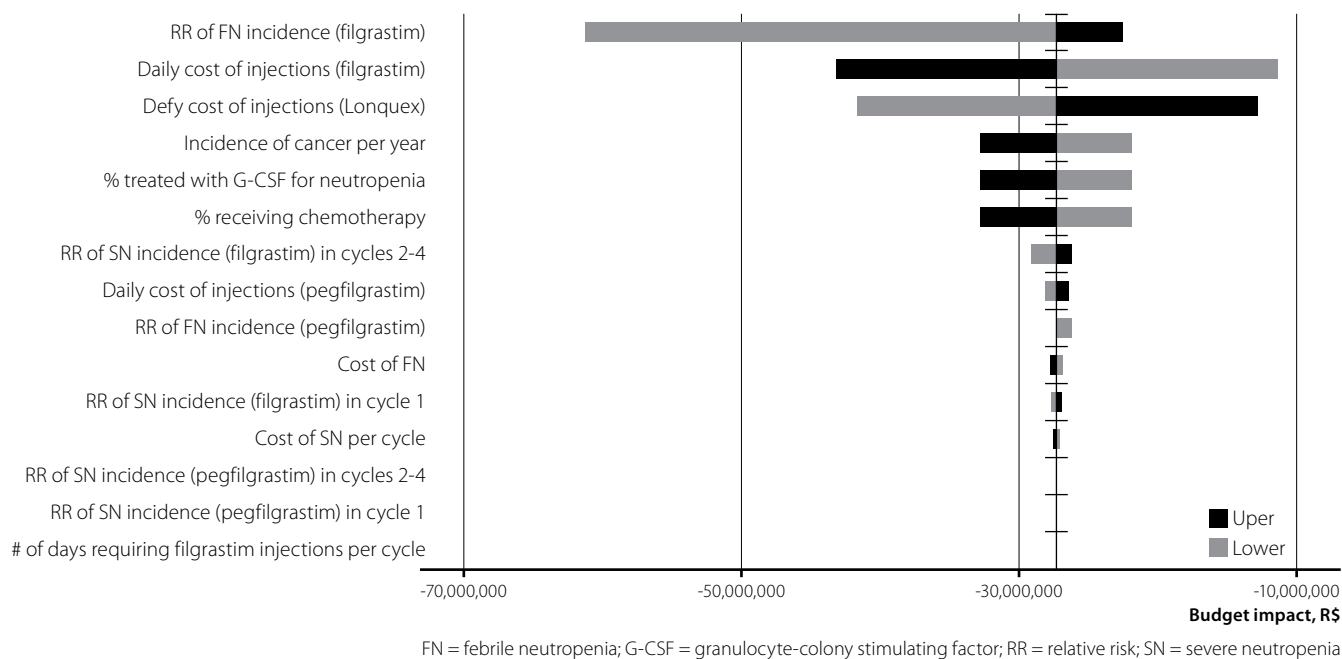


Figure 2. One-way sensitivity analysis based on year 5 budget impact

of FN incidence for filgrastim, the filgrastim drug cost, and the lipegfilgrastim drug cost. These results were similar for sensitivity analyses based on years 1 through 4.

Discussion

Lipegfilgrastim is a long-acting G-CSF that was compared with both long-acting pegfilgrastim and short-acting filgrastim in Brazil. As such, an appraisal of its likely cost-effectiveness and budget impact can inform healthcare payers as they make formulary decisions related to the access and affordability of new health technology. In the analysis described here, a cost-effectiveness model was developed from the perspective of the Brazilian healthcare system to estimate the costs and health outcomes of lipegfilgrastim versus short-acting filgrastim as well as pegfilgrastim, another long-acting, once-per cycle G-CSF. Additionally, a budget impact model was developed to estimate the 5-year net cost associated with the introduction of lipegfilgrastim versus filgrastim and pegfilgrastim. According to the base-case results of the model, reflecting data from the meta-analysis, the safety profiles of the three G-CSF treatments under evaluation were relatively similar. The SN incidence of lipegfilgrastim for the first chemotherapy cycle was 20% less than that of pegfilgrastim, and 21% less than that of filgrastim. Additionally, the FN incidence of lipegfilgrastim was about 66% less than that of pegfilgrastim, and about 78% less than that of filgrastim. Correspondingly, the risk of mortality was estimated to be lower with lipegfilgrastim (0.003) compared with pegfilgrastim

(0.008) and filgrastim (0.012). Finally, the neutropenia duration for lipegfilgrastim was 1.75 days less than pegfilgrastim, and 1.88 days less than filgrastim (Volovat *et al.*, 2015).

The model also showed that lipegfilgrastim drug cost was lower than filgrastim, while additional savings occurred due to reduced administration requirements and reduced treatment costs associated with fewer neutropenia events. Over four chemotherapy cycles, lipegfilgrastim had a total per-patient saving of R\$2248 compared with filgrastim. The SN management cost per patient for lipegfilgrastim was 49% less than that of pegfilgrastim and 37% less than that of filgrastim. The primary cost driver is the G-CSF drug acquisition cost, which makes up 97%, 94%, and 86% of the total cost per patient for lipegfilgrastim (R\$12,501), pegfilgrastim (R\$12,501), and filgrastim (R\$13,031), respectively. There are R\$1200 in cost savings due to administration with lipegfilgrastim or pegfilgrastim, compared with filgrastim, as filgrastim requires a higher number of injections during a chemotherapy cycle (11 injections, per drug label).

In the cost-effectiveness analysis, lipegfilgrastim dominated both filgrastim and pegfilgrastim during the duration of chemotherapy treatment. In the budget impact analysis, projected to the population of patients at risk of CIN, lipegfilgrastim could provide cost savings of R\$61,532,403 if the lipegfilgrastim market uptake increases gradually from 5% in year 1 to 85% by year 5. Sensitivity analyses confirmed that these results were generally robust although they were sensitive to some variables including the cost of G-CSF treatments and the RR ratio of SN and FN incidence for filgrastim.

To our knowledge, this is one of the first health economic analyses conducted for the Latin-American region, looking at the cost-effectiveness and budget impact of lipegfilgrastim in Brazil. In the health economics literature, some health economic analyses were reported comparing pegfilgrastim and filgrastim. They generally focused on cost-effectiveness analyses and appeared to support improved health outcomes and cost-effectiveness with long-acting G-CSF, although many of these studies were either from Europe or North America (Danova *et al.*, 2009; Liu *et al.*, 2009; Lyman *et al.*, 2009; Whyte *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2015). As none of these analyses were from Latin America, direct comparisons were unavailable. Comparing direct medical costs with those reported internationally as its limitations, as healthcare costs are generally lower in Brazil than in North America or Europe.

There are several study limitations related to the availability of relevant input data used to populate the model. Due to a lack of randomized head-to-head trials comparing lipegfilgrastim with filgrastim, the efficacy and safety comparisons in the model were based on a recent meta-analysis that combined data from several multi-national clinical trials, with filgrastim studies tending to be older. The extent to which these values will translate to real-world practice in Brazil is unknown. For example, there is limited comparable clinical information on the efficacy of filgrastim when less than the label-defined administration number is applied in certain clinical practices. In addition, the literature contained limited comparable data on chemotherapy treatment delay and mortality; these outcomes had to be estimated based on neutropenia data using an observed link between neutropenia and these events. Likewise, some estimates of resource use during regular clinical treatment of neutropenia were based on expert opinion and could reasonably be expected to vary, with an associated impact on costs. For example, although FN was assumed to require hospitalization, some research has shown that home therapy may substantially decrease this cost (Innes *et al.*, 2003). The focus of the model was on direct medical costs, including those associated with drug acquisition and administration, medical visits, and hospitalizations; no indirect costs such as those due to lost productivity were included. Further analysis is warranted to identify additional savings in productivity costs due to reduced treatment requirements with lipegfilgrastim when considering a broader societal perspective. In addition, the model assessed cost from the public payer perspective in Brazil; however, there are private payers in Brazil whose costs may differ from the model's current assumptions. Finally, the model was based on 11 daily injections of filgrastim, and while previous clinical trials (Crawford *et al.*, 1991; Trillet-Lenoir *et al.*, 1993; Holmes *et al.*, 2002a; Holmes *et al.*, 2002b; Green *et al.*, 2003; Vose *et al.*, 2003) have indicated that 7 to 14 (11 injections being the average) produced the most optimal results, real-world ob-

servational studies suggest that filgrastim is only given 4.8 to 6.4 days (Morrison *et al.*, 2007; Weycker *et al.*, 2012; Naeim *et al.*, 2013). However, receiving less than 7 daily injections is associated with a significantly higher risk of hospitalization (Weycker *et al.*, 2012).

Conclusion

Due to better health outcomes and lower overall cost, lipegfilgrastim was a cost-saving strategy compared with filgrastim and pegfilgrastim from the perspective of the Brazilian healthcare system. Furthermore, the budget impact analysis estimated a reduction in overall medical costs along with improved health outcomes over 5 years following the introduction of lipegfilgrastim in Brazil. These findings appear to be robust as confirmed by sensitivity analyses across a wide range of input values.

Acknowledgments

This study and article processing charges were funded by Teva Pharmaceuticals, Frazer, PA, USA, the manufacturer of Lonquex®. All named authors meet the ICMJE criteria for authorship of this manuscript, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given final approval for the version to be published.

Health economics and outcomes research consulting and editorial assistance was provided by Dr. Jason Allaire, PhD, of Generativity Solutions Group, Cary, NC, USA. Support for this assistance was funded by Teva Pharmaceuticals, Frazer, PA, USA.

References

- Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, Dal Lago L, Donnelly JP, Kearney N, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2011;47:8–32.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. CMED: Lista de preços de Medicamentos — Preços Fábrica e Máximos de venda ao governo.
- Almenar Cubells D, Bosch Roig C, Jimenez Orozco E, Alvarez R, Cuervo JM, Diaz Fernandez N, et al. Effectiveness of daily versus non-daily granulocyte colony-stimulating factors in patients with solid tumours undergoing chemotherapy: A multivariate analysis of data from current practice. *Eur J Cancer Care*. 2013;22:400–412.
- Almenar D, Mayans J, Juan O, Bueno JM, Lopez JI, Frau A, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte colony-stimulating factor: Patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain—results of the LEARN Study. *Eur J Cancer Care*. 2009;18:280–286.
- Barnes G, Pathak A, Schwartzberg L. G-CSF utilization rate and prescribing patterns in United States: Associations between physician and patient factors and GCSF use. *Cancer Med*. 2014;3:1477–1484.

- Bennett CL, Smith TJ, Weeks JC, Bredt AB, Feinglass J, Fetting JH, et al. Use of hematopoietic colony-stimulating factors: The American Society of Clinical Oncology survey. The Health Services Research Committee of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1996;14:2511–2520.
- Bond TC, Szabo E, Gabriel S, Klastersky J, Tomey O, Mueller U, et al. Meta-analysis and indirect treatment comparison of lipegfilgrastim with pegfilgrastim and filgrastim for the reduction of chemotherapy-induced neutropenia-related events. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;1078155217714859.
- Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: A randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.
- Buchner A, Elsasser R, Bias P. A randomized, double-blind, active control, multicenter, dose-finding study of lipegfilgrastim (XM22) in breast cancer patients receiving myelosuppressive therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148:107–116.
- Brazilian Institute of Geography and Statistics. Available at: <https://ww2.ibge.gov.br/home/>. Accessed September 21, 2017.
- Cooper KL, Madan J, Whyte S, Stevenson MD, Akehurst RL. Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11:404.
- Crawford J, Ozer H, Stoller R, Johnson D, Lyman G, Tabbara I, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *New Engl J Med*. 1991;325:164–170.
- Danova M, Chirolu S, Rosti G, Doan QV. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients. *Tumori*. 2009;95:219–226.
- Data on File. Brazil national payer interviews, conducted June–July 2015Teva.
- Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56–93.
- Gladkov OA, Buchner A, Bias P, Muller U, Elsasser R. Chemotherapy-associated treatment burden in breast cancer patients receiving lipegfilgrastim or pegfilgrastim: Secondary efficacy data from a phase III study. *Support Care Cancer*. 2016;24:395–400.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, Galid A, Guillem V, Gascon P, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol*. 2003;14:29–35.
- Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, Taylor K, McMillan A, Forstpointner R, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs. daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia Lymphoma*. 2003;44:1503–1508.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, Vukelja S, George T, Savin M, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: A multicenter dose-finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2002a;13:903–909.
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, Jones SE, Shogan J, Savin M, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002b;20:727–731.
- IMS. IMS Oncology Analyzer Teva 2012.
- Innes HE, Smith DB, O'Reilly SM, Clark PI, Kelly V, Marshall E. Oral antibiotics with early hospital discharge compared with in-patient intravenous antibiotics for low-risk febrile neutropenia in patients with cancer: A prospective randomised controlled single centre study. *Br J Cancer*. 2003;89:43–49.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, Rapoport B, Maschmeyer G, Aapro M, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2016;27:v111–v118.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Cosler LE, Lyman GH. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer*. 2006;106:2258–2266.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: A systematic review. *J Clin Oncol*. 2007;25:3158–3167.
- Liu Z, Doan QV, Malin J, Leonard R. The economic value of primary prophylaxis using pegfilgrastim compared with filgrastim in patients with breast cancer in the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2009;7:193–205.
- Lyman G, Lalla A, Barron R, Dubois RW. Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States. *Curr Med Res Opin*. 2009;25:401–411.
- Lyman GH, Barron RL, Natoli JL, Miller RM. Systematic review of efficacy of dose-dense versus non-dose-dense chemotherapy in breast cancer, non-Hodgkin lymphoma, and non-small cell lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;81:296–308.
- Lyman GH, Dale DC, Culakova E, Poniewierski MS, Wolff DA, Kuderer NM, et al. The impact of the granulocyte colony-stimulating factor on chemotherapy dose intensity and cancer survival: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Oncol*. 2013;24:2475–2484.
- Lyman GH, Kuderer N, Agboola O, Balducci L. Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer Control*. 2003;10:487–499.
- Ministério da Saúde SdCTeE. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Methodological Guidelines: Economic Evaluation of Health Technologies). Brazil: Ministério da Saúde; 2009.
- Morrison VA, Wong M, Hershman D, Campos LT, Ding B, Malin J. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3–4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm*. 2007;13:337–348.
- Naeim A, Henk HJ, Becker L, Chia V, Badre S, Li X, et al. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: A retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF). *BMC Cancer*. 2013;13:11.
- National Collaborating Centre for Methods and Tools. Finding research evidence: The Centre for Reviews and Dissemination. <http://www.nccmt.ca/registry/view/eng/126.html>. Accessed October 30.
- Park KH, Sohn JH, Lee S, Park JH, Kang SY, Kim HY, et al. A randomized, multi-center, open-label, phase II study of once-per-cycle DA-3031, a biosimilar pegylated G-CSF, compared with daily filgrastim in patients receiving TAC chemotherapy for early-stage breast cancer. *Invest New Drugs*. 2013;31:1300–1306.
- Pfeil AM, Allcott K, Pettengell R, von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Szabo Z. Efficacy, effectiveness and safety of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia in patients with cancer: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2015;23:525–545.

- Pinto L, Liu Z, Doan Q, Bernal M, Dubois R, Lyman G. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2007;23:2283–2295.
- Scott SD, Chrischilles EA, Link BK, Delgado DJ, Fridman M, Stolshek BS. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manag Care Pharm.* 2003;9:15–21.
- Shayne M, Crawford J, Dale DC, Culkova E, Lyman GH, Group ANCS. Predictors of reduced dose intensity in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;100:255–262.
- Shi YK, Chen Q, Zhu YZ, He XH, Wang HQ, Jiang ZF, et al. Pegylated filgrastim is comparable with filgrastim as support for commonly used chemotherapy regimens: A multicenter, randomized, crossover phase 3 study. *Anti-Cancer Drugs.* 2013;24:641–647.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 Update of Recommendations for the use of White Blood Cell Growth Factors: An Evidence-based Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2006;24:3187–3205.
- Sun D, Andayani TM, Altyar A, MacDonald K, Abraham I. Potential cost savings from chemotherapy-induced febrile neutropenia with biosimilar filgrastim and expanded access to targeted antineoplastic treatment across the European Union G5 countries: A simulation study. *Clin Ther.* 2015;37:842–857.
- Tan H, Tomic K, Hurley D, Daniel G, Barron R, Malin J. Comparative effectiveness of colony-stimulating factors for febrile neutropenia: A retrospective study. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:79–86.
- Trillet-Lenoir V, Green J, Manegold C, Von Pawel J, Gatzemeier U, Lebeau B, et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy. *Eur J Cancer* 1993;29A:319–324.
- Volovat C, Bondarenko I, Gladkov O, Buchner A, Lammerich A, Muller U, et al. Efficacy and safety of lipegfilgrastim compared with placebo in patients with non-small cell lung cancer receiving chemotherapy: Post-hoc analysis of elderly versus younger patients. *Support Care Cancer.* 2016;24:4913–4920.
- Volovat C, Bondarenko IM, Gladkov OA, Elsassser R, Buchner A, Bias P, et al. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study of lipegfilgrastim in patients with non-small cell lung cancer receiving myelosuppressive therapy. *SpringerPlus.* 2015;4:316-015-1067-1067. eCollection 2015.
- Vose JM, Crump M, Lazarus H, Emmanouilides C, Schenkein D, Moore J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol.* 2003;21:514–519.
- Wang L, Baser O, Kutikova L, Page JH, Barron R. The impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factors on febrile neutropenia during chemotherapy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer.* 2015.
- Weycker D, Hackett J, Edelsberg JS, Oster G, Glass AG. Are shorter courses of filgrastim prophylaxis associated with increased risk of hospitalization? *Ann Pharmacother.* 2006;40:402–407.
- Weycker D, Malin J, Barron R, Edelsberg J, Kartashov A, Oster G. Comparative effectiveness of filgrastim, pegfilgrastim, and sargramostim as prophylaxis against hospitalization for neutropenic complications in patients with cancer receiving chemotherapy. *Am J Clin Oncol.* 2012;35:267–274.
- Whyte S, Cooper KL, Stevenson MD, Madan J, Akehurst R. Cost-effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis for febrile neutropenia in breast cancer in the United Kingdom. *Value Health.* 2011;14:465–474.
- Wright JD, Neugut AI, Ananth CV, Lewin SN, Wilde ET, Lu YS, et al. Deviations from guideline-based therapy for febrile neutropenia in cancer patients and their effect on outcomes. *JAMA Intern Med.* 2013;173:559–568.

Hodgkin's lymphoma unmet medical needs in Brazil: experts' perspective

Necessidades médicas não atendidas no tratamento de linfoma de Hodgkin no Brasil: perspectiva de médicos

Valeria Buccheri¹, Guilherme Fleury Perini², Adriana Marques Damasco Penna³, Talita Bueno da Silveira⁴, Ricardo De Sa Bigni⁵, Flavia Cristina Fernandes Pimenta⁶, Juliano Julio Cerci⁷, Carlos Eduardo Bacchi⁸, Renato Watanabe de Oliveira⁹, Tania Barreto¹⁰

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p118-125

Keywords:

Hodgkin's lymphoma, health care surveys, patient care management, health services needs and demand, expert opinion

Palavras-chave:

Linfoma de Hodgkin, pesquisas de cuidados de saúde, gestão de assistência ao paciente, necessidades e demanda de serviços de saúde, opinião de especialista

ABSTRACT

Background: In 2016, Hodgkin's Lymphoma (HL) was responsible for 2,470 new cases in Brazil and, despite recent scientific advances, there are unmet medical needs that affects patients' outcome. Therefore, we aimed to explore the unmet medical needs in the management of HL patients in Brazil, based on experts' perspective. **Methods:** A questionnaire was developed to address the unmet medical needs including barriers for the diagnosis and treatment of HL in Brazil. The questionnaire results were presented in a panel discussion to validate participants' responses and to collect additional data. **Main results:** Eight experts participated in the panel. On both healthcare systems, public and private, a slight majority of patients was women and most of them were under 60 years-old. In addition, the majority of patients were referred from another specialty on both systems. The time from onco-hematologist appointment to diagnosis was different between public and private sector (median of 30 and 12.5 days, respectively). Most patients in the public sector were on stage III (33%) and IV (33%); in the private sector, most patients were on stages II (36%) and III (24%). The most common barriers were the delayed diagnosis and the unavailability of diagnostic procedures and treatment options. **Conclusion:** According to participants, issues related to infrastructure and healthcare resource allocation affects the management of HL. Improvements in the infrastructure and educational measures for physicians and patients may contribute to minimize the barriers.

RESUMO

Introdução: Em 2016, o Linfoma de Hodgkin (LH) foi responsável por 2.470 novos casos no Brasil e, apesar dos recentes avanços científicos, há necessidades médicas não atendidas que afetam os pacientes. Portanto, o estudo teve como objetivo explorar as necessidades médicas não atendidas no manejo de pacientes com LH no Brasil, com base na perspectiva de especialistas. **Métodos:** Um questionário foi desenvolvido para abordar as necessidades médicas não atendidas, incluindo as barreiras para o diagnóstico e tratamento do LH no Brasil. Os resultados do questionário foram

Received on: 08/05/2018. Approved for publication on: 04/08/2018.

1. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Hospital das Clínicas, São Paulo – SP, Brazil.

2. Hospital Albert Einstein, São Paulo – SP, Brazil.

3. Hospital Santa Marcelina, São Paulo – SP, Brazil.

4. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo – SP, Brazil.

5. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro – RJ, Brazil.

6. Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa – PB, Brazil.

7. Quanta, Curitiba – PR, Brazil.

8. Laboratório Bacchi, Botucatu – SP, Brazil.

9. Evidências-Kantar Health, Campinas – SP, Brazil.

10. Takeda Pharmaceuticals, São Paulo – SP, Brazil.

Funding: This study was supported by Takeda Pharmaceutical, São Paulo, Brazil.

Acknowledgments: The authors are grateful to Guilherme S. Julian, Eloisa S. Moreira and Renata Eiras Martins, from Evidências - Kantar Health, for collaboration in the development of the questionnaire, data acquisition and analysis, and elaboration of the manuscript, which were supported by a grant from Takeda-Pharmaceuticals.

Declaration of interest: Tânia Barreto is currently a Takeda's employee. Renato Watanabe de Oliveira is currently a Evidências-Kantarhealth's employee. Carlos Bacchi is the medical diretor from Laboratório de Patologia Bacchi. Guilherme Perini has first degree relative in Merck and financial relationship with Takeda and Janssen. Valeria Buccheri present lectures for Takeda. Flavia Pimenta is a speaker for Janssen. The other authors declared no conflicts of interest.

Reprint requests and correspondence should be addressed to: Tania Barreto. Rua Estilo Barroco, 721. São Paulo, SP, Brazil. Zip code 04709-011. E-mail: tania.barreto@takeda.com. Telephone: (+55 11) 5188 450.

apresentados em um painel de discussão para validar as respostas dos participantes e coletar dados adicionais. **Principais resultados:** Oito especialistas participaram do painel. De acordo com os especialistas, em ambos os sistemas de saúde público e privado, uma pequena maioria dos pacientes era mulher e a maioria tinha menos de 60 anos. Além disso, a maioria dos pacientes foi encaminhada por outra especialidade em ambos os sistemas. O tempo entre a consulta com o onco-hematologista até o diagnóstico foi diferente entre o setor público e privado (mediana de 30 e 12,5 dias, respectivamente). A maioria dos pacientes do setor público apresenta estádios III (33%) e IV (33%); no setor privado, a maioria dos pacientes apresenta estádios II (36%) e III (24%). As barreiras mais comuns foram o atraso no diagnóstico e a indisponibilidade de procedimentos diagnósticos, e opções de tratamento. **Conclusão:** De acordo com os participantes, as questões relacionadas à infraestrutura e à alocação de recursos de saúde afetam o gerenciamento do LH. Melhorias na infraestrutura e medidas educacionais para médicos e pacientes podem contribuir para minimizar as barreiras.

Introduction

Hodgkin's lymphoma (HL), a B-cell malignancy, is a relatively rare disease: in Brazil, the National Institute of Cancer estimated 2,470 new cases in 2016, with approximately 60% of cases occurring in men and an estimated incidence of 1.46 new cases/100,000 men and 0.93 new cases/100,000 women. (Moskowitz *et al.* 2009) Fortunately, there is a high probability of cure with the available therapies, with more than 80% of all newly diagnosed HL patients aged 60 years or less likely to be cured with front-line therapy consisting of multi-agent chemotherapy alone or associated with radiotherapy. (Ansell 2016)

However, there is still an unmet medical need in the management of the disease, since approximately 5% to 10% of cases of HL may be refractory and 10% to 30% may experience a relapse. (Horning 2000, Diehl *et al.* 2001) Despite treatment options, outcomes remain suboptimal: approximately 50% of HL patients relapse after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) (Sureda *et al.* 2005, Majhail *et al.* 2006), and only a minority of patients is eventually cured. (Arai *et al.* 2013, Martinez *et al.* 2013)

In this scenario, the most recent developments in HL have focused on these refractory or relapsing patients. For instance, Brentuximab Vedotin induced an overall objective response in 75% of relapsed/refractory HL patients after ASCT, being 34% and 40% of patients with complete and partial response, respectively. (Younes *et al.* 2012) In addition, Brentuximab Vedotin delivered a 5-year overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) rates of 41% and 22%, respectively, in relapsed/refractory patients after ASCT. (Chen *et al.* 2016) Another example is the checkpoint inhibitors (PD-1 blocking agent), nivolumab and Pembrolizumab. (Timmerman *et al.* 2016, Chen *et al.* 2017) A phase II clinical study with Nivolumab in refractory/relapsed HL patients after ASCT and Brentuximab (Checkmate 205B) demonstrated a 68% objective response, being 8% of complete response and 60% of partial response. PFS and OS at 12 months were 54.6% and 94.9%, respectively, (Timmerman *et al.* 2016).

Despite the outcomes' improvement, managing patients in real life is subject to variables such as the clinical condition of these patients, the level of medical literacy, features of the healthcare setting, as well as socioeconomic and health policy issues. (Ellis *et al.* 2012, Gomez *et al.* 2015, Parikh *et al.* 2015, Adam *et al.* 2016, Karalexi *et al.* 2016, Mogensen *et al.* 2016) These variables have a significant impact on treatment outcomes; therefore, it remains critical to understand what these real-life issues are and how to overcome them to achieve the best standard of care.

Objectives

Although surveys and panel discussions do not substitute clinical data, they are good methods to explore the real-life scenario and gather information for future studies. Therefore, the present panel discussion aimed to collect input from experts about the management of HL in the Brazilian heterogeneous scenario.

Methods

This panel study was developed to explore the unmet medical needs and the difficulties in the diagnosis and treatment of HL patients in the Brazilian healthcare scenario, based on experts' perspective. The study was divided into two main steps: a questionnaire and a panel discussion. Eight experts were invited to participate in the study in 2017. The participants worked in the private and public healthcare systems, and they were spread across the Brazilian territory, coming from the South, Southeast and Northeast regions. No ethics approval and informed consent to participate were necessary, as no patients were participating in the study and real patients' data was not used.

Following the study participation acceptance, a questionnaire was sent to the physicians. Then, the questionnaire answers were presented in the panel discussion, where the participants validated their opinions, debated topics related

to unmet HL medical needs, and suggested measures to minimize these difficulties.

Questionnaire development

A 62-question survey was developed in an online platform by specialists based on the main unmet medical needs found in a literature review. After questionnaire development, it was validated by an internal expert and sent to all the participants through e-mail invitation. The questionnaire was responded to in one week. In the e-mail and before starting the questionnaire, the participants were instructed to answer the questionnaire according to their experience and perspectives.

The questionnaire aimed to elucidate the barriers to diagnosing and treating HL patients in the Brazilian healthcare scenario. For this reason, the questionnaire was divided into two sections, public and private healthcare systems, and each section into three main topics containing multiple-choice and four open questions:

- Participants' characterization: specialty; experience time; mean number of HL patients seen per month; healthcare system.
- Patients' characterization: number of HL patients from each healthcare systems; gender; age; patients' referral; disease stage; time of disease; time of diagnosis.
- Unmet medical needs: adherence and needs from guidelines; tests used for diagnosis; availability of diagnostic procedures; barriers for diagnosis; time to initiate treatment; treatment availability for HL and refractory/relapsing patients; treatment adherence; reasons for non-adherence; barriers and factors influencing autologous and allogeneic stem cell transplantation; hospitalization barriers; barriers for diagnosis and treatment; measures to minimize barriers.

Panel Meeting

After completing the questionnaire, a panel discussion was performed for the participants to debate their perspective on barriers related to management of HL patients. All experts participated in the panel, which took place in São Paulo, one week after receiving the experts' responses. The questionnaire answers were compiled and presented to all of the participants on the day of the panel discussion. During the panel, the participants shared their experience and commented the different scenarios in the Brazilian healthcare systems. Issues related to the diagnosis and treatment of HL were debated and they suggested measures to minimize the current difficulties and barriers.

Data analysis

The responses from the questionnaire were analyzed using descriptive statistics. The answers were extracted with

counting/ranking for multiple-choice questions and categorized for open questions. The results from all responses were summarized using frequency analyses, with descriptive purposes only. All results are reported as the rate of respondents with multiple choices for several questions.

Results

Participant's characteristics

The participants were from the South, Southeast and Northeast geographic regions of Brazil. Four of them reported being onco-hematologists, two hematologists, one pathologist and one from nuclear medicine. The median time of experience was ten years, ranging from 10 to 35 years. Seven participants worked on both the public and private healthcare systems; only one participant worked exclusively in the private healthcare system.

Characterization of physicians' patients

The participants reported a median of seven new HL patients per month. The majority of them were under 60 years old, with a median of approximately 87.5% and 75% from the public and private sectors, respectively. About patients' gender, they presented a similar profile on both healthcare systems, a median of 55 and 50% from public and private sectors, respectively. The participants also reported that a median of 95% of HL patients from the public sector, and 100% from the private sector, are referred from different specialties.

Figure 1 shows the specialties that refer patients for treatment. The option "other" was the most reported in both healthcare systems, which includes surgeons, for instance. Figure 2 shows the disease stage at diagnosis in each healthcare system, where higher percentages of stages III and IV were found in the public system. It was also reported that the median time of disease at the diagnosis was 6.5 and 1.5 months in the public and private sectors, respectively.

Unmet medical needs

According to physicians, the most used guideline was the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), followed by European Society for Medical Oncology (ESMO), World Health Organization (WHO), institution's internal guidelines and Brazilian Clinical Oncology Guideline (Manual de Oncologia Clínica do Brasil – MOC). Most participants consider that the guidelines fit in the private sector scenario, but not regarding treatment of refractory/relapsed patients in the public segment.

Unmet medical needs – diagnosis

Participants reported having a good availability of diagnostic procedures in the public and private sectors. Table 1 shows the most used tests for diagnosis according to their

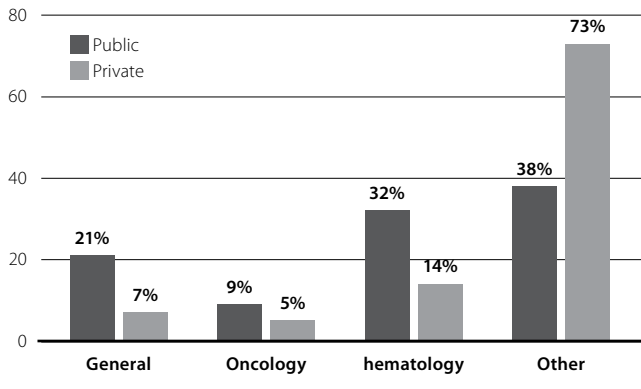


Figure 1. The mean percentage of patients referred from different specialties according to physicians' perspective. (Other: other specialties such as surgeons)

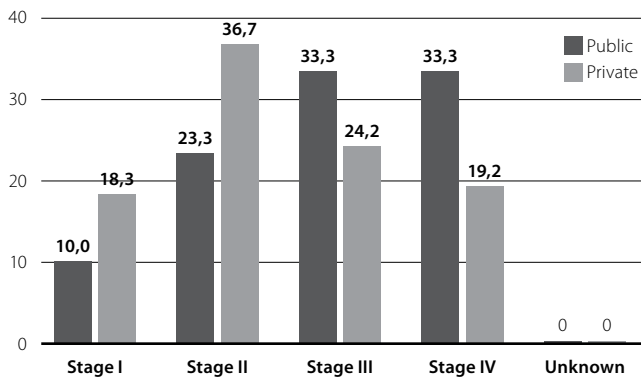


Figure 2. The mean percentage of patients with each stage of the disease at diagnosis, according to physicians' perspective.

Table 1. The most common tests used in the diagnosis and staging of HL. The percentage represents the rate of participants using each test

Tests	Public healthcare system	Private healthcare system
	%	%
Blood count	100	100
Biochemical markers	100	100
PET-TC	100	100
Lymph node biopsy	100	100
Immunohistochemistry	100	100
Erythrocyte sedimentation rate (ESR)	83.3	100
Chest x-ray	66.7	33.3
Other	66.7	50
TC	50	50
Bone marrow biopsy	50	50
Magnetic Resonance Imaging	0	0

Other: Serologies, Doppler echocardiography, B2 microglobulin.

reported frequency. However, it was emphasized by physicians that, in the public sector, it takes a median of 30 days to receive the tests results and make the diagnosis; in the private sector, this number drops to 12.5 days. Regarding immunohistochemistry results, the participants also reported that 26.7% of the results are not reliable in the public sector; in the private sector, this number drops to 8.3%.

The participants reported that the main barriers for the diagnosis in the public sector are the delay in making an appointment with a specialist, delay in performing diagnostic procedures, and lack of infrastructure to perform the biopsy. In the private sector, the majority of the participants reported not having difficulties with the diagnosis. Table 2.

Unmet needs—Treatment

For patients at diagnosis, the participants reported that it takes a median of 1.5 and 1 months in the private and public sector, respectively, to begin the treatment. In the public healthcare system, 83.3% of the participants reported having all necessary treatments available for HL patients; in the private healthcare system, all treatments were available. However, when treatment of refractory/relapsing HL patients is considered, only 16.7% of the participants reported having all treatments available in the public sector while 83.3 % reported having treatments available in the private sector.

Regarding patients' adherence to treatment, participants believe that most patients are adherent to both healthcare systems, with 85.8% and 93.3% in the public and private sectors, respectively. Patients' lack of information (66.7%), adverse events (50%), treatment unavailability (50%), socio-economic factors (50%), forgetfulness of the therapy (16.7%) and symptoms of the disease (16.7%) were considered the main reasons for non-adherence in the public healthcare system. In the private sector, adverse events were the main reason for non-adherence (80%), followed by forgetfulness of the therapy (20%) and patients' lack of information (20%).

The delay in scheduling preparatory procedures and exams was mentioned by half of the participants as the main barrier for the Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in the public sector, followed by the unavailability of the procedure (33.3%) and lack of specialized centers (33.3%). In the private sector, 75% of the participants mentioned that they do not have difficulties in the ASCT; the only barrier was the unavailability of the procedure (25%). The main factor influencing the ASCT procedure results was the performance status, reported by all participants for both healthcare systems. This was followed by chemosensitivity (83.3%), absence of extra-nodal involvement and bulky disease (50%), time to relapse higher than 6 months (33.3%) and absence of B symptoms (16.7%), in the public sector; and chemosensitivity (83.3%), absence of extra-nodal involvement and bulky disease (66.7%), time to relapse higher than 6 months

Table 2. The most reported barriers to the diagnosis and staging of HL, based on physicians' perspective. The percentage represents the rate of participants reporting each barrier.

Barriers	Public healthcare system	Private healthcare system
	%	%
Delay in scheduling consultation with specialists	83.3	0
Delay in the scheduling of PET-CT	83.3	0
Delay in scheduling the biopsy	66.7	20
Delay in computed tomography scheduling	66.7	0
Lack of structure / human resources / devices needed for biopsy	66.7	0
Lack of structure / human resources / devices required for immunohistochemistry	50	0
Lack of structure / human resources / devices needed for computed tomography	50	0
Delay in the scheduling of immunohistochemistry	33.3	20
Lack of structure / human resources / devices needed for PET-CT	33.3	0
Delay in X-ray scheduling	16.7	0
Lack of specialists	16.7	0
Others	16.7	60
Delay in MRI Scheduling	0	0
Lack of structure / human resources / devices needed for X-ray	0	0
Lack of structure / human resources / devices needed for MRI	0	0

Others: There are no barriers in the private healthcare system.

(66.7%) and absence of B symptoms (50%), in the private sector.

For the Allogeneic stem cell transplant, the reported barriers for the procedure in the public sector were the delay in scheduling donation procedure (50%) and difficulty in finding a donor and specialized centers (33.3%). Sixty-six percent of the participants reported having no difficulties in the private sector; the other factors mentioned were delay in scheduling donation procedure (33.3%) and difficulty in finding a donor (16.7%). In the public sector, the main factors that affect the procedure success were performance status

(100%), chemosensitivity (83.3%), time to relapse higher than 6 months and absence of Bulky disease (50%), and absence of extra-nodal involvement (33.3%). In the private sector, the factors most mentioned were performance status and chemosensitivity (100%), followed by time to relapse higher than 6 months (66.7%), absence of Bulky disease (50%), absence of extra-nodal involvement (33.3%) and B symptoms (16.7%).

For hospitalization of HL patients, the only reported barrier in the public sector was the lack of hospital beds, mentioned by all participants. In the private sector, 75% of participants mentioned that there is no barrier in hospitalizing patients; the only barriers reported were the lack of hospitals near patient's residence and poor condition of hospital beds (25%).

Table 3 shows the most common barriers for treatment initiation in both healthcare systems.

Suggestions to minimize barriers

In table 4, there are the main measures to minimize barriers for diagnosis, patients' non-adherence and treatment.

Discussion

International treatment guidelines for HL are well established and, for the patients with a refractory or relapsing disease, significant progress has been made in recent years. Our panel discussion successfully explored the current Brazilian scenario over the management of HL, evidencing the unmet medical needs and barriers for HL diagnosis and treatment.

According to the results obtained, the referral from other specialties represents an important role in the management of HL patients. During the panel, the participants agreed that, in the public sector, patients initially visit general practitioners, then undergo diagnostic procedures and, finally, visit the onco-hematologist for treatment. In the private sector, there is a similar path, but it is more common to have patients directly visiting the onco-hematologist/oncologist than in the public sector. This process is observed in the questionnaire results, where surgeons (others) were the most common area to refer patients to onco-hematologists, usually with the diagnosis already done. Also, general practitioners also present an important role in patient referral, especially in the public sector. The importance of patient referral was previously reported in the literature (Zeichner and Montero 2016), where the different specialties present key role in the time to diagnosis and, consequently, in patients stage and cure rates.

Real life issues in the management of HL patients in Brazil start at diagnosis: although tests are usually available even in the public system (PET and CT less than in the private system), it takes a long time to receive test results, with a worse scenario in the public system. During the panel, the participants mentioned that the diagnosis time could reach more than 5

Table 3. The most reported barriers to the treatment of HL, based on physicians' perspective. The percentage represents the rate of participants reporting each barrier.

	Public healthcare system	Private healthcare system
<i>Barriers</i>	%	%
Delay in diagnosis	66.7	25
Delay in the staging process	66.7	0
Unavailability of appropriate treatment (chemotherapeutic or immunotherapeutic)	33.3	0
Delay in scheduling radiotherapy sessions	33.3	0
Delay in obtaining treatments (chemotherapeutic or immunotherapeutic)	16.7	25
Others	16.7	50

Others: There are no barriers in the private healthcare system.

months when considering the time from the first visit to a non-specialist until disease diagnosis. Among the critical steps, the participants mentioned the time of appointments with specialists or to undergo diagnostic procedures, such as biopsy. These barriers for the access of patients to healthcare system certainly contributes to the differences observed between the two systems regarding disease stage at diagnosis—with public patients usually presenting with more advanced disease at diagnosis. Indeed, results from the Brazil registry showed that the median time from the onset of symptoms to diagnosis was 6 months and that 65% of the patients had advanced disease at diagnosis. (Biasoli *et al.* 2017)

As mentioned by the participants, most of the diagnostic procedures are available for them, even in the public sector. One of the exceptions is the PET-CT, which is not available for all of the participants, being present only in specific healthcare institutions in the public sector. PET-CT is an important tool that helps physicians to stage HL and to monitor and manage the patients' treatment. (Ansell 2016) For instance, as agreed by the participants in the panel, interim PET may be used to monitor an early disease response. However, several participants reported having difficulty in scheduling the PET-CT in the correct period of the treatment. Regarding immunohistochemistry, the participants reported that around 25% and 8% of the results in the public and private sectors, respectively, are not reliable. During the panel discussion, the experts mentioned that most immunohistochemistry tests are made through core biopsy. It was agreed that core biopsy should be used in the diagnosis, as in relapse there may be

Table 4. The main measures to minimize barriers for diagnosis, patients' non-adherence and treatment. The percentage represents the rate of participants reporting each measure.

Measures to minimize barriers for diagnosis and staging	Public healthcare system	Private healthcare system
<i>Measures</i>	%	%
Providing adequate infrastructure	100	0
Providing adequate equipment	83.3	0
Continuing medical education for specialists (oncologists / hematologists)	66.7	20
Continuing medical education for general practitioners / basic care	66.7	20
Increased population awareness of LH-related signs and symptoms	50	20
Making more specialists available	33.3	0
Others	33.3 ^a	40 ^b

Measures to minimize barriers for treatment

Measures	Public healthcare system	Private healthcare system
<i>Measures</i>	%	%
Providing appropriate treatments	100	20
Providing adequate infrastructure	100	0
Continuing medical education for specialists (oncologists / hematologists)	66.7	40
Making more specialists available	33.3	0
Continuing medical education for general practitioners / basic care	33.3	40
Increased awareness of the population of signs and symptoms related to LH	16.7	60
Others	0	0

Measures to improve patients' adherence

Measures	Public healthcare system	Private healthcare system
<i>Measures</i>	%	%
Availability of treatment	100	0
Better management of adverse events	66.7	60
Better communication with patient	33.3	60
Treatment of disease symptoms	16.7	0
Others	16.7 ^c	0

a. Other includes: Continuing medical education and training of the pathologists.
 b. Other includes: Absence of barriers to diagnosis in the private system; type of health plan coverage
 c. Other includes: facilitating patient transportation.

only a partial impairment of the lymph node. Moreover, the importance of pathologist training was highlighted, as immunohistochemistry from core biopsy is only reliable when performed by trained professionals.

Despite the delayed diagnosis, the participants agreed that the healthcare system is reasonably efficient in starting therapy once diagnosis has been established—within a median of 1.5 and 1 months in the public and private sectors, respectively. The availability of treatment options, however, varies significantly between the two systems, specifically after the first-line therapy. While 83.3% of the experts reported no issues in treatment availability for the refractory/relapsing patients in the private system, only 16.7% of experts in the public system reported the same.

For instance, despite the benefits of ASCT in relapsing/refractory HL patients (Ansell 2016), there are important non-medical barriers to access to ASCT, especially in the public system, that show a complex scenario for transplants. As mentioned by the participants, there is only a small number of institutions that specialize in ASCT poorly distributed in the Brazilian regions, which results in the lack of hospital beds for these patients. In addition, HL's patients compete with different pathologies that also require transplants, making it even more difficult to manage. These non-medical issues influence the rate of allogeneic transplant in the system. Another example of difficulties in treating relapsing/refractory patients is the absence of brentuximab, which is rarely available in the public system even for patients who relapse after ASCT. In the private system, participants reported that Brentuximab is often available or reimbursed both for patients relapsing after ASCT or as a consolidation therapy after ASCT. The checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab are commercially available in Brazil, and nivolumab has been recently approved for Hodgkin's lymphoma up to this date. As a result, the treatment of relapsing/refractory HL is performed using what is available on each institution, according to the experts.

Based on these results, the main barriers for the management of HL patients rely in the access for diagnostic and treatment procedures. To minimize these barriers, the participants agreed that diagnostic procedures and treatments should be available in a homogenized way across the institutions. Moreover, continuing medical education for specialists and primary care physicians is fundamental to minimize barriers such as the delayed diagnosis.

This study presents some limitations. The representativeness of the results is limited as only eight experts participated in the panel discussion. Despite covering three geographic Brazilian regions (out of five), the sample did not cover the entire territory. Another important limitation is the generalizability of the results. The results were obtained from a questionnaire and a panel discussion that reflects the experts' point of view. Therefore, the certainty of the values may be affected and should not be overgeneralized. Nevertheless, this panel discussion has an exploratory objective to help guide further studies of the scenario over HL patients' diagnosis and treatment.

Conclusion

In summary, the experts conclude that the management of HL patients is different among public and private patients and the main differences are the delays in initial diagnosis and lack of therapeutic options for refractory or relapsing patients in the public system. They point out that impactful measures to improve this scenario would include the establishment of adequate healthcare infrastructure and equipment for this complex disease, coupled with investments in continuous medical education in HL for both specialists and general practitioners. These are essentially the same areas of improvement highlighted by the experts participating in the Brazilian registry for Hodgkin's lymphoma.

References

- Adam, M., C. S. Rueegg, K. Schmidlin, A. Spoerri, F. Niggli, M. Grotzer, N. X. von der Weid, M. Egger, N. Probst-Hensch, M. Zwahlen, C. E. Kuehni, G. Swiss Paediatric Oncology and S. Swiss National Cohort (2016). "Socioeconomic disparities in childhood cancer survival in Switzerland." *Int J Cancer* 138(12): 2856–2866.
- Ansell, S. M. (2016). "Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management." *Am J Hematol* 91(4): 434–442.
- Arai, S., M. Fanale, S. DeVos, A. Engert, T. Illidge, P. Borchmann, A. Younes, F. Morschhauser, A. McMillan and S. J. Horning (2013). "Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant." *Leuk Lymphoma* 54(11): 2531–2533.
- Biasoli, I., N. Castro, M. Delamain, T. Silveira, J. Farley, B. P. Simoes, C. Solza, M. Praxedes, O. Baiocchi, R. Gaiolla, F. Franceschi, C. B. Sola, C. Boquimpani, N. Clementino, G. Perini, K. Pagnano, G. Steffenello, J. Tabacof, G. de Freitas Colli, A. Soares, C. de Souza, C. S. Chiattone, C. Milito, J. C. Morais and N. Spector (2017). "Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: First report from the Brazilian Prospective Registry." *Hematol Oncol*.
- Chen, R., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. Huebner, A. Fong and A. Younes (2016). "Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." *Blood* 128(12): 1562–1566.
- Chen, R., P. L. Zinzani, M. A. Fanale, P. Armand, N. A. Johnson, P. Brice, J. Radford, V. Ribrag, D. Molin, T. P. Vassilakopoulos, A. Tomita, B. von Tresckow, M. A. Shipp, Y. Zhang, A. D. Ricart, A. Balakumaran, C. H. Moskowitz and Keynote (2017). "Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma." *J Clin Oncol* 35(19): 2125–2132.
- Diehl, V., P. M. Mauch and N. L. Harris (2001). *Hodgkin's disease*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins.
- Ellis, L., M. P. Coleman and B. Rachet (2012). "How many deaths would be avoidable if socioeconomic inequalities in cancer survival in England were eliminated? A national population-based study, 1996–2006." *Eur J Cancer* 48(2): 270–278.
- Gomez, S. L., S. Shariff-Marco, M. DeRouen, T. H. Keegan, I. H. Yen, M. Mujahid, W. A. Satariano and S. L. Glaser (2015). "The impact of neighborhood social and built environment factors across the cancer continuum: Current research, methodological considerations, and future directions." *Cancer* 121(14): 2314–2330.
- Horning, S. (2000). *Hodgkin's disease*. London, Martin Dunitz Publishers.

- Karalexí, M. A., M. K. Georgakis, N. Dessypris, A. Ryzhov, A. Zborovskaya, N. Dimitrova, S. Zivkovic, S. Eser, L. Antunes, M. Sekerija, T. Zagar, J. Bastos, A. Demetriou, D. Agius, M. Florea, D. Coza, E. Bouka, H. Dana, E. Hatzipantelis, M. Kourti, M. Moschovi, S. Polychronopoulou, E. Stiakaki, A. Pourtsidis and E. T. Petridou (2016). "Mortality and survival patterns of childhood lymphomas: Geographic and age-specific patterns in Southern-Eastern European and SEER/US registration data." *Hematol Oncol*.
- Majhail, N. S., D. J. Weisdorf, T. E. Defor, J. S. Miller, P. B. McGlave, A. Slungaard, M. Arora, N. K. Ramsay, P. J. Orchard, M. L. MacMillan and L. J. Burns (2006). "Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma." *Biol Blood Marrow Transplant* 12(10): 1065–1072.
- Martinez, C., C. Canals, B. Sarina, E. P. Alessandrino, D. Karakasis, A. Pulsoni, S. Sica, M. Trneny, J. A. Snowden, E. Kanfer, N. Milpied, A. Bosi, S. Guidi, C. A. de Souza, R. Willemze, R. Arranz, L. Jebavy, A. Hellmann, D. Sibon, R. Oneto, J. J. Luan, P. Dreger, L. Castagna, A. Sureda, B. Lymphoma Working Party of the European Group for, T. Marrow and O. the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo (2013). "Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation." *Ann Oncol* 24(9): 2430–2434.
- Mogensen, H., K. Modig, G. Tettamanti, M. Talback and M. Feychting (2016). "Socioeconomic differences in cancer survival among Swedish children." *Br J Cancer* 114(1): 118–124.
- Moskowitz, A. J., M. A. Perales, T. Kewalramani, J. Yahalom, H. Castro-Malaspina, Z. Zhang, J. Vanak, A. D. Zelenetz and C. H. Moskowitz (2009). "Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma." *Br J Haematol* 146(2): 158–163.
- Parikh, R. R., M. L. Grossbard, B. L. Green, L. B. Harrison and J. Yahalom (2015). "Disparities in survival by insurance status in patients with Hodgkin lymphoma." *Cancer* 121(19): 3515–3524.
- Sureda, A., M. Constans, A. Iriondo, R. Arranz, M. D. Caballero, M. J. Vidal, J. Petit, A. Lopez, J. J. Lahuerta, E. Carreras, J. Garcia-Conde, J. Garcia-Larana, R. Cabrera, I. Jarque, D. Carrera, J. C. Garcia-Ruiz, M. J. Pascual, J. Rifon, J. M. Moraleda, K. Perez-Equiza, C. Albo, J. Diaz-Mediavilla, A. Torres, P. Torres, J. Besalduch, J. Marin, M. V. Mateos, J. M. Fernandez-Ranada, J. Sierra, E. Conde and G. Grupo Espanol de Linfomas/Trasplante Autologo de Medula Osea Cooperative (2005). "Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse." *Ann Oncol* 16(4): 625–633.
- Timmerman, J. M., A. Engert, A. Younes, A. Santoro, P. Armand, M. A. Fanale, G. P. Collins, V. Ratanatharathorn, J. Kuruvilla, J. B. Cohen, K. J. Savage, M. Trneny, J. P. De Boer, M. A. Shipp, S. J. Rodig, K. Kato, A. Sumbul and S. Ansell (2016). "Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma." *Blood* 128(22): 1110.
- Younes, A., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, S. de Vos, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers and R. Chen (2012). "Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 30(18): 2183–2189.
- Zeichner, S. B. and A. J. Montero (2016). "Detecting cancer: Pearls for the primary care physician." *Cleve Clin J Med* 83(7): 515–523.

Análise de custo-efetividade da abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia

Cost-effectiveness analysis of abiraterone for metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous chemotherapy

Lisiane Freitas Leal¹, Rafael José Vargas Alves¹, Carisi Anne Polanczyk^{1,2}, Rodrigo Antonini Ribeiro^{1,3}

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p126-133

Palavras-chave:

análise de custo-benefício, acetato de abiraterona, cadeias de Markov

Keywords:

cost-benefit analysis, abiraterone acetate, Markov model

RESUMO

Objetivo: Avaliar a custo-utilidade e o impacto orçamentário (IO) da abiraterona para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração, em pacientes previamente tratados com docetaxel. **Métodos:** Foi construído um modelo de Markov com ciclos mensais sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), em um horizonte temporal de cinco anos e taxa de desconto de 5%. A estimativa de efetividade foi oriunda do principal ensaio clínico dessa condição de saúde. Para dados de utilidade, aplicaram-se estimativas internacionais, enquanto para custos se utilizaram tabelas de remuneração do SUS. Para o IO, a população-alvo foi estimada com base em dados do Departamento de Informática do SUS (DATASUS). **Resultados:** A abiraterona ocasionou ganho de 1,045 ano de vida ajustado para qualidade (QALY) e 1,609 ano de vida ganho (AVG), enquanto para o placebo esses valores foram de 0,763 e 1,299, respectivamente. O custo total na estratégia abiraterona foi de R\$ 83.295 e para o placebo, de R\$ 2.895. A relação de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 284.416 por QALY ganho. Em nenhuma das análises de sensibilidade os valores ficaram abaixo de R\$ 100.000 por QALY. Mesmo quando variados simultaneamente seis parâmetros, todos no seu limite mais favorável à abiraterona, os resultados seguiram elevados, com RCEI de R\$ 98.330 por QALY. O IO foi de R\$ 270 milhões em cinco anos no cenário mais conservador (tempo médio de tratamento de 7,4 meses e 10% de novos casos/ano). **Conclusão:** A abiraterona se mostrou pouco custo-efetiva nesta situação clínica, com RCEI superior a nove vezes o PIB *per capita* por QALY, sendo os resultados robustos em análise de sensibilidade.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cost-utility and the budget impact (BI) of abiraterone in patients with castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel. **Methods:** A Markov model was constructed, with monthly cycles, under the perspective of the Brazilian Public Healthcare System (SUS), in a 5-year time horizon, and with a 5% discount rate. The effectiveness estimate was obtained from the pivotal clinical trial for abiraterone in this health condition. For utility data, international estimates were applied; while for costs, SUS reimbursement information were used. In the BI analysis, the target population was estimated with claims data from DATASUS. **Results:** Abiraterone resulted in a gain of 1.045 quality-adjusted life years (QALY) and 1.609 life years gained (LYG), while for placebo these values were 0.763 and 1.299, respectively. The total cost for the abiraterone strategy was BRL 83,295, and for placebo, BRL 2,895. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER)

Recebido em: 30/04/2018. Aprovado para publicação em: 26/07/2018.

1. Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Pós-graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Porto Alegre, RS, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologia em Saúde (INCT-IATS).

Fontes de financiamento: O presente estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde, mediante colaboração de IATS e Associação Hospitalar Moinhos de Vento (AHMV) no Programa Institucional de Desenvolvimento do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS).

Autor correspondente: Rodrigo Antonini Ribeiro. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Centro de Pesquisas Clínicas. Rua Ramiro Barcelos, 2359, prédio 21, sala 507, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 90035-903. Telefone: (51) 3359-6325. E-mail: rodrigo.ribeiro@htanalyze.com

was BRL 284,416 per QALY gained. None of the estimates from the sensitivity analysis was below BRL 100,000 per QALY. Even when six parameters were varied simultaneously in the range more favorable to abiraterone, the results were still elevated, with an ICER of BRL 98,330 per QALY. The BI was BRL 270 million in 5 years in the most conservative scenario (average time of the treatment of 7.4 months and 10% of the new cases/year). **Conclusion:** Abiraterone shows unfavorable cost-effective results for this clinical condition in Brazil, with an ICER above 9 times the per capita per QALY. Results were robust in sensitivity analysis.

Introdução

O câncer de próstata (CaP), sem considerar os tumores de pele não melanoma, é a neoplasia mais prevalente entre a população mundial masculina. No Brasil, estimam-se 68.220 casos novos de CaP para cada ano do biênio 2018-2019 (INCA, 2017), sendo a segunda causa de morte por neoplasias entre homens (INCA, 2014). Em geral, o CaP apresenta um comportamento indolente, beneficiando os pacientes com altas taxas de sobrevivência em dez anos (Siegel *et al.*, 2013). Entretanto, 10% a 20% desses casos se apresentam com metástases ao diagnóstico (CaPm), configurando um caráter mais agressivo à neoplasia. Para essa condição, o bloqueio androgênico (castração) é o tratamento de escolha, considerando-se os pacientes diagnosticados com doença localmente avançada ou metastática (Hellerstedt & Pienta, 2002).

Apesar da efetividade do bloqueio hormonal no CaP, a maioria dos pacientes poderá desenvolver resistência à castração estabelecida por níveis de testosterona inferiores a 50 ng/dl (Cornford *et al.*, 2017) associados à progressão de doença bioquímica (PSA) ou radiológica. O quimioterápico docetaxel foi o primeiro a demonstrar aumento de sobrevivência global nessa condição (Tannock *et al.*, 2004).

Pacientes que apresentam progressão do CaPm, mesmo tratados com docetaxel, podem ser beneficiados com terapia de segunda linha, estando indicado o medicamento cabazitaxel (de Bono *et al.*, 2010). Esses dois regimes de quimioterapia em primeira e segunda linhas, docetaxel e cabazitaxel, respectivamente, foram responsáveis pela mudança no panorama dos pacientes com CaPm – não só pelo aumento de sobrevivência global que demonstraram, mas também pelo fato de que por mais de meio século a hormonoterapia ser a única opção de tratamento para esses pacientes (Hellerstedt & Pienta, 2002).

Nos últimos anos, além desses medicamentos quimioterápicos, foram introduzidas outras classes de fármacos para o tratamento de segunda linha (pós-docetaxel) do CaP resistente à castração, como a abiraterona e a enzalutamida (Fizazi *et al.*, 2012; Scher *et al.*, 2012). O acetato de abiraterona, a partir do estudo COU-AA-301, demonstrou um aumento de sobrevivência global em pacientes com CaPm resistente à castração após progressão com docetaxel. Nesse estudo, o braço do tratamento apresentou ganho na sobrevivência global

(razão de riscos = 0,65; IC95%: 0,54-0,77; $p < 0,001$) com uma mediana de 14,8 meses, quando comparado com 10,9 meses do grupo placebo (De Bono *et al.*, 2011). Além disso, esse medicamento tem apresentado benefícios clínicos para outros subgrupos de pacientes com essa condição (Logothetis *et al.*, 2012; Van Praet *et al.*, 2016).

No Brasil, desde o seu registro, o acetato de abiraterona vem sendo amplamente indicado e, em 2015, representou um custo superior a R\$ 5 milhões de reais ao Sistema Único de Saúde (SUS). Esse valor, que se refere às demandas judiciais para aquisição de medicamentos, ocupou, naquele ano, a 13ª posição na relação de todas as demandas por fármacos solicitados por essa via (Xavier, 2017).

Nesse cenário, os objetivos do presente trabalho foram, com base em modelo econômico, estimar a relação de custo-efetividade incremental da abiraterona *versus* tratamento padrão para pacientes com CaPm resistente à castração e em uso prévio de quimioterapia e também apresentar as estimativas do impacto orçamentário da incorporação desse fármaco no SUS.

Métodos

Tipo de estudo e intervenções em comparação

Foi desenvolvida uma avaliação econômica do tipo custo-utilidade baseada em um modelo de Markov. As análises foram realizadas para o tratamento do câncer de próstata avançado, metastático, resistente à castração, comparando-se abiraterona (associada a corticoide) com tratamento padrão (apenas corticoide e melhor cuidado de suporte).

Estrutura do modelo

O modelo de Markov foi construído em MS Excel, baseado nas curvas de sobrevivência global e sobrevivência livre de progressão do PSA. Os estados de saúde do modelo foram paciente estável sem progressão, doença após progressão e óbito.

A população-alvo do modelo foi de homens com CaP metastático, resistentes à castração, que fizeram uso prévio de quimioterapia com docetaxel e, a despeito disso, tiveram progressão da doença ou toxicidade limitante.

O modelo foi desenvolvido com horizonte de tempo de cinco anos, compatível com a curta sobrevivência dessa doença e tempo no qual a quase totalidade dos pacientes (99%) foi a óbito na projeção modelada.

A perspectiva considerada foi a do SUS, como fonte pagadora dos insumos e serviços em saúde, e a taxa de desconto, de 5% ao ano, foi aplicada a custos e efetividade (equivalente a 0,41% ao mês).

Estimativa dos parâmetros

Para definir as estimativas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do PSA, foi conduzida uma revisão sistemática (RS) da literatura de acordo com as recomendações da *Cochrane Collaboration* (Higgins & Green, 2011). Foram realizadas buscas por ensaios clínicos nas bases de dados do Medline (PubMed), Cochrane Central e Embase. Também foram revisadas as listas de referências dos estudos selecionados, não havendo, num primeiro momento, restrição por idioma nem data. Dois ensaios clínicos foram localizados, ambos tendo demonstrado mais efetividade da abiraterona quando comparada a placebo na população estudada (De Bono *et al.*, 2011; Sun *et al.*, 2016). Para o presente estudo, no entanto, utilizaram-se somente os parâmetros estimados no estudo COU-AA-301 (De Bono *et al.*, 2011) devido à aplicabilidade para a população brasileira no que se refere ao contexto multicêntrico deste estudo e também ao perfil de pacientes de origem essencialmente ocidental apresentados.

Neste estudo, a sobrevida global dos pacientes que receberam abiraterona foi significativamente maior em relação àqueles que receberam placebo (HR = 0,66; IC95%: 0,55-0,78), assim como a sobrevida livre de progressão do PSA (HR = 0,58; IC95%: 0,46-0,73). No entanto, tais dados correspondiam

a um tempo de seguimento inferior àquele necessário para aplicação no modelo econômico, sendo necessária a extrapolação de dados para o horizonte de tempo previamente definido.

A extração dos dados para extrapolação foi feita a partir de um estudo de custo-efetividade da abiraterona para o Reino Unido (NICE, 2016), o qual utilizou dados primários do ensaio clínico COU-AA-301 (De Bono *et al.*, 2011) para estimar os dados de efetividade do medicamento. Nesse estudo de custo-efetividade, foram testados modelos paramétricos para extrapolação, elegendo-se a distribuição Weibull como aquela cujo modelo apresentou melhor ajuste aos dados. A extrapolação original, apresentada apenas no formato gráfico, foi digitalizada por meio do *software* Engauge Digitizer 9.8 e os dados foram exportados para tabela Excel. Para a abiraterona, foram digitalizados os dados das curvas de Weibull tanto para sobrevida global quanto para sobrevida livre de progressão. Para o placebo, foram usados os dados da curva de Weibull somente para sobrevida global, uma vez que não era necessário o uso de projeção para sobrevida livre de progressão, tendo esses dados sido observados até a progressão. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução, como o CaPm resistente à castração. Os valores obtidos são apresentados na Tabela 1.

Para definir os valores de utilidade, foi realizada uma busca na literatura. Nos portais Medline, SciELO e Lilacs, foram revisados estudos brasileiros que tivessem diretamente esti-

Tabela 1. Parâmetros utilizados no modelo

Parâmetro	Valor do parâmetro	Limite	Fonte
Hazard ratio/sobrevida global com abiraterona	0,65		NICE, 2016
Hazard Ratio/sobrevida livre de progressão do PSA com abiraterona	0,58		NICE, 2016
Utilidade pré-progressão	0,7	0,86	Snedecor <i>et al.</i> 2013; Lloyd <i>et al.</i> 2015
Utilidade pós-progressão	0,5	0,32	Sandblom <i>et al.</i> 2004
Ganho de utilidade com abiraterona	0,046	0,069	NICE, 2016
Utilidade morte	0		
Custo mensal abiraterona	R\$ 6.844,00	R\$ 3.422	CMED, SIASG
Custo mensal prednisona	R\$ 6,00		BPS
Custo de cuidados paliativos em pacientes pós-progressão	R\$ 325,00	R\$ 975	
Custo mensal médio com os exames*	R\$ 25,83		SIGTAP
Taxa de desconto mensal	0,41%	0%	

* Exames considerados na composição do valor: Tomografia computadorizada (não especificada qual região anatômica), a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 138,67 (referência a tomografia de abdômen para determinação de custo); Ressonância magnética (não especificada qual região anatômica), a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 268,75 (referência a ressonância de abdômen para determinação de custo); Eletrocardiograma, a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 5,15; Ecografia (não especificada qual região anatômica), a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 39,94 (usada a tomografia de abdômen para determinação de custo); Cintilografia óssea, a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 190,99; Hemograma e PSA, a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 21,57; Função renal, a cada 4 semanas, R\$ 3,70; Função hepática, a cada 2 semanas, R\$ 4,02. Todos os custos foram somados e ponderados pela periodicidade, considerando-se, ainda, que somente 5% dos pacientes fariam os exames (NICE).

mado tais valores em pacientes com CaP avançado. Também se buscaram estudos que tivessem reportado uso de SF-36 ou EQ-5D, para posterior transformação em escores de utilidade. Não foram encontrados dados nacionais, sendo necessário recorrer a estimativas internacionais. Com base nas informações selecionadas, foram adotados os valores para doença pré-progressão, doença pós-progressão e ganho de utilidade com o uso da abiraterona em pacientes pré-progressão (Lloyd *et al.*, 2015; NICE, 2016; Sandblom *et al.*, 2004; Snedecor *et al.*, 2013) (Tabela 1).

Não foram inseridos impactos de eventos adversos em custos e utilidade com o uso do medicamento, já que nos estudos consultados não houve diferenças em eventos adversos graus 3 e 4 (Fizazi *et al.*, 2012; NICE, 2016).

Uso de recursos e custos

Para definição dos custos de exames para os pacientes pré-progressão, utilizaram-se os parâmetros de frequência de utilização de insumos de acordo com a literatura (NICE, 2016), convertendo-se os valores em reais (R\$) de acordo com o SIGTAP. Para definição do custo mensal médio, os valores de todos os exames foram somados e ponderados pela periodicidade. Para o modelo, considerou-se que apenas 5% dos pacientes fariam os exames (NICE, 2016).

Assumiu-se que pacientes com doença sem progressão não sofreriam internações hospitalares e que para os pacientes pós-progressão os custos seriam oriundos dessas. Os dados de internação, entretanto, não foram localizados na literatura. Assim, para definição desse parâmetro, foi contado o Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Santa Rita (Porto Alegre, RS), tendo sido a estimativa de custo realizada com base em dados de 40 pacientes que foram a óbito por CaP metastático, considerando-se o número de internações e o tempo médio delas no período de oito meses antes do óbito. Essas definições estão de acordo com estudos internacionais, os quais apontam que grande parte dos custos com pacientes pós-progressão ocorre no período de seis a oito meses antes de sua morte (Krahn *et al.*, 2010). Para atribuição dos custos a essas internações, foi feita pesquisa no DATASUS por valores de AIH para internações de cuidados a pacientes oncológicos.

O valor da abiraterona foi selecionado da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), consultando-se também os preços de compra no SIASG. Para a prednisona, foi considerada dose de 5 mg, duas vezes ao dia, em ambos os grupos, de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS) referente a maio de 2017 (Tabela 1).

Análise de sensibilidade

Tendo em vista que os resultados de custo-efetividade foram desfavoráveis à abiraterona (ver abaixo na seção Resultados),

a variação dos parâmetros foi feita apenas na direção do limite que poderia favorecer o medicamento, visto que a variação para o outro limite traria resultados mais extremos (isto é, que a abiraterona ficaria ainda menos custo-efetiva). Além disso, foram realizadas análises de limiar (*threshold analysis*), variando-se os parâmetros até que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) atingisse o valor de três vezes o PIB *per capita*. Esse valor sugerido pela Organização Mundial da Saúde é utilizado para um melhor julgamento do impacto nas análises de sensibilidade, sendo importante a utilização de algum valor limiar de referência, ainda que não haja tal valor explicitamente definido para o Brasil. Para a presente análise, foram variados os seguintes parâmetros: taxa de desconto, 0% (valor extremo proposto na Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde) (Ribeiro *et al.*, 2016); valores de utilidade pré-progressão e pós-progressão; ganho de utilidade com abiraterona; custo mensal do acompanhamento pós-progressão e cenário com as seis ocorrências anteriormente citadas de forma simultânea.

Também foi atribuído um cenário com uma taxa diferente de realização dos exames para avaliação de progressão. Para tal, considerou-se que os exames foram utilizados por todos os pacientes livres de progressão no grupo abiraterona, no mês 3 e a cada três meses depois disso (De Bono *et al.*, 2011).

Considerando-se o mínimo impacto dos parâmetros de custo do corticoide e o custo mensal dos exames pré-progressão, não foi realizada análise de sensibilidade desses parâmetros. Também foi conduzida uma análise de limiar, variando a diferença de QALY que seria necessária para que a abiraterona se tornasse custo-efetiva, assumindo-se também o limiar de três vezes o PIB *per capita*.

Impacto orçamentário

Os principais parâmetros para a análise de impacto orçamentário foram o custo do medicamento, o tempo médio de tratamento e o tamanho da população-alvo. O custo do medicamento utilizado foi o do caso base, de R\$ 6.844 por mês.

Para o tempo de tratamento, foram encontrados dois valores diferentes, sendo necessário trabalhar com dois cenários. No primeiro, o valor foi oriundo do estudo COU-AA-301 com tempo médio de seguimento de 20,2 meses e tempo médio de tratamento de 7,4 meses (Fizazi *et al.*, 2012). Esse valor, entretanto, é subestimado, pois neste momento ainda havia cerca de 25% de pacientes vivos, dentre os quais alguns ainda estavam em uso do fármaco. A outra estimativa é do modelo de Markov desenvolvido, em que o tempo médio dos pacientes no estado livre de progressão (em uso da abiraterona) foi de 12 meses. Considerando-se esse tempo, estipulou-se, então, que o medicamento seria utilizado apenas no primeiro ano (em todo ou em parte dele, considerando as duas fontes de dados) e que novas indicações nos anos

subsequentes seriam pelo crescimento da população. Tendo em vista que (1) a condição clínica é extremamente grave, (2) a abiraterona tem poucos efeitos adversos e (3) que, se fosse incorporada, seria ao menos em um primeiro momento a única opção terapêutica nesses pacientes, adotou-se uma taxa de incorporação de 100% desde o tempo zero.

A população-alvo foi estimada com base na análise dos bancos de APAC do DATASUS, com limpeza e combinação de todos os bancos em 2015 de todos os estados da federação. O número de pacientes únicos localizados no banco foi de 4.099, valor usado para cálculo do impacto orçamentário. Para novos casos, não foi considerado aumento da incidência, uma vez que os dados do INCA apontavam para 61.200 casos novos em 2016, tendo anteriormente apontado para 69 mil casos em 2014. Por outro lado, muitos casos prevalentes provavelmente progrediriam, passando a ser candidatos ao uso da abiraterona. Na ausência de dados fidedignos para essa estimativa, foram feitos três cenários, com 10%, 20% e 30% por ano (aplicados na estimativa de 4.099 casos no ano 1) de novos casos de câncer metastático, resistente à castração e com progressão após quimioterapia.

Resultados

Os resultados do caso base para um horizonte de cinco anos são apresentados na Tabela 2. O uso de abiraterona levou a

um ganho de 0,310 ano de vida e 0,283 QALY, ajustada para taxa de desconto, com um custo adicional de R\$ 80.399, também com a aplicação da taxa de desconto. A custo-efetividade incremental do uso de abiraterona em relação ao tratamento usual foi de R\$ 284.416 por QALY e de R\$ 259.319 por ano de vida ganho.

As análises de sensibilidade são apresentadas na Tabela 3. Em nenhum dos cenários variando cada parâmetro isoladamente, assim como no cenário de variação simultânea dos seis parâmetros para os seus valores mais favoráveis à abiraterona, foi atingida RCEI abaixo de três vezes o PIB *per capita* (que foi de R\$ 31.587 em 2017). Considerando que nem nessa situação de variação simultânea de todos os parâmetros para o valor mais favorável à abiraterona foi atingido um valor abaixo de um limiar arbitrário de três vezes o PIB *per capita*, foi julgado desnecessário realizar uma análise probabilística, pois inequivocamente o resultado seria de 100% das simulações acima de tal limiar.

Na análise do cenário de realização de exames em todos os pacientes livres de progressão no grupo abiraterona, os resultados ficaram mais desfavoráveis: R\$ 289.305 por QALY e R\$ 263.777 por AVG.

Nas análises de limiar, nem considerando o valor mínimo da taxa de desconto, o valor máximo de utilidade pré-progressão, o valor mínimo da utilidade pós-progressão, o valor máximo para ganho de utilidade com abiraterona, o medica-

Tabela 2. Resultados do caso base

Parâmetro	Abiraterona	Tratamento padrão	Incremental
QALY total (sem desconto)	1,104	0,797	0,307
QALY total (com desconto)	1,045	0,763	0,283
Anos de vida ganhos (sem desconto)	1,705	1,361	0,344
Anos de vida ganhos (com desconto)	1,609	1,299	0,310
Custo total (sem desconto)	R\$ 86.834,29	R\$ 3.087,12	R\$ 83.747,17
Custo total (com desconto)	R\$ 83.295,02	R\$ 2.895,32	R\$ 80.399,70
RCEI: R\$/QALY (com desconto)	-	-	R\$ 284.416,67
RCEI: R\$/AVG (com desconto)	-	-	R\$ 259.319,95

Tabela 3. Análises de sensibilidade determinísticas

Parâmetro	Valor do parâmetro	Valor da RCEI (QALY)	Valor da RCEI (AVG)
Taxa de desconto	0%	R\$ 272.667,327	R\$ 243.107,140
Valor de utilidade pré-progressão	0,86	R\$ 230.532,302	-
Valor de utilidade pós-progressão	0,32	R\$ 266.923,553	-
Ganho de utilidade com abiraterona	0,069	R\$ 263.417	-
Custo mensal da abiraterona	R\$ 3.422	R\$ 142.088,120	R\$ 129.550,365
Custo mensal do acompanhamento pós-progressão	R\$ 975	R\$ 281.576,781	R\$ 256.730,646
Cenário com as seis ocorrências anteriormente citadas de forma simultânea	-	R\$ 98.330,855	R\$ 119.358,418

mento tornar-se-ia custo-efetivo, tanto considerando o limiar de três vezes o PIB *per capita* para QALY ganho como ano de vida ganho. Para que o limiar de três vezes o PIB *per capita* por QALY fosse atingido, o custo mensal pós-progressão precisaria chegar a R\$ 45.000 (e, para alcançar esse limiar em termos de R\$ por ano de vida ganho, R\$ 43.000 mensais). Para que o limiar de três vezes o PIB *per capita* fosse atingido nos desfechos de R\$ por QALY e R\$ por ano de vida ganho, o custo mensal da abiraterona não poderia ser superior a R\$ 2.100 e R\$ 2.400, respectivamente. Finalmente, fizemos uma análise de limiar alterando diretamente o desfecho: seria necessário que o valor fosse de 0,90 (tanto para QALY como anos de vida ganhos) para que a abiraterona ficasse abaixo do limiar de três vezes o PIB *per capita*.

Os resultados da análise de impacto orçamentário podem ser vistos na Tabela 4. No cenário mais conservador, com 7,4 meses de tempo médio de tratamento e 10% de novos casos por ano, o impacto seria de R\$ 270 milhões em cinco anos. No cenário mais arrojado, com média de 12 meses de tratamento e 30% de novos casos por ano, os valores seriam de R\$ 740 milhões em cinco anos.

Discussão

A revisão sistemática da literatura demonstra que a abiraterona é mais efetiva que o placebo em pacientes com CaP resistente à castração, após progressão da doença. O benefí-

cio em termos absolutos, porém, é de aumento de sobrevida global inferior a quatro meses. A análise de custo-efetividade demonstrou uma relação incremental alta, acima de R\$ 250 mil, tanto para o desfecho de QALY como de anos de vida ganhos. A análise de sensibilidade mostrou que, mesmo considerando todos os parâmetros mais importantes do modelo em seu extremo mais favorável à abiraterona, essa relação de custo-efetividade ainda permaneceria acima do triplo do PIB *per capita* brasileiro. No impacto orçamentário, as cifras são elevadas, com impacto de R\$ 290 milhões em cinco anos, mesmo no cenário com parâmetros mais conservadores.

No nosso estudo, as curvas do modelo foram definidas com base na extrapolação de dados do principal estudo com o medicamento, o qual apresentou uma razão de risco (HR) de 0,65, IC95%: 0,54 a 0,77 (De Bono *et al.*, 2011). Considerando-se o intervalo de confiança para o cenário mais favorável, ou seja, HR para sobrevida global de 0,54 (menos de 20% melhor do que o caso base), verificamos que é inverossímil que seja possível que o ganho tanto em QALY quanto em ano de vida ganho triplique (uma vez que os resultados do caso base foram de 0,30 e seria necessário que chegassem a 0,90 para que se alcançasse um resultado abaixo de três vezes o PIB *per capita*).

Dados sobre ganho de QALY e anos de vida em outros modelos de custo-efetividade da abiraterona estão disponíveis na literatura internacional. Os resultados desses estudos em termos de QALY e anos de vida ganhos (abiraterona ver-

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário

Cenário	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total
Tempo de tratamento de 12 meses; 10% de casos novos nos anos subsequentes						
Tamanho da população-alvo	4.099	410	410	410	410	-
Custo total	R\$ 336.642.672	R\$ 33.672.480	R\$ 33.672.480	R\$ 33.672.480	R\$ 33.672.480	R\$ 471.332.592
Tempo de tratamento de 12 meses; 20% de casos novos nos anos subsequentes						
Tamanho da população-alvo	4.099	820	820	820	820	-
Custo total	R\$ 336.642.672	R\$ 67.344.960	R\$ 67.344.960	R\$ 67.344.960	R\$ 67.344.960	R\$ 606.022.512
Tempo de tratamento de 12 meses; 30% de casos novos nos anos subsequentes						
Tamanho da população-alvo	4.099	1.230	1.230	1.230	1.230	-
Custo total	R\$ 336.642.672	R\$ 101.017.440	R\$ 101.017.440	R\$ 101.017.440	R\$ 101.017.440	R\$ 740.712.432
Tempo de tratamento de 7,4 meses; 10% de casos novos nos anos subsequentes						
Tamanho da população-alvo	4.099	410	410	410	410	-
Custo total	R\$ 207.596.314	R\$ 20.764.696	R\$ 20.764.696	R\$ 20.764.696	R\$ 20.764.696	R\$ 290.655.098
Tempo de tratamento de 7,4 meses; 20% de casos novos nos anos subsequentes						
Tamanho da população-alvo	4.099	820	820	820	820	-
Custo total	R\$ 207.596.314	R\$ 41.529.392	R\$ 41.529.392	R\$ 41.529.392	R\$ 41.529.392	R\$ 373.713.882
Tempo de tratamento de 7,4 meses; 30% de casos novos nos anos subsequentes						
Tamanho da população-alvo	4.099	1.230	1.230	1.230	1.230	-
Custo total	R\$ 207.596.314	R\$ 62.294.088	R\$ 62.294.088	R\$ 62.294.088	R\$ 62.294.088	R\$ 456.772.666

o tratamento padrão) variam amplamente, havendo dois estudos cujos resultados de 0,06 e 0,27 foram menos favoráveis que o do presente trabalho (Pereira *et al.*, 2012; Zhong *et al.*, 2013); um estudo chegou a 0,30, número quase idêntico ao aqui estimado (Chopra *et al.*, 2012); e dois trabalhos encontraram valores de 0,47 (Marin Piva *et al.*, 2016; Persson *et al.*, 2012), maiores do que os apresentados na presente avaliação. Porém, conhecendo-se o custo do medicamento no Brasil, mesmo que tivéssemos encontrado os valores mais favoráveis da literatura (Marin Piva *et al.*, 2016), os resultados para um limiar de três vezes o PIB *per capita* ainda não seriam custo-efetivos.

No que diz respeito ao impacto orçamentário, comparando-se o custo da abiraterona com o de outros medicamentos recentemente incorporados utilizados para o tratamento do câncer, não há como assumir um cenário favorável para esse medicamento. No nosso estudo, adotamos uma taxa de incorporação de 100% no tempo zero, com incerteza de tempo de tratamento que poderia variar de 7 a 12 meses. Nesse sentido, mesmo que assumíssemos um tempo de tratamento de sete meses, o qual teria um impacto mínimo, este seria de R\$ 290 milhões. Para a incorporação do medicamento pertuzumabe, por exemplo, incorporado em 2017 para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado a trastuzumabe e docetaxel, embora no parecer o medicamento não tenha se mostrado custo-efetivo, o cenário alternativo apresentado pelo fabricante demonstrou um impacto orçamentário de 201 milhões de reais em cinco anos (Ministério da Saúde, 2017), ou seja, quase 90 milhões a menos do impacto avaliado para incorporação da abiraterona.

No que diz respeito ao cenário internacional, faz-se interessante analisar a perspectiva de países como Inglaterra e Canadá. Na Inglaterra, a abiraterona foi disponibilizada como opção para pacientes com as condições clínicas da população-alvo do presente estudo, desde que houvesse progressão documentada após uso de docetaxel e o preço fosse mantido conforme acordo comercial com o *National Health System da Inglaterra* (NHS) da Inglaterra. Nesse país, a RCEI de submissão foi de £46,800 por QALY, tendo o NICE considerado que o valor real seria maior, mas não superior a £50,000 por QALY.

No Canadá, o *Pan-Canadian Oncology Drug Review* (pCODR) recomendou a incorporação do medicamento em 2013, mas somente para pacientes assintomáticos ou levemente sintomáticos resistentes à terapia antiandrogênica que não tivessem recebido quimioterapia prévia e com ECOG entre 0 e 1. A RCEI apresentada na submissão foi de C\$ 128.197 por QALY, o qual poderia chegar a C\$258,428 por QALY, de acordo com o comitê de avaliação. Assim, realizando-se a conversão para a moeda brasileira, tanto do valor na Inglaterra quanto aquele apresentado no Canadá, pode-se inferir que no Brasil

as estimativas estariam mais próximas do cenário europeu do que em relação ao canadense, sendo necessário considerar o cenário econômico de cada um dos países para subsidiar uma tomada de decisão.

É importante reconhecer algumas limitações do nosso estudo. Primeiro, não foi possível variar os parâmetros de efetividade em sobrevida global e livre de progressão, tendo em vista o tipo de modelo construído. Além disso, foi necessário utilizar dados de utilidade internacionais, uma vez que dados nacionais não estavam disponíveis. Outra limitação diz respeito aos dados de custo de seguimento pós-progressão, os quais são oriundos de uma pequena amostra, da cidade de Porto Alegre, sendo feita uma suposição sobre o momento de progressão (foram considerados os custos nos oito meses anteriores ao óbito). Contudo, considerando a robustez dos resultados em relação à incerteza desses parâmetros, tais limitações não parecem ter impacto nas conclusões do estudo.

Conclusões

Estudos demonstram que a abiraterona é efetiva para o tratamento do CaPm resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia, quando comparada ao uso de placebo. No entanto, os ganhos de sobrevida, tanto global quanto livre de progressão do PSA, são pequenos e o elevado custo do tratamento torna-o não custo-efetivo mesmo se considerando todas as incertezas do modelo de análise favoráveis ao medicamento e também um limiar elevado, de três vezes o PIB *per capita*. No nosso estudo, a RCEI atingiu cerca de nove vezes o PIB *per capita* por QALY, com um cenário de impacto financeiro importante sobre o SUS caso o medicamento fosse incorporado.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe técnica da Conitec, em especial ao analista de Políticas Sociais do Ministério da Saúde Ivan Ricardo Zimmermann, pelos esclarecimentos referentes à extração primária de dados do DATASUS e também a questões relacionadas a custos de medicamentos.

Referências bibliográficas

- Chopra A, Gluck S, Montero AJ, Kumar K, Avancha VR, Lopes G. Cost-effectiveness evaluation of abiraterone in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel. *J Clin Oncol.* 2012;30.
- Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630-42. doi:10.1016/j.eururo.2016.08.002.
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1995-2005.

- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54. doi:10.1016/S0140-6736(10)61389-X.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:983-92. doi:10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
- Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:154-79.
- Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* version 5.1.0 2011.
- Inca. Atlas de Mortalidade por Câncer 1996-2014. 2014.
- Inca. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; 2017.
- Krahn MD, Zagorski B, Laporte A, Alibhai SMH, Bremner KE, Tomlinson G, et al. Healthcare costs associated with prostate cancer: estimates from a population-based study. *BJU Int*. 2010;105:338-46. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08758.x.
- Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-related quality of life and health utilities in metastatic castrate-resistant prostate cancer: a survey capturing experiences from a diverse sample of UK patients. *Value Health*. 2015;18:1152-7. doi:10.1016/j.jval.2015.08.012.
- Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1210-7. doi:10.1016/S1470-2045(12)70473-4.
- Marin Piva H, Castro Cordero JA, Sabater Cabrera E. Cost-effectiveness analysis of abiraterone in patients with metastatic, castration-resistant, prostate cancer with progression after receiving chemotherapy with docetaxel, compared with receiving only palliative support: the perspective of the Costa Rican public health system (Caja Costarricense De Seguro Social). *Value Health*. 2016;19:A154.
- Ministério da Saúde. Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel. 2017.
- NICE. Technology appraisal guidance. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. 2016.
- Pereira ML, Bahmdouni LSK, Pepe C, Teich V. Cost-effectiveness analysis of abiraterone for the treatment of advanced prostate cancer under the Brazilian private health care system. *Value Health*. 2012;15:A424-5
- Persson U, Nilsson S, Hjortsberg C, Prütz C. Economic evaluation of abiraterone acetate as treatment for metastatic castration resistant prostate cancer after failure of docetaxel in Sweden. *Value Health*. 2012;15:A219. doi:10.1016/j.jval.2012.03.1183.
- Ribeiro RA, Neyeloff JL, Itria A, Santos VCC, Vianna CMM, Silva EN, et al. Diretriz metodológica para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde no Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(3):174-84.
- Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004;90:1163-8. doi:10.1038/sj.bjc.6601654.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*. 2012;367:1187-97. doi:10.1056/NEJMoa1207506.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11-30. doi:10.3322/caac.21166.
- Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, Botteman MF. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ*. 2013;16:19-29. doi:10.3111/13696998.2012.719054.
- Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol*. 2016;23:404-11.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1502-12. doi:10.1056/NEJMoa040720.
- Van Praet C, Rottey S, Van Hende F, Pelgrims G, Demey W, Van Aelst F, et al. Abiraterone acetate post-docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer in the Belgian compassionate use program. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2016;34:254.e7-254.e13. doi:10.1016/j.urolonc.2015.12.017.
- Xavier CA. Judicialização da Saúde no Brasil: principais projetos desenvolvidos pela coordenação de assuntos judiciais. Brasília; 2017.
- Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, et al. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2013;8:e64275. doi:10.1371/journal.pone.0064275.

Avaliação clínica e econômica do uso de dexmedetomidina em um hospital universitário

Clinical and economic evaluation of dexmetomidine use at an university hospital

Íkaro Matheus Mota de Sá Moreira Lima¹, Iara Antônia Lustosa Nogueira²

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p134-139

Palavras-chave:

dexmedetomidina, farmacoeconomia, uso de medicamentos

Keywords:

dexmedetomidine, pharmacoeconomics, drug utilization

RESUMO

Objetivo: Avaliar a utilização clínica da dexmedetomidina e o custo econômico de sua aquisição em pacientes adultos em um hospital universitário. **Métodos:** Estudo observacional e descritivo do tipo prospectivo, em que foram analisados os formulários de solicitações do medicamento entre 15 de dezembro de 2016 e 15 de dezembro de 2017. Os dados coletados foram idade, gênero, dias solicitados e liberados, justificativa clínica, dose, posologia e via de administração. O custo financeiro foi calculado considerando o valor unitário do medicamento. A análise estatística foi realizada pelo STATA12.0. **Resultados:** Foram coletados 79 formulários; 14 foram da UTI cardiológica, 41, da UTI de adulto e 24, do centro cirúrgico. As solicitações foram separadas em grupos cirúrgico e clínico. Foi observada prevalência de pacientes com idade acima de 30 anos e sexo masculino. No grupo cirúrgico, o tempo médio de solicitação e liberação foi igual, enquanto no grupo clínico foi de 3,73 e 3 dias, respectivamente. A dose diária foi de 233,33 mcg/dia no grupo cirúrgico e de 773,77 µg/dia no clínico. No grupo cirúrgico, o uso foi para sedação em plástica mamária não estética; no grupo clínico, foi para agitação psicomotora, sedoanalgesia e *delirium*. O custo no grupo clínico foi de R\$ 58.470,65, enquanto no grupo cirúrgico foi de R\$ 2.995,65, totalizando R\$ 61.466,30. **Conclusão:** O custo econômico encontrado com o uso do medicamento foi similar ao achado em outro hospital público de alta complexidade.

ABSTRACT

Objective: Evaluate clinical dexmetomidine use and economic impact of its acquisition to adult patients at a university hospital. **Methods:** Observational and descriptive study, of prospective type, in which the medication request forms received between December 15th, 2016 and December 15th, 2017 were analyzed. The data collected were age, gender, days requested and released, clinical justification, dosage, posology and method of administration. The financial cost was calculated assuming the unitary value of the medicine. The statistical analysis was performed by Stata 12.0. **Results:** 79 forms were collected. 14 were from the coronary care unit, 41 from the adult intensive care unit and 24 from the surgery center. The requests were divided into surgical group and clinical group. Most patients were male aged 30 or more. For the surgical group, the request and release time were mostly the same, meanwhile for the clinical one it was 3.73 and 3 days, respectively. The daily dosage was 233.33 mcg/day in the surgical group and 773.77 µg/day in the clinical one. In the surgical group the use was due to sedation in non-aesthetic breast surgeries. In the clinical one it was for psychomotor agitation, sedoanalgesia and delirium. The cost for the clinical group was R\$ 58,470.65, while for the surgical one it was R\$ 2,995.65, summing up R\$ 61,466.30. **Conclusion:** The financial cost demanded with the use of the medicine was similar to the one found in another high complexity public hospital.

Recebido em: 22/03/2018. Aprovado para publicação em: 06/08/2018.

1. Farmacêutico residente em Clínicas Médica e Cirúrgica, Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil.

2. Doutora em Ciências da Saúde e chefe do Setor de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA), São Luís, Maranhão, Brasil.

Financiamento: O respectivo trabalho foi financiado pelos próprios pesquisadores. Este trabalho não foi apresentado em congresso até esta data.

Local onde o estudo foi realizado: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA).

Autor correspondente: Íkaro Matheus Mota de Sá Moreira Lima. Rua Barão de Itapary, 227, Centro, São Luís, MA. CEP: 65020-070. Telefone: (99) 98146-1960.

Introdução

Os medicamentos representam um dos componentes com mais impacto nos custos dos serviços de saúde (Laing *et al.*, 2003). Ações destinadas a melhoria e eficiência dos serviços de saúde visam a seu uso racional (Kahn, 2006). Dentre as classes terapêuticas, os fármacos sedativos são cruciais na redução de custos e na otimização de benefícios clínicos em pacientes hospitalizados (Laing *et al.*, 2003; Kahn, 2006). Tais fármacos são utilizados em situações clínicas como diminuição da atividade motora, estabilidade mental, redução do estresse, prevenção no retardo da recuperação e liberação da ventilação mecânica, conferindo conforto aos pacientes e suas famílias (Robinson *et al.*, 2008). A escolha ou combinação de agentes sedativos é essencial para aliviar estímulos nocivos, estresse, ansiedade, além de minimizar os riscos de eventos adversos (Carollo *et al.*, 2008).

O uso de sedativos pode desencadear *delirium*, uma flutuação aguda no estado mental caracterizada por desatenção, pensamento desorganizado e possível alteração do nível de consciência (Pun & Ely, 2007). Observa-se que há desenvolvimento de *delirium* em pacientes críticos, acometendo de 20% a 50% de pacientes não ventilados e 60% a 80% de pacientes ventilados mecanicamente (Pun & Ely, 2007). O desenvolvimento de *delirium* em idosos está associado a aumento da morbimortalidade, comprometimento cognitivo, risco de desenvolvimento ou agravamento de demência, aumento dos custos hospitalares e chance de reinternação (Siddiqi *et al.*, 2009).

A dexmedetomidina é um agonista potente e altamente seletivo do adrenoceptor α -2 com propriedades sedativas, analgésicas, ansiolíticas, simpaticolíticas e limitadoras de opioides, proporcionando “sedação consciente”, na qual os pacientes parecem estar inertes, mas ficam facilmente estimulados, prontos a ajudar e comunicativos quando estimulados (Afonso & Reis, 2012). A dexmedetomidina (Precedex[®]) foi aprovada nos Estados Unidos pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999 e, posteriormente em outros países, para uso em seres humanos como terapia de sedação e analgesia de curta duração em unidade de tratamento intensivo (UTI) (Gertler *et al.*, 2001).

Diversos guias clínicos recomendam o uso de dexmedetomidina para a “sedação consciente” em procedimentos terapêuticos, diagnósticos e cirúrgicos menores em pacientes sob cuidados intensivos, destacando suas propriedades farmacológicas e perfil de segurança, reduzindo a necessidade de doses adicionais de opioides e outros sedativos (Celis *et al.*, 2007; Barr *et al.*, 2013; Carlos & Ortiz, 2013).

Em razão do custo mais elevado que o de outros medicamentos, a aquisição de dexmedetomidina requer uma análise detalhada em termos farmacoeconômicos, a fim de proporcionar seu uso racional no momento da definição da

melhor terapia sedativa e analgésica (Carlos & Ortiz, 2013). Dessa forma, este estudo teve o objetivo de avaliar a utilização clínica da dexmedetomidina e o custo econômico de sua aquisição em pacientes adultos do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão (HU-UFMA).

Métodos

A pesquisa trata-se de um estudo observacional e descritivo do tipo prospectivo, em que foram acompanhadas as solicitações do medicamento dexmedetomidina no período de 15 de dezembro de 2016 a 15 de dezembro de 2017, atendidas na Unidade de Farmácia Adulto do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). O HU-UFMA é referência estadual para procedimentos de alta complexidade em diversas áreas, possuindo 573 leitos, sendo 63 de UTI (Neonatal, Adulto e Pediátrica) e 22 leitos de isolamentos, além de 16 salas de cirurgias [Ministério da Saúde (Brasil), 2013].

A amostra do estudo foi composta das prescrições e formulários de solicitação de medicamentos não padronizados e/ou padronizados de uso restrito dos pacientes que utilizaram dexmedetomidina durante sua internação no HU-UFMA. Para o cálculo da amostra, foi realizado um levantamento do número de solicitações de dexmedetomidina atendidas pela farmácia no período de abril a maio de 2016. Nesse cálculo, consideraram-se frequência de solicitação encontrada nesse período, erro amostral de 5% e nível de confiança de 95%, tendo sido estimada uma amostra de 70 solicitações.

Foram considerados como critérios de inclusão prescrições médicas e formulários de solicitação de dexmedetomidina de pacientes adultos (maiores de 18 anos) carimbados e assinados por profissional médico, com data de requisição, nome do paciente, idade, nome do princípio ativo com concentração, posologia, via de administração, tempo de tratamento, além da assinatura e parecer do farmacêutico. Foram excluídas as solicitações dos pacientes que evoluíram com óbito antes da utilização do medicamento. Os dados idade, gênero, dias solicitados pelo médico, dias liberados pelo farmacêutico, justificativa clínica, dose ($\mu\text{g}/\text{dia}$), posologia e via de administração foram coletados em formulário próprio da pesquisa.

As justificativas clínicas utilizadas nas solicitações dos formulários de uso restrito para o uso da dexmedetomidina foram agrupadas segundo indicação clínica, para posterior análise com as indicações padronizadas pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) do HU-UFMA, além das indicações terapêuticas de ensaios clínicos randomizados e suas revisões sistemáticas. A busca dos ensaios clínicos randomizados de dexmedetomidina e suas revisões sistemáticas foi efetuada utilizando-se o descritor *Mesh dexmedetomidine* nas bases de dados PubMed, Cochrane Library, Lilacs e Biblioteca

Virtual em Saúde (BVS). Foram incluídos os artigos com texto completo disponível e publicados nas línguas portuguesa, inglesa, espanhola e somente estudos cujas características avaliaram o uso de dexmedetomidina em humanos adultos.

As prescrições e formulários de dexmedetomidina dos pacientes foram agrupados conforme a unidade de solicitação, sendo classificados em cirúrgico (centro cirúrgico) e clínico (UTI de adulto e UTI cardiológica). A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o programa estatístico STATA 12.0. As variáveis categóricas foram descritas por meio de frequências absoluta e relativa, e as numéricas, em média e desvio-padrão. Para analisar a diferença das variáveis numéricas e qualitativas entre os grupos, foram utilizados o teste não paramétrico de Mann-Whitney e o teste Qui-quadrado, respectivamente. A correlação entre as variáveis foi testada utilizando o coeficiente de correlação de Pearson's (r). O nível de significância estatística estabelecido foi 5% (p-valor < 0,05).

O levantamento do custo financeiro foi feito após agrupamento dos tratamentos descritos nas solicitações do medicamento. O valor unitário da ampola do medicamento fornecido pela instituição (UASG 154072 - pregão 00022/2016, período de vigência: 08/06/2016 até 07/06/2017) foi de R\$ 110,95. Essa pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HU-UFMA para apreciação e foi aprovada por meio do Parecer nº 1.824.716/2016.

Resultados

Durante a pesquisa, 85 prescrições e 79 formulários de solicitações foram elegíveis para avaliação dos dados clínicos e econômicos. A diferença entre o número de solicitações e prescrições deve-se ao fato de não terem sido encontrados seis formulários de solicitação nos registros da unidade de farmácia, contudo houve a liberação do medicamento, sendo necessário considerá-los para avaliação de custo. Dos 79 formulários, 41 foram da UTI de adulto, 14, da UTI cardiológica e 24, do centro cirúrgico adulto. A Tabela 1 mostra a distribuição das variáveis idade e gênero por grupo.

Na avaliação farmacêutica das prescrições, identificou-se que o padrão de diluição do medicamento era de um frasco-ampola (200 µg/2 ml) para 48 ml de solução fisiológica a 0,9% ou solução glicosada a 5%, com velocidades de infusão mínima de 3 ml/h e máxima de 20 ml/h em bomba de infusão por via endovenosa. As informações referentes às variáveis investigadas (dose, dias solicitados pelo médico, dias liberados pelo farmacêutico, quantidade de frascos por dia e custo por tratamento) estão descritas na Tabela 2.

As justificativas registradas nos formulários de solicitação descreviam apenas a indicação terapêutica para o uso da dexmedetomidina. Foi necessário o acréscimo de informação das respectivas situações clínicas dos pacientes no momento da solicitação do medicamento pelo farmacêutico

Tabela 1. Distribuição das variáveis idade e gênero dos grupos cirúrgico e clínico, São Luís, MA, 2017

Variáveis	Total		Cirúrgico (n = 24)		Clínico (n = 61)		p valor
	N	%	N	%	N	%	
Idade							0,014*
< 30 anos	24	28,23	9	37,5	15	24,6	
30-59	43	50,59	15	62,5	28	45,9	
≥ 60 anos	18	21,18	0	0	18	29,5	
Gênero							0,000*
Feminino	40	47,06	19	79,17	21	34,43	
Masculino	45	52,94	5	20,83	40	65,57	

Qui-quadrado* p < 0,05; N: número. Fonte: elaborada pelo autor.

Tabela 2. Distribuição das variáveis numéricas dos grupos cirúrgico e clínico, São Luís, MA, 2017

Variáveis	Total (n = 85)		Cirúrgico (n = 24)		Clínico (n = 61)		p valor
	M	DP	M	DP	M	DP	
Idade (anos)	44,67	17,09	35,7	11,4	48,28	17,73	0,002*
Nº de dias solicitados (médico)	2,96	2,85	1	0	3,73	3,04	0,000*
Nº de dias liberados (farmacêutico)	2,43	1,72	1	0	3	1,74	0,000*
Dose (µg/dia)	621,17	414,1	233	76,1	773,8	392,4	0,000*
Quantidade de frascos/dia	3,1	2,07	1,16	0,38	3,86	1,96	< 0,001*
Valor (R\$) do tratamento	723,13	748,3	125	37,5	958,5	764,1	0,000*

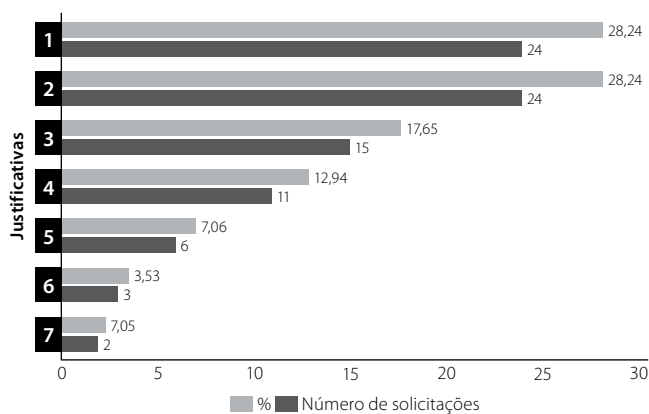
N: número; M: média; DP: desvio-padrão; * p < 0,05. Fonte: elaborada pelo autor.

clínico. Tal medida possibilitou o agrupamento das justificativas segundo condição clínica e indicação terapêutica, as quais estão descritas na Figura 1.

Após o levantamento das justificativas clínicas descritas na Figura 1, foram criados três grupos de pacientes nos quais a finalidade terapêutica da dexmedetomidina foi semelhante, apesar de situações clínicas diferentes. Os grupos criados surgiram da necessidade de avaliar o custo econômico dos tratamentos com indicações clínicas padronizadas ou não pela CFT. A Tabela 3 descreve as indicações clínicas segundo o grupo de pacientes e os respectivos valores dos tratamentos feitos com dexmedetomidina no HU-UFMA.

Discussão

Este estudo investigou o uso terapêutico do medicamento dexmedetomidina e seu respectivo custo econômico no HU-UFMA. A pesquisa evidenciou que o medicamento foi utilizado em pacientes internados na UTI de adulto/cardiológica (grupo clínico) e no centro cirúrgico (grupo cirúrgico). Identificou-se que a maioria dos pacientes era do grupo clínico (71,77%), tinha idade acima de 30 anos (média de 44,67 anos) e era do sexo masculino (52,94%). Observou-se que as variáveis idade e gênero apresentaram diferença estatística entre os grupos cirúrgico e clínico ($p < 0,05$). A diferença estatística entre as variáveis deve-se à singularidade dos perfis dos pacientes, sobretudo às condições clínicas. Em sua maioria, os pacientes do grupo cirúrgico são adultos admitidos para procedimento cirúrgico eletivo, enquanto parte dos pacientes do grupo clínico é de idosos e cronicamente enfermos.



Justificativas: **1:** Pacientes em desmame de sedação e ventilação mecânica com programação de extubação evoluindo com agitação psicomotora; **2:** Sedação para plástica mamária (feminina/masculina); **3:** Agitação psicomotora (refratária ou não ao uso de outros agentes farmacológicos); **4:** Sedoanalgesia (refratária ou não ao uso de benzodiazepínicos e opioides); **5:** Sem justificativas (não foram encontradas as solicitações); **6:** Pacientes em ventilação mecânica prolongada evoluindo com agitação psicomotora; **7:** *Delirium*.

Figura 1. Distribuição das justificativas e condições clínicas dos pacientes que utilizaram a dexmedetomidina durante internação no HU-UFMA, São Luís, MA, 2017.

Tabela 3. Distribuição das indicações clínicas segundo o grupo de pacientes e os respectivos custos

Justificativas de uso clínico	Valor (R\$) do tratamento	
Pacientes com agitação psicomotora e/ou <i>delirium</i> (com ou sem suporte de ventilação mecânica)	52.257,45	85,02
Sedoanalgesia em pacientes internados em unidade de terapia intensiva	5.214,65	8,48
Sedoanalgesia em pacientes submetidos à plástica mamária feminina/masculina não estética	2.995,65	4,88
Sem justificativa (não encontrado registro em formulários/sistema informatizado)	998,55	1,62
Valor total	61.466,30	100%

Sendo assim, as indicações de uso, dose e tempo de tratamento entre os grupos são diferentes, o que ocasiona diferença estatística entre os dados analisados.

Em relação à prescrição de dexmedetomidina, observou-se que no grupo cirúrgico o tempo médio de solicitação e o de liberação foram iguais. Esse fato deve-se ao uso imediato do medicamento no intraoperatório. No grupo clínico, o tempo médio de solicitação foi de 3,73 dias, enquanto o de liberação foi de três dias. Sendo assim, os dados sugerem a existência de um consenso na prática de prescrição e dispensação do medicamento, visando a seu uso racional. Em relação à dose diária, observou-se uma média de 233,33 µg/dia no grupo cirúrgico e de 773,77 µg/dia no grupo clínico. Esses dados convergem com as justificativas terapêuticas apresentadas, em que a principal indicação terapêutica no grupo cirúrgico foi sedação em plástica mamária não estética, que utiliza um frasco do medicamento (200 µg/frasco), excetuando condições como a obesidade, que necessita de maior dose. Já para as indicações terapêuticas do grupo clínico, como agitação psicomotora, a média é de aproximadamente quatro frascos/dia, contudo houve situações clínicas em que foram necessárias doses mais altas do medicamento, como pacientes evoluindo com desmame difícil da ventilação mecânica. Nessas situações, ajusta-se a bomba de infusão para maior velocidade, sendo 20 ml/h a maior velocidade registrada na pesquisa.

Considerando os formulários de solicitação, identificou-se que 92,95% das prescrições médicas de dexmedetomidina foram acompanhadas deles. Observou-se que no grupo clínico os formulários continham apenas a indicação terapêutica, com escassez de informações referentes às condições clínicas dos pacientes. É imprescindível para a análise farmacêutica que essas informações estejam descritas nas justificativas, haja vista a necessidade de avaliação do uso, gerenciamento, programação e compra do medicamento.

Quanto à origem das prescrições com formulário, a maioria (64,71%) foi de pacientes do grupo clínico, o que justifica a diferença de médias estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre todas as variáveis pesquisadas. Não foi encontrada correlação entre as variáveis pesquisadas nos grupos, sendo justificada pelas diferentes características dos pacientes e indicação do uso entre os grupos.

Quanto às justificativas terapêuticas, no grupo cirúrgico (28,24%) o uso foi para sedação em plástica mamária não estética (feminina/masculina) sem depressão respiratória. Esse achado sugere prática clínica de sedoanalgesia pela equipe, visto que todas as cirurgias de plásticas mamárias feitas em 2017 no HU-UFMA utilizaram o medicamento no procedimento anestésico. O estudo de Le bot (Le bot *et al.*, 2015) avaliou a eficácia da dexmedetomidina no intraoperatório e demonstrou que ela possui efeito analgésico intra e pós-operatório, sem necessidade de opioides e sem interferência no tempo de recuperação da anestesia e redução na incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório. Considerando a plástica mamária não estética um procedimento eletivo, a utilização de dexmedetomidina no intraoperatório possibilita a racionalização de recursos hospitalares, reduzindo os efeitos adversos da anestesia, com melhor recuperação e menos tempo de internação hospitalar dos pacientes.

No grupo clínico, as indicações terapêuticas foram para pacientes em agitação psicomotora em ventilação mecânica (31,77%), pacientes com agitação psicomotora (17,65%), sedoanalgesia (12,94%) e pacientes que evoluíram com *delirium* (2,35%). O estudo de Reade (Reade *et al.*, 2016) demonstrou que o uso de dexmedetomidina em pacientes em ventilação mecânica evoluindo com *delirium* e agitação psicomotora reduziu o número de horas sem ventilação durante sete dias, apoiando sua utilização nesses pacientes. O estudo de Riker (Riker *et al.*, 2009) demonstrou que o uso em sedoanalgesia de dexmedetomidina em comparação a midazolam está associado a redução do tempo de ventilação mecânica, menor número de episódios de *delirium* e menos incidências de taquicardia e hipertensão, apesar de mais incidência de bradicardia. Entretanto, o efeito bradicárdico ocasionado pelo uso parece ser inofensivo e não precisa ser tratado (Chen *et al.*, 2015).

A realização de metas de sedação leve é recomendada nas diretrizes da *Society of Critical Care Medicine* (Nelson *et al.*, 2015). Por meio da sedação leve e do efeito poupador de outros sedativos, como benzodiazepínicos, a dexmedetomidina pode diminuir indiretamente a incidência de *delirium*, entretanto seu efeito direto na prevenção de *delirium* permanece teórico e não comprovado (Nelson *et al.*, 2015). Um estudo farmacoeconômico que avaliou o uso de midazolam *versus* dexmedetomidina demonstrou que esta é uma estratégia mais favorável do que o uso daquele, na maioria dos contextos, em termos de consequências clínicas e impacto econômico, sendo associada a menos

ocorrência de *delirium* e duração da ventilação mecânica (Lachaine & Beauchemin, 2012).

A revisão sistemática com metanálise de Chen concluiu que o uso cuidadoso de dexmedetomidina, para sedação prolongada em adultos críticos em ventilação mecânica, pode ajudar a reduzir o tempo de ventilação e a duração da permanência do paciente na UTI. O estudo não encontrou evidências que apoiassem o uso de dexmedetomidina na redução do risco de *delirium*, além de ser tão eficaz quanto os demais sedativos tradicionais para produção e manutenção de sedação de nível leve, todavia pode ser uma escolha mais favorável para uma sedação mais profunda (Chen *et al.*, 2015). Não foram encontradas evidências relativas à redução da duração do desmame nem da mortalidade geral utilizando dexmedetomidina na sedação (Chen *et al.*, 2015).

Os custos da UTI podem representar até 20% do orçamento hospitalar; além do mais, os custos diários dos pacientes em ventilação mecânica podem ser de 20% a 44% superiores aos dos pacientes não ventilados, portanto reduzir o tempo de extubação e a duração da ventilação mecânica está entre os fatores-chave na diminuição de custos da UTI (Dasta *et al.*, 2005; Moerer *et al.*, 2007). Sendo assim, a utilização da dexmedetomidina nas justificativas de sedoanalgesia, *delirium* e agitação psicomotora em pacientes submetidos à ventilação mecânica não pode ser pontuada, do ponto de vista econômico, apenas no custo do medicamento, mas em todo o contexto de gastos e economias de recursos de UTI, sendo necessária uma avaliação mais ampla para analisar o real custo/benefício da sua utilização.

Considerando-se que a dexmedetomidina foi padronizada pela CFT do HU-UFMA para utilização em agitação psicomotora e *delirium*, observa-se que o custo do medicamento no grupo clínico foi de R\$ 58.470,65, tendo o maior valor gasto (85,02%) correspondido à utilização em agitação psicomotora. O custo no grupo cirúrgico foi de R\$ 2.995,65 (4,88%) para utilização em sedoanalgesia em plástica mamária feminina/masculina não estética. Um estudo realizado no Hospital de Medicina de Ribeirão Preto (HCRP) da Universidade de São Paulo (USP) quantificou que o custo com dexmedetomidina, após implementação de formulário de solicitação, de julho a dezembro de 2015, foi de R\$ 119.597,30 (Morais *et al.*, 2016). Do ponto de vista econômico, o valor gasto com dexmedetomidina no HU-UFMA é proporcional ao do HCRP, considerando-se que o tempo de pesquisa deste foi de 18 meses. Os achados de nossa pesquisa e de Morais sugerem que a implantação de formulário de solicitação contribui para o uso racional de medicamentos, sobretudo os de alto custo.

Conclusão

A pesquisa identificou que as principais utilizações terapêuticas de dexmedetomidina no HU-UFMA foram agitação

psicomotora, sedoanalgesia em plástica mamária não esté-tica, sedoanalgesia em UTI e *delirium*. O uso terapêutico do medicamento no HU-UFMA converge com o uso terapêutico publicado em outros estudos internacionais.

Quanto ao impacto econômico, identificou-se que o custo relacionado à utilização do medicamento foi de R\$ 61.466,30. O valor de custo encontrado na pesquisa foi semelhante ao de outro estudo econômico realizado no Brasil. Para o uso racional do medicamento, faz-se necessária a elaboração de um protocolo clínico direcionado ao uso terapêutico, dados a restrição financeira atual dos hospitais públicos e o uso para finalidades não incluídas nas indicações padronizadas pela CFT do HU-UFMA.

Considerando-se a falta de seis formulários de solicitação durante a pesquisa, é necessário reforçar a necessidade do preenchimento dos formulários pelo corpo médico, melhor controle dos processos pela farmácia e efetivação de um sistema de gestão informatizado, dada a necessidade de rastreamento das informações e arquivamento de dados.

O farmacêutico clínico tem papel fundamental no uso racional de medicamentos, mediante a avaliação dos pacientes e suas necessidades farmacoterapêuticas perante a equipe multidisciplinar, promovendo economia de custos, sem restringir a terapêutica necessária aos pacientes.

Agradecimentos

À equipe de Farmácia Clínica, à Farmácia Satélite do Centro Cirúrgico e ao Hospital Universitário, por permitir que esta pesquisa fosse realizada.

Referências bibliográficas

- Afonso J, Reis F. Dexmedetomidina: papel atual em anestesia e cuidados intensivos. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(1):125-33.
- Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2013;41(1):263-306.
- Carlos RFJ, Ortiz IR. Dexmedetomidina versus midazolam para sedación continua en la Unidad de Cuidados Intensivos: análisis de costos en México. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2013;27(4):200-7.
- Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(4):457-61.
- Celis-Rodríguez E, Birchenall C, de la Cal MÁ, Castorena Arellano G, Hernández A, Ceraso D, et al. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la sedo-analgesia en el paciente adulto críticamente enfermo. *Med Intensiva*. 2007;31(8):428-71.
- Chen K, Lu Z, Xin YC, Cai Y, Chen Y, Pan SM. Alpha-2 agonists for long-term sedation during mechanical ventilation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015. Jan 6;1:CD010269.
- Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1266-71.
- Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2001;14(1):13-21.
- Kahn JM. Understanding economic outcomes in critical care. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12(5):399-404.
- Lachaine J, Beauchemin C. Economic evaluation of dexmedetomidine relative to midazolam for sedation in the intensive care unit. *Can J Hosp Pharm*. 2012;65(2):103-10.
- Laing R, Waning B, Gray A, Ford N, 't Hoen E. 25 years of the WHO essential medicines lists: progress and challenges. *Lancet*. 2003;361(9370):1723-9.
- Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly MP, Brasher C, et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81(10):1105-17.
- Ministério da Saúde (Brasil). Diretoria de Atenção à Saúde e Gestão de Contratos. Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão – HU-UFMA. 2013.
- Moerer O, Plock E, Mgbor U, Schmid A, Schneider H, Wischnewsky MB, et al. A German national prevalence study on the cost of intensive care: an evaluation from 51 intensive care units. *Crit Care*. 2007;11(3):R69.
- Morais AAL, Araki AP, Sanches MP. Implantação de formulário para utilização e dispensação de medicamentos impactantes no orçamento hospitalar. *Experiências Exitosas de Farmacêuticos no SUS*. 2016;4(4):73-80.
- Nelson S, Muzyk AJ, Bucklin MH, Brudney S, Gagliardi JP. Defining the role of dexmedetomidine in the prevention of delirium in the intensive care unit. *Biomed Res Int*. 2015;2015:635-737.
- Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest*. 2007;132(2):624-36.
- Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, Bailey M, Bersten A, Cheung B, et al. Effect of dexmedetomidine added to standard care on ventilator-free time in patients with agitated delirium: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(14):1460-8.
- Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, Ceraso D, Wisemandle W, Koura F, et al. Dexmedetomidine vs. midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial. *JAMA*. 2009;301(5):489-99.
- Robinson BR, Mueller EW, Henson K, Branson RD, Barsoum S, Tsuei BJ. An analgesia-delirium-sedation protocol for critically ill trauma patients reduces ventilator days and hospital length of stay. *J Trauma*. 2008;65(3):517-26.
- Siddiqi N, Clegg A, Young J. Delirium in care homes. *Rev Clin Gerontol*. 2009;19(4):309-16.

Regulação dos medicamentos inovadores em Portugal enquanto exemplo de transparência, *accountability* e governança pública: nem todas as áreas nascem iguais

Regulation of innovative drugs in Portugal as an example of transparency, accountability and public governance: not all areas are born equal

Pedro Miguel Alves Ribeiro Correia¹, Maria João Vergueiro²

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p140-147

Palavras-chave:

administração pública, INFARMED, regulação, terapêuticas inovadoras, políticas públicas

Keywords:

public administration, INFARMED, regulation, innovative therapies, public policies

RESUMO

Objetivo: A regulação como uma área da governança, está patente nas diversas dimensões da administração pública atual. A atividade de regulação das tecnologias da saúde em Portugal é executada pelo INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde), enquanto entidade autónoma administrativa sob a tutela do Ministério da Saúde, exercendo um papel fundamental na avaliação do financiamento dos medicamentos inovadores pelo Estado. Foi criada uma figura designada de Autorização de Utilização Especial (AUE) que permite acesso a medicamentos que estão sob processo de avaliação pelo INFARMED, ainda não comparticipados, o que representa um esforço financeiro extra por parte do Estado. Neste trabalho os autores pretendem analisar as AUEs concedidas num determinado período de tempo com o propósito de identificar áreas prioritárias de estratégia administrativa e de regulação. **Métodos:** Foram utilizados neste trabalho dados do INFARMED referentes às AUE concedidas no período de 1 de janeiro a 31 de agosto de 2016. A análise encontra-se subdividida por categorias de análise: frequência absoluta de cada área terapêutica e frequência absoluta de cada medicamento. **Resultados:** Da análise dos dados ressaltam duas realidades, 60% das AUE concedidas são referentes à área terapêutica da oncologia, sendo a segunda área terapêutica mais visada a oftalmologia que corresponde a apenas 15%; e dos 10 fármacos mais requisitados por AUE, 7 são utilizados para tratamento de doenças oncológicas. **Conclusões:** Desta análise se infere que os esforços das entidades administrativas e reguladoras e as reformas políticas no que toca ao medicamento devem incidir sobretudo na área da patologia oncológica, tendo em conta o actual panorama crescente no que toca às tecnologias de inovação na saúde.

ABSTRACT

Objective: Regulation as an area of governance becomes evident in the different dimensions of contemporary public administration. The regulatory activity concerning health technologies in Portugal is carried out by INFARMED (National Authority of Medication and Health Products), as an autonomous administrative entity under the Ministry of Health's jurisdiction, playing a fundamental role in the evaluation of the innovative drugs' financing terms by the State. A figure called Special Authorization Use (AUE) was created to allow access to drugs that are under evaluation by INFARMED, which are not yet reimbursable, representing a significant financial effort by the State. In this work the authors analyzed AUEs granted during a determined period of time in order to identify

Recebido em: 23/06/2016. Aprovado para publicação em: 17/03/2018.

1. Doutoramento em Ciências Sociais (Especialidade em Administração Pública) - Universidade Técnica de Lisboa (UTL); Licenciatura em Estatística e Gestão de Informação - Universidade Nova de Lisboa (NOVA); Professor do Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas (ISCSPP) - Universidade de Lisboa (ULisboa); Investigador Integrado do Centro de Administração e Políticas Públicas (CAPP) - ISCSPP-ULisboa; Investigador Colaborador do Centro Interdisciplinar de Estudos de Género (CIEG) - ISCSPP-ULisboa; Consultor da Direção-Geral da Política de Justiça (DGPJ), Ministério da Justiça; Coordenador do Observatório Nacional de Administração Pública (ONAP), ISCSPP-ULisboa.

2. Doutoranda em Administração da Saúde, Instituto Superior de Ciências Sociais e Políticas (ISCSPP), Universidade de Lisboa (ULisboa); Licenciatura em Medicina pelo Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto (ICBAS-UP); Assistente Hospitalar de Oncologia Médica; Therapeutic Area Head Solid Tumors - Medical Department, na Novartis Oncology Portugal.

critical areas for administrative and regulatory strategies. **Methods:** The authors used data from the INFARMED for AUEs granted from January 1st to the 31st of August 2016. This analysis is divided according to category: absolute frequency of each therapeutic area and absolute frequency of each drug. **Results:** Data analysis highlights two realities: 60% of the AUEs granted refer to the oncology therapeutic area, being the second most frequent the ophthalmologic area corresponding to only 15%; and 7 out of the 10 most required drugs through AUEs are used to treat oncological diseases. **Conclusions:** From this analysis, it can be inferred that the efforts of the administrative and regulatory authorities and the political reforms regarding drug policies should focus mainly on the area of cancer pathology, considering the current growing panorama regarding the technologies of innovation in health.

Introdução

A governança representa um paradigma de reforma da administração pública contemporânea alvo de intensa investigação e menção na literatura e no ambiente académico atual. No entanto, alguns dos conceitos que a palavra encerra são tão antigos como a história da humanidade (Emmerij, Jolly, & Weiss, 2001).

A admissão ao léxico internacional da administração e das políticas públicas, da Governança, deu-se nas décadas de 80 e 90 do século XX, permeando de uma forma quase universal a agenda e o discurso das atividades financiadas por instituições públicas e privadas (Weiss, 2000). A adoção de princípios de boa governança por parte das instituições financeiras mundiais como critério de seleção dos países ou entidades passíveis de receberem ajuda financeira externa foi um ponto fulcral nesta adoção universal da teoria administrativa que o termo encerra. As medidas a implementar nos países, exigidas pelas grandes instituições financeiras, como o Fundo Monetário Internacional e o Banco Mundial, em contrapartida aos programas de ajuda financeira, tinham como objetivo assegurar a disciplina fiscal e monetária, mas também encerravam em si uma exigência a longo prazo de reestruturação do papel do Estado na alocação dos recursos do mercado (Nanda, 2006).

O grande impulso na divulgação da governança enquanto teoria da administração pública nos círculos académicos foi dado sobretudo com a contribuição dos autores Laurence E. Lynn Jr., Carolyn J. Heinrich, e Carolyn J. Hill (Lynn & Heinrich, 2000; Lynn, Heinrich & Hill, 1999, 2001) cujo trabalho representa uma discussão alargada deste campo de investigação, das questões e desafios que, do ponto de vista de políticas e de administração pública, levanta essa mesma investigação, e das estruturas institucionais necessárias para se encontrarem soluções para os problemas administrativos. Os autores sugerem que a governança como teoria administrativa tem o potencial de unificar a literatura sobre políticas públicas e administração pública que se começava a espalhar no início dos anos 80 e 90 do século passado, aplicando-lhe objetivos e interpretações comuns e destacando uma contribuição crítica de um conjunto robusto de investigação que se desenvolveu nessa área (Frederickson *et al.*, 2012). Lynn e os

seus colegas defendem que a grande questão no cerne da pesquisa científica relacionada com a governança é: “como podem os regimes, agências, programas e atividades do setor público ser organizados e geridos para atingirem os propósitos públicos?” (Lynn *et al.*, 2001).

Mas o que significa exatamente governança e boa governança? De que forma estão tão enraizadas no discurso político e administrativo se encontramos na literatura diversas definições do termo, nem sempre totalmente concordantes?

Foi Harlan Cleveland nos anos 70 que primeiro utilizou a palavra “governança” como uma alternativa à expressão “administração pública”, defendendo-a nos seus múltiplos discursos e publicações como a corrente de orientação administrativa mais próxima dos indivíduos e mais capaz de enquadrar as soluções para as questões da administração pública contemporânea (Cleveland, 1972).

A “Comissão da Governança Global” descreve governança como o conjunto das diferentes formas que os indivíduos e as instituições públicas e privadas utilizam para gerirem os seus assuntos comuns, sendo um processo contínuo no qual os interesses comuns e também os divergentes podem ser acomodados em função de ações cooperativas que possam ser tomadas (Commission on Global Governance, 1995).

Os autores Lynn, Heinrich e Hill (Lynn *et al.*, 2001) descrevem este fenómeno de adoção dos princípios da governança na esfera pública e privada como a forma de enquadrar as decisões e ações globais e locais e como referência às normas formais e informais de determinada instituição, não sendo obrigatória uma definição formal, já que na verdade o termo apresenta uma componente intuitiva tão intensa que quem o aplica está enquadrado de uma forma automática. Nesta perspetiva, quando os autores utilizam o termo governança como uma forma de atingir objetivos políticos ou organizacionais pode não ser claro se se referem à estrutura organizacional, a processos administrativos, a incentivos e regras, a filosofias administrativas, ou a uma combinação destes e de outros elementos.

De acordo com Frederickson (Frederickson *et al.*, 2012) existem cinco problemas principais, na governança, que podem predizer entraves à sua correta aplicação na prática. Um deles é tratar-se de um conceito administrativo popular e considerado “na moda” com tudo o que de positivo (in-

teresse académico, grande volume de produção científica) e de negativo (efemeridade, perda de qualidade na investigação disseminada) acarreta, sendo um segundo problema relacionado com este, o facto de ser impreciso, podendo tornar as pesquisas e a investigação mais complexas e dando ainda espaço para diferentes interpretações aquando das tentativas de implementar na prática o defendido na academia. A imprecisão na definição acarreta ainda o problema da conceção de valores, que está implícita ao tema, poder ter diferentes interpretações, podendo não ser percebidos da mesma forma universalmente e gerar uma concordância falsa entre académicos ou até mesmo entre burocratas. Em terceiro lugar o termo governança carrega uma associação a visões negativas pré-existentes acerca das instituições governamentais e burocráticas. Depois é sobretudo sobre mudança prospetiva e sobre implementação de reformas, não passando necessariamente por uma descrição das relações interjurisdicionais entre os sectores público e privado. Por último, a governança tende a dar uma ênfase e importância desmesuradas às instituições não-governamentais, ou seja, raramente os serviços prestados pelas instituições públicas são desprovidos de uma relação ou parceria público-privada.

Citando Janet Newman, é interessante notar que a governança falha em lidar adequadamente com questões de diversidade e padrões de inclusão nos quais é baseada (Newman, 2000).

Após análise de algumas destas diferentes abordagens à governança sobressai o facto de não parecer que este conceito traga realmente algo totalmente novo à administração pública, mas em todos os casos parece existir o ponto comum da necessidade da envolvimento de diversos parceiros, públicos e privados, na tentativa de garantir o melhor, mais justo e equitativo serviço público possível.

Os académicos dedicados à governança devem estar preparados para explicar não só o que é a governança, mas também o que esta não é (Frederickson, 2009).

Regulação no contexto da governança

O interesse académico na regulação como forma de governança ou como fazendo parte dela, e no estado regulador como uma das suas partes mais características, sofreu um aumento marcado nas últimas décadas.

Desde meados dos anos 80 do século XX que a governança através da regulação deixou de ser uma peculiaridade da administração pública americana para passar a ser central nas reformas na União Europeia (Majone, 1994), América Latina (Jordana & Levi-Faur, 2003; Manzetti, 2000), Ásia (Jayasuriya, 2001) e na generalidade dos países em vias de desenvolvimento (Cook *et al.*, 2005).

A regulação como um dos pontos-chave da governança, como uma realidade institucional, como um campo de

estudo académico e como um discurso público ganhou um espaço de destaque na esfera da vida política, patente no avanço institucional da regulação no contexto da privatização e do neoliberalismo, com a criação de mais e mais entidades reguladoras autónomas, no desenvolvimento de políticas para a promoção da competitividade económica (*regulation-for-competition*), estando as novas autoridades regulatórias empenhadas em atingir e promover a competição (*more rules, more competition*) (Vogel, 1998).

A transferência do conhecimento de regulação da esfera unicamente política para um contexto mais social faz sentido à luz dos princípios da governança na medida em que as entidades regulatórias têm uma influência clara sobre os ministérios podendo servir de alavancas na relação entre o estado e os interesses económicos, não esquecendo a parte social que deverá, em última análise, estar sempre patente na formulação das soluções do Estado.

Por outro lado, os benefícios e custos que a regulação impõe aos negócios e, em particular, às entidades privadas envolvidas em determinada situação não são claros e têm também de ser acautelados no sentido de promover a sustentabilidade económica do país (Jordana & Levi-Faur, 2004).

As diversas definições de regulação refletem diferentes preocupações académicas, métodos de pesquisa, diferentes experiências pessoais, nacionais e históricas do formulador da definição. Baldiwn (Baldwin *et al.*, 1998) identificou na literatura três significados principais:

- Regulação como uma forma específica de governança: um conjunto de regras autoritárias acompanhadas muitas vezes por uma agência administrativa para monitorizar e reforçar a *compliance*;
- Regulação como governança no sentido geral: esforço agregado de agências do Estado para guiar a economia;
- Regulação no seu sentido mais lato: todos os mecanismos de controlo social, incluindo não-intencionais e processos não atribuíveis ao Estado.

A última definição tem ganho maior ênfase na literatura construtivista e socio-legal, muito derivado do aumento crescente de regimes internacionais semi-consensuais para a governança de problemas globais como armas de destruição massiva e as alterações climáticas (Jordana & Levi-Faur, 2004).

As relações entre regulação e competição também sofreram mudanças nas últimas décadas. No início da década de 1970 George Stigler escreveu que “regulação e competição são amigos retóricos e inimigos mortais” (Stigler, 1975).

Apesar desta noção da relação entre regulação e competição ser ainda parte do discurso público e político, poderá já não refletir a interação contemporânea entre regulação e competição. A “*regulation-for-competition*” que refina o trabalho dos reguladores representa um avanço tecnológico profissional para a regulação. A par das novas tecnologias

digitais e da melhoria da qualidade técnica humana das agências reguladoras assiste-se ao aparecimento de mercados mais livres ao mesmo tempo que se consolidam os regimes regulatórios sobre estes. Esta nova realidade permite aos reguladores um alinhamento entre eles e com os parceiros sobre os quais exercem a sua atividade regulatória que permite uma maior legitimidade da relação e um resultado mais coerente com os interesses públicos.

Contexto normativo português da regulação do medicamento

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED), é um organismo sob a tutela do Ministro da Saúde de Portugal, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio, e integrado na administração indireta do Estado, cuja principal função é a regulação dos sectores dos medicamentos de uso humano, dispositivos médicos e produtos cosméticos (Ministério da Saúde, 2012).

No âmbito da sua atividade reguladora o INFARMED exerce funções no processo de comparticipação e financiamento dos medicamentos por parte do Estado, o que requer uma detalhada avaliação farmacoterapêutica mas também farmacoeconómica de forma a garantir a racionalidade na comparticipação e aquisição dos mesmos e uma distribuição eficiente dos recursos finitos do Estado.

Esta função de avaliação de tecnologias de saúde, que ocorre em Portugal para os medicamentos, desde 1999, no âmbito dos processos de comparticipação ou de avaliação prévia antes da decisão de financiamento, viu a sua abrangência alargada em 2015 com a criação do SiNATS – Sistema Nacional de Avaliação de Tecnologias de Saúde.

O SiNATS surgiu tendo em consideração a crescente evolução no que toca à inovação e ao desenvolvimento de novas tecnologias na área da saúde, além dos medicamentos, como é o caso dos dispositivos médicos, sendo o seu principal objetivo garantir uma avaliação sustentada da contribuição de determinada inovação para os ganhos em saúde (Ministério da Saúde, 2015).

A criação do SiNATS veio ainda possibilitar a introdução de medidas que garantem a transparência, a previsibilidade, a equidade na utilização e a obtenção de ganhos em saúde que justifiquem o financiamento público. A avaliação do valor das tecnologias financiadas pelo Estado é realizada de uma forma contínua, ao longo do seu ciclo de vida, o que permite aumentar a garantia da eficiência da decisão do financiamento. Além disso pretende-se também garantir o envolvimento de Portugal nos exercícios comunitários de criação de um sistema integrado e europeu de avaliação de tecnologias de saúde.

A CATS – Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde – foi criada no âmbito do SiNATS, como a comissão respon-

sável pela emissão dos pareceres e recomendações, apreciação de estudos de avaliação económica e como proponente de medidas adequadas aos interesses de saúde pública e do Serviço Nacional de Saúde relativamente a tecnologias de saúde (INFARMED, 2016). À CATS compete, de forma genérica, emitir pareceres e recomendações, apreciar o valor acrescentado das tecnologias e os estudos de avaliação económica. A CATS é composta por um conjunto de personalidades com qualificações, experiência e formação especializada, nomeadamente nas áreas das ciências médicas, farmacêuticas, económicas e estatísticas.

Os pareceres do SiNATS, emitidos após avaliação baseada no conhecimento técnico do INFARMED e em todo o conjunto de informações organizadas e estruturadas pela CATS, com vista a proceder a essa mesma avaliação, podem resultar em recomendações gerais para a utilização de determinada tecnologia da saúde no Sistema Nacional de Saúde (SNS), bem como em condições de utilização e aquisição pelas instituições e serviços do Serviço Nacional de Saúde. Cabe ao titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento o ónus da prova quanto à eficácia, ao valor terapêutico acrescentado ou à sua equivalência terapêutica e à sua vantagem económica.

Há claramente necessidade de comprovar a qualidade, segurança e eficácia de determinada tecnologia de saúde para que esta possa ser considerada como passível de ser introduzida no mercado. No entanto, apesar de condições necessárias, não são as únicas a garantir o seu financiamento pelo SNS. O controlo da eficiência e efetividade que permita demonstrar que os recursos públicos destinados à prestação de cuidados de saúde são utilizados em tecnologias de saúde que oferecem mais-valias relevantes, é um dos principais propósitos da criação do SiNATS.

Com o SiNATS surge a introdução do contrato como forma de regulação das relações do Estado com os titulares das AIM e de utilização dos medicamentos, dispositivos ou outras tecnologias de saúde, com o propósito de estabelecer uma corresponsabilização no entendimento do financiamento, mas também para garantir uma participação activa das entidades privadas na definição da situação jurídica de cada uma das tecnologias de saúde.

Os contratos enquadram as condições de comparticipação ou da decisão de aquisição mediante avaliação prévia da tecnologia de saúde em questão e definem o compromisso do titular dessas tecnologias de acordo com os objetivos do sistema de saúde.

Os medicamentos que se encontram em avaliação prévia pelo SiNATS não podem ser adquiridos pelas entidades tuteladas pelo Ministério da Saúde sem que tenha sido celebrado o contrato, salvo em caso excecionais, autorizados pelo conselho diretivo do INFARMED mediante requerimento fundamentado da instituição ou serviço, nomeadamente

quando se verifique a ausência de alternativa terapêutica ou em casos em que o doente corra risco imediato de vida ou de sofrer complicações graves – Autorização de Utilização Especial (AUE) (Ministério da Saúde, 2006).

As autorizações concedidas ao abrigo desta figura têm sempre carácter temporário e meramente transitório, cessando sempre que o medicamento passe a estar efetivamente comercializado em Portugal.

De uma forma sucinta, para que determinado medicamento seja dispensado ao abrigo de AUE é necessário reunir determinadas condições, nomeadamente, uma descrição fundamentada do clínico que pretende administrar o medicamento, baseada em evidência científica que suporta a sua decisão clínica, perante a ausência de uma alternativa no mercado. Este pedido passa por uma primeira avaliação técnico-económica pela comissão de farmácia e terapêutica e pelo conselho de administração da instituição do SNS ao qual pertence o clínico, sendo que, no caso de ser validada é enviada para avaliação pelo Conselho Diretivo do INFARMED. Caso a deliberação final seja positiva, a instituição tem o aval para adquirir o medicamento junto da empresa detentora da AIM do mesmo para que possa ser dispensado ao doente. Esta aquisição é realizada sem qualquer tipo de negociação, dado tratar-se de uma situação excecional, ficando o encargo financeiro à custa do orçamento da própria instituição que o requisita.

É sabido empiricamente que estas situações ditas especiais enquadram, grande parte das vezes, medicamentos inovadores que se encontram em processo de avaliação farmacoeconómica e terapêutica pelo INFARMED. Também de forma empírica é descrito por agências noticiosas e nos fóruns de discussão sobre inovação terapêutica que a área da patologia oncológica é a responsável por um grande número destas autorizações especiais. Este fenómeno tem duas explicações possíveis e muitas vezes convergentes: a área da patologia oncológica é uma das que maior investimento tem recebido por parte da indústria farmacêutica (EFPIA, 2014) e o processo negocial entre a autoridade e o detentor da AIM tende a ser mais moroso nos processos referentes a fármacos de elevado custo para o Estado, como é o caso dos medicamentos inovadores.

No atual contexto de rápido aumento do número de tecnologias inovadoras em saúde, que poderão trazer verdadeiros ganhos em saúde, mas que acarretam necessariamente um aumento do custo direto e indireto para o Estado, é evidente a necessidade de mecanismos e entidades reguladoras eficientes, com respostas e negociações em tempo útil, de forma a garantir a alocação e a utilização dos recursos económicos do país em prol dos cidadãos.

Neste trabalho pretende-se enquadrar a realidade no que respeita às AUE de medicamentos concedidas em Portugal à luz de uma figura criada para uso em situações excecionais,

mas que poderá estar a tornar-se, tendo em conta a crescente importância da inovação terapêutica no seu contexto clínico e económico, uma regra com o consequente impacto orçamental para o Estado.

Metodologia

Para o presente trabalho foram utilizados dados do INFARMED relativos à concessão de AUE no SNS em Portugal, no período compreendido entre 1 de janeiro e 31 de agosto de 2016.

A análise encontra-se subdividida por categorias de análise: frequência absoluta de cada área terapêutica e frequência absoluta de cada medicamento.

No período analisado o INFARMED concedeu um total de 1229 AUE relativas a 83 medicamentos distintos originários de 19 áreas terapêuticas diferentes. Como tal, é possível considerar a análise empírica como extremamente robusta.

Resultados

A Figura 1 apresenta a frequência absoluta das AUE por área terapêutica para o período compreendido entre 1 de janeiro e 31 de agosto de 2016, de acordo com os dados do INFARMED (em escala logarítmica).

É notório que os dados são bem aproximados por uma lei de potências com expoente $-1,899$, o que fica espelhado pelo coeficiente de determinação extremamente elevado ($R^2 = 0,9517$). Este facto tem como implicação que a maior parte das AUE advêm de um pequeno número de áreas terapêuticas, o que, é possível argumentar, poderá ter impactos importantes ao nível das características da gestão e da governança na área da saúde e, em particular, das políticas do medicamento.

Realce-se que, das 19 áreas terapêuticas registadas pelo INFARMED no período em análise, 4 destas¹ (correspondendo apenas a cerca de 21,1% do total) contabilizam 1.043 entradas (correspondendo a uns incontornáveis 84,9% do total).

De notar que se conhecem outras áreas da administração pública onde se verifica este tipo de comportamento, como é o caso da justiça (Correia & Jesus, 2016).

A figura 2 apresenta, a frequência absoluta de cada medicamento para o período compreendido entre 1 de janeiro e 31 de agosto de 2016, de acordo com os dados do INFARMED (em escala logarítmica).

Neste particular, é notório que os dados são bem aproximados por uma função exponencial, o que fica espelhado no coeficiente de determinação extremamente elevado ($R^2=0,9716$). Este facto tem como implicação que a maior parte das autorizações especiais dizem respeito a um pequeno número de medicamentos, o que, é possível argumen-

1 Oncologia, oftalmologia, pneumologia e hepatologia.

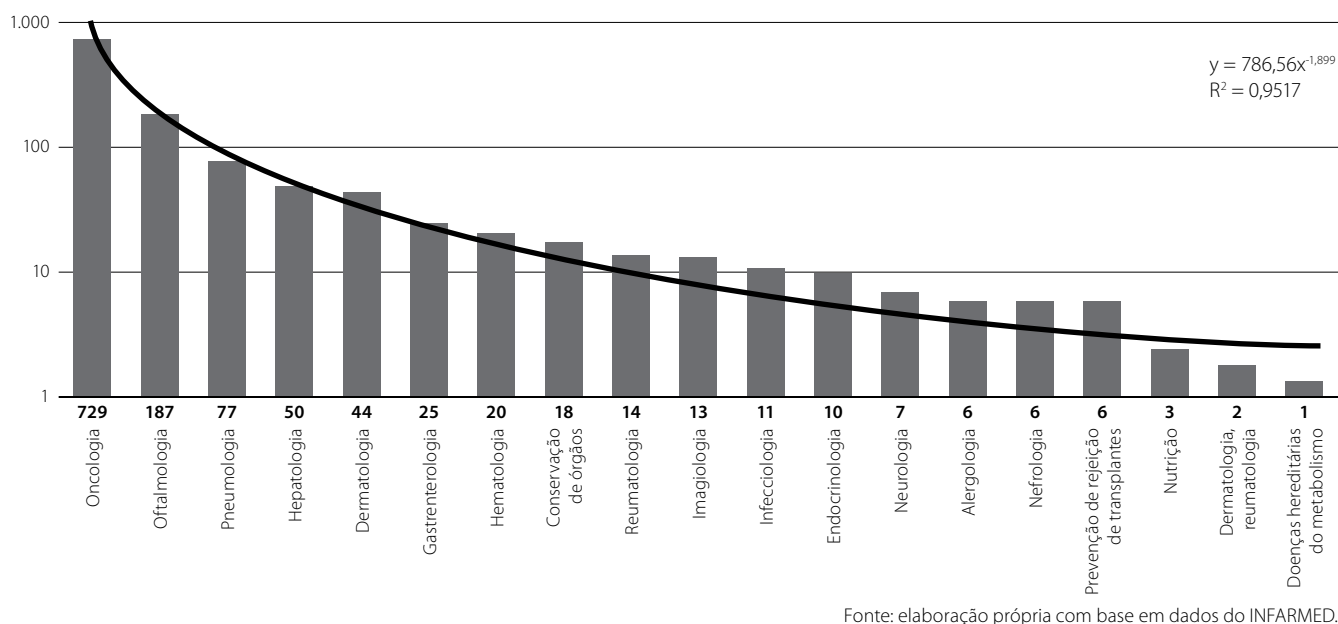


Figura 1. Frequência absoluta das AUE por área terapêutica, 1 de janeiro de 2016 a 31 de agosto de 2016 (escala logarítmica).

tar, poderá ter, de forma análoga ao verificado para as áreas terapêuticas de origem das autorizações especiais, impactos importantes ao nível das características da gestão e da governança na área da saúde e, em particular, das políticas do medicamento.

Realce-se que, dos 83 medicamentos autorizados por AUE no período em análise, 16 destes² (correspondendo apenas a cerca de 19,3% do total) contabilizam 710 entradas (correspondendo a uns expressivos 57,8% do total).

Note-se, no entanto, que o fenómeno patente na Figura 2 obedece a uma lei exponencial que é menos intensa que a lei de potências que governa o fenómeno patente na Figura 1.

Conclusões

Com a recolha de informação do INFARMED foi possível determinar que a área terapêutica da oncologia foi, com uma margem de diferença bastante significativa para a segunda área terapêutica mais visada, aquela à qual um maior número de AUE foi concedida.

No total das 1229 AUE concedidas em instituições do Sistema Nacional de Saúde de Portugal, 729, que correspondem a cerca de 60% do total, eram referentes a fármacos utilizados no tratamento de doenças oncológicas. A oftalmologia foi a segunda área terapêutica com maior número de AUE concedidas, correspondendo a apenas 15%, com um número absoluto de 187.

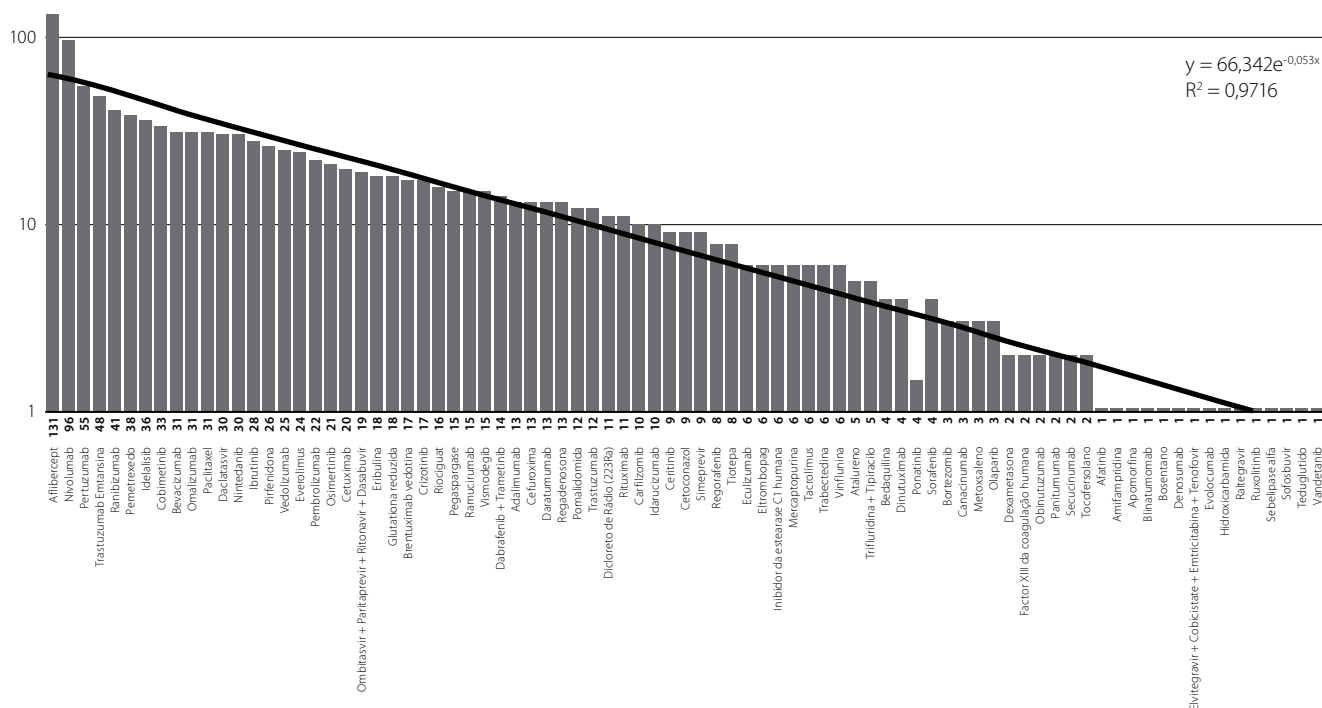
Dos 10 fármacos mais frequentemente requisitados em regime de AUE, 7 são da área da oncologia, e os restantes 3 da área da oftalmologia.

Em conjunto estas duas áreas terapêuticas contabilizam 74% do total das AUE no período considerado.

Perante a evidência descrita são estas duas áreas, e em particular a área terapêutica da oncologia, o alvo do maior número de AUE concedidas pelo INFARMED, podendo ser argumentado que serão as áreas sobre as quais as entidade administrativas e reguladores deverão orientar os seus esforços negociais de forma a tornar o processo de avaliação farmacoterapêutica e farmacoeconómica mais célere e eficiente para garantir uma utilização mais eficiente dos recursos financeiros do Estado disponíveis para a aquisição de medicamentos passíveis de constituírem reforço nos ganhos em saúde da população mas também em vantagem a médio-longo prazo no orçamento do Ministério da Saúde em Portugal. Segundo dados da European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations (EFPIA), em 2011, dos 16000 medicamentos em desenvolvimento, 6317 correspondiam a medicamentos utilizados no tratamento de doenças oncológicas (correspondendo a cerca de 40%), sendo a neurologia e as doenças do sistema nervoso central a segunda área terapêutica com maior número de medicamentos em desenvolvimento (2125, ou seja, 13% do total) (EFPIA, 2014).

A decisão de financiamento por parte do Estado dos medicamentos no SNS, à luz dos princípios da governança, deverá garantir que o medicamento em causa traz verdadeiros ganhos em saúde à população à qual se destina, deverá visar a garantia da sustentabilidade e da utilização eficiente dos recursos do Estado, mas também deverá garantir o justo

² Aflibercept, Nivolumab, Pertuzumab, Trastuzumab Emtansina, Ranibizumab, Pemetrexedo, Idelalisib, Cobimetinib, Bevacizumab, Omalizumab, Paclitaxel, Daclatasvir, Nintedanib, Ibrutinib, Pirfenidona e Vedolizumab.



Fonte: elaboração própria com base em dados do INFARMED.

Figura 2. Frequência absoluta de cada medicamento, 1 de janeiro de 2016 a 31 de agosto de 2016 (escala logarítmica).

reconhecimento sob a forma de condições contratuais justas com a empresa detentora da AIM, tendo em consideração que, no panorama atual, a grande fatia do investimento em inovação provém de instituições privadas e que é dever do Estado garantir que a sua população tem acesso à inovação que lhe garante ganhos reais nos cuidados de saúde. O custo estimado de introdução de um medicamento novo no mercado é de cerca de 1200 milhões de euros e o tempo médio de todo o desenvolvimento até à introdução no mercado ronda os 10 a 15 anos (EFPIA, 2015).

Após definição técnica da eficácia de determinado medicamento através dos programas de desenvolvimento clínico a que os medicamentos são sujeitos para que possam ser considerados para uso humano em determinada indicação, e após autorização de introdução no mercado desse medicamento em Portugal, o tempo que decorre entre a entrada de um processo de avaliação farmacoeconómica e farmacoterapêutica no INFARMED até à decisão ou não da comparticipação deverá ser o mais breve possível de forma a diminuir a necessidade de recorrer às AUE que poderão impactar negativamente o orçamento do Ministério da Saúde. Existe uma necessidade real de otimizar o processo de avaliação das tecnologias de saúde com vista à decisão do seu financiamento por parte do SNS.

Será interessante efetuar uma análise do real impacto económico das AUE tendo em consideração o tempo médio do processo de avaliação farmacoeconómica do INFARMED, em comparação com uma decisão atempada do financiamento dos medicamentos.

Referências bibliográficas

- Baldwin, R., Scott, C., & Hood, C. (1998). *A Reader on Regulation*. Oxford: Oxford University Press.
- Cleveland, H. (1972). *The Future Executive: A Guide for Tomorrow's Managers* (1st ed.). New York: Harper & Row.
- Commission On Global Governance. (1995). *Our global neighbourhood: the report of the Commission on Global Governance*. Civil Wars. https://doi.org/GLOB_CGG
- Cook, P., Kirkpatrick, C., Minogue, M., & Parker, D. (Eds.). (2005). *Leading Issues in Competition, Regulation and Development*. Cheltenham, UK and Northampton, USA: Edward Elgar.
- Correia, P., & Jesus, I. (2016). Combate às transferências bancárias ilegítimas pela Internet no direito português: entre as experiências domésticas e políticas globais concertadas. *Revista Direito GV*, 12(2), 542–563. <https://doi.org/10.1590/2317-6172201622>
- EFPIA (2015). *The Pharmaceutical Industry in Figures - Key Data 2015*. Brussels. Retrieved from <https://efpia.eu/media/25822/2015-the-pharmaceutical-industry-in-figures.pdf>
- EFPIA (2014). *The Pharmaceutical Industry in Figures - Key Data 2014*. Brussels. Retrieved from http://www.efpia.eu/uploads/Figures_2014_Final.pdf
- Emmerij, L., Jolly, R., & Weiss, T. G. (2001). *Ahead of the Curve? UN Ideas and Global Challenges*. Bloomington, IN: Indiana University Press.
- Frederickson, H. G. (2009). Whatever Happened to Public Administration?: Governance, Governance Everywhere. In *The Oxford Handbook of Public Management*. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199226443.003.0013>
- Frederickson, H. G., Smith, K. B., Larimer, C. W., & Licari, M. J. (2012). *The Public Administration Theory Primer*. <https://doi.org/10.5860/CHOICE.41-2423>
- INFARMED (2016). *Deliberação n.º 662/2016 - Regulamento de funcionamento da Comissão de Avaliação de Tecnologias de Saúde - CATS*. Portugal: Diário da República.

- Jayasuriya, K. (2001). Globalization and the changing architecture of the state: the regulatory state and the politics of negative coordination. *Journal of European Public Policy*, 8(1), 101–123. <https://doi.org/10.1080/1350176001001859>
- Jordana, J., & Levi-Faur, D. (2003). The Rise of the Regulatory State in Latin America: A Study of the Diffusion of Regulatory Reforms across Countries and Sectors. In Paper presented at the Annual Meeting of the American Political Science Association. Philadelphia.
- Jordana, J., & Levi-Faur, D. (2004). The Politics of Regulation: Institutions and Regulatory Reforms for the Age of Governance. (J. Jordana & D. Levi-Faur, Eds.). Cheltenham, UK: Edward Elgar Pub.
- Lynn Jr, L., & Heinrich, C. (2000). *Governance and Performance: New Perspectives*. Washington, DC: Georgetown University Press.
- Lynn Jr, L., Heinrich, C., & Hill, C. (1999). The Empirical Study of Governance: Theories, Models, Methods. In *Workshop on Models and Methods for the Empirical Study of Governance*. Tucson, AZ: University of Arizona.
- Lynn Jr, L., Heinrich, C., & Hill, C. (2001). *Improving Governance: A New Logic for Empirical Research*. Washington, DC: Georgetown University Press.
- Majone, G. (1994). The rise of the regulatory state in Europe. *West European Politics*, 17(3), 77–101. <https://doi.org/10.1080/01402389408425031>
- Manzetti, L. (2000). *Regulatory Policy in Latin America: Post-privatization Realities*. Miami: North-South Center Press.
- Ministério da Saúde (2006). Decreto-lei no 176/2006, de 30 de agosto - Regime jurídico dos medicamentos de uso humano, Pub. L. No. art. 92o. Portugal: Diário da República.
- Ministério da Saúde (2012). Decreto-Lei No 46/2012, de 24 de fevereiro. Portugal: Diário da República.
- Ministério da Saúde (2015). Decreto-Lei no 97/2015, de 1 de junho. Portugal: Diário da República.
- Nanda, V. (2006). The “Good Governance” Concept Revisited. *Annals of the American Academy of Political and Social Science*, 603 (Law, Society, and Democracy: Comparative Perspectives), 269–283. <https://doi.org/10.2307/25097772>
- Newman, J. (2000). *Modernizing Governance: New Labour, Policy and Society*. Thousand Oaks, CA: SAGE Publications Ltd.
- Stigler, G. J. (1975). *Citizens and the State: Essays on Regulation*. Chicago, IL: University of Chicago Press.
- Vogel, S. (1998). *Freer Markets, More Rules: Regulatory Reforms in Advanced Industrial Countries* (Cornell Studies in Political Economy). Ithaca and London: Cornell University Press.
- Weiss, T. G. (2000). Governance, Good Governance and Global Governance: Conceptual and Actual Challenges. *Third World Quarterly*, 21(5), 795–814. <https://doi.org/10.1080/713701075>

Custo-efetividade do esquema com daratumumabe, bortezomibe e dexametasona em comparação com terapias à base de carfilzomibe, elotuzumabe e ixazomibe para o tratamento de mieloma múltiplo recidivado e refratário na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost-effectiveness analysis of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone combination in comparison to carfilzomib, elotuzumab and ixazomib-based therapies for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma from a Brazilian private payer perspective

Cyntia Okoshi Fioratti¹, Ricardo Papaléo Rosim¹, Luciana Scaccabarozzi¹, Glaciano Nogueira Ribeiro²

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p148-156

Palavras-chave:

mieloma múltiplo, daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe, ixazomibe, custo-efetividade

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo é estimar a razão de custo-efetividade incremental da combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametasona (DVd) em comparação com carfilzomibe com dexametasona (Kd); carfilzomibe, lenalidomida e dexametasona (KRd); elotuzumabe, lenalidomida e dexametasona (ERd); e ixazomibe, lenalidomida e dexametasona (IRd) no tratamento do mieloma múltiplo refratário ou recidivado (MMRR) sob a perspectiva de um pagador privado no Brasil. **Métodos:** Foi utilizado um modelo de transição com três estados, baseado no método de área sob a curva, para simular a trajetória de uma coorte com MMRR: pré-progressão, pós-progressão e morte. Parâmetros clínicos foram obtidos por meio de uma metanálise e os custos incluídos foram aquisição e administração de medicamentos e serviços médicos. O horizonte de tempo adotado foi de 30 anos e descontos de 5% foram aplicados tanto a custos quanto a desfechos de efetividade. Análise de sensibilidade probabilística foi realizada. **Resultados:** Demonstrou-se que o esquema terapêutico DVd é dominante sobre Kd, KRd, ERd e IRd. DVd gerou 1,09 ano de vida incremental versus Kd com economia de R\$ 174.227; 0,15 ano de vida incremental com redução de R\$ 238.324 em comparação com KRd; incremento de 0,06 ano de vida com redução de R\$ 641.021 comparado com ERd; e 0,59 ano de vida incremental com economia de R\$ 254.367 comparado com IRd. A análise de sensibilidade probabilística confirmou a consistência e a robustez do modelo e demonstrou que DVd tem probabilidades de 92,9%, 89,1%, 99,9% e 94,2% de ser custo-efetivo em comparação com Kd, KRd, ERd e IRd, respectivamente, assumindo um limiar de disposição a pagar de 3 PIB *per capita*. **Conclusão:** DVd demonstrou ser superior aos comparadores tanto em desfechos clínicos quanto econômicos no tratamento do MMRR, dados a maior sobrevida e os menores custos.

Recebido em: 10/07/2018. Aprovado para publicação em: 16/07/2018.

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

2. Clínica Hematológica, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Janssen-Cilag Farmacêutica.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamentos ou medicamentos: O projeto foi realizado pela Janssen Brasil.

Autor correspondente: Cyntia Fioratti. Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2041, bloco B, São Paulo, SP. CEP: 04543-011. Telefone: (11) 2788-4728. E-mail: cfioratt@its.jnj.com

Keywords:

multiple myeloma,
daratumumab, carfilzomib,
elotuzumab, ixazomib,
cost-effectiveness

ABSTRACT

Objective: To estimate the incremental cost-effectiveness ratio of daratumumab, bortezomib, and dexamethasone (DvD) combination in comparison to carfilzomib and dexamethasone (Kd); carfilzomib, lenalidomide and dexamethasone (KRd); elotuzumab, lenalidomide and dexamethasone (ERd); and ixazomib, lenalidomide and dexamethasone (IRd) for the treatment of patients with relapsed and refractory multiple myeloma (RRMM) from a Brazilian private payer perspective. **Methods:** It was used a three-health state transition model based on the area under the curve method to simulate the cohort trajectory: pre-progression, post-progression, and death. Clinical parameters were obtained in a meta-analysis and considered costs were: drugs acquisition and administration, and medical services. Time-horizon was 30 years, and discount rates applied to costs and outcomes were 5%. A probabilistic sensitivity analysis was performed to evaluate the impact of the uncertainty of the input values. **Results:** The analysis demonstrated that DvD treatment is dominant over Kd, KRd, ERd, and IRd, providing an increment of 1.09 life year with cost reduction of R\$174.227 when compared to Kd, an increment of 0,15 life year with cost reduction of R\$238.324 when compared to KRd, an increment of 0,06 life year with cost reduction of R\$641.021 when compared to ERd, and an increment of 0,59 life year with cost reduction of R\$254.367 when compared to IRd. The probabilistic sensitivity analysis confirms the robustness of the model and results consistency, demonstrating that DvD has 92.9%, 89.1%, 99.9%, and 94,2% probability of being cost-effective versus Kd, KRd, ERd, and IRd, respectively, when an ICER of 3 per-capita GDP is assumed. **Conclusion:** DvD combination demonstrated superior clinical and economic outcomes in RRMM patients when compared to Kd, KRd, ERd, and IRd, since the therapy provides longer survival to patients at a lower cost to payers.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma neoplasia caracterizada pela proliferação clonal de células plasmáticas no microambiente da medula óssea, frequentemente associada à secreção de imunoglobulinas monoclonais detectáveis no sangue e/ou na urina (Palumbo *et al.*, 2011; Röllig *et al.*, 2015). O MM é diagnosticado mais frequentemente entre os 65 e 74 anos (NCI, 2017) e a mediana de sobrevida é de aproximadamente cinco anos, podendo variar de acordo com diversos fatores, como estadiamento da doença, citogenética e resposta à terapia (Rajkumar e Kumar, 2016). A incidência de MM mundial estimada pelo projeto GLOBOCAN foi de 114.251 casos em 2012, dos quais 3.518 casos foram no Brasil (WHO, 2017). A mortalidade por MM registrada no Brasil entre 2011 e 2015 foi de 12.962 casos (SIM/DATASUS, 2018).

O MM é uma patologia progressiva e de cura improvável, portanto o objetivo primário de seu tratamento é estender o tempo em que o paciente permanece sem progressão da doença (Fonseca *et al.*, 2017). Uma vez diagnosticado o MM, pode-se seguir pelas seguintes fases: tratamento medicamentoso inicial seguido de transplante autólogo de medula óssea; para os pacientes elegíveis, pode ser realizada consolidação ou manutenção de acordo com o protocolo de cada instituição (Rajkumar e Kumar, 2016). Todos os pacientes com MM eventualmente terão recaída (Rajkumar, 2011) e a mediana de tempo de sobrevida de um paciente recidivado, após a falha ao primeiro tratamento, em 2004, antes do surgimento das terapias mais modernas, era de 1,5 ano (Kumar *et al.*, 2004). Há diversos tratamentos disponíveis para o mieloma múltiplo recidivado e refratário (MMRR) e a escolha é baseada em diversos fatores, como disponibilidade de medica-

mentos, resposta à terapia prévia, agressividade da recaída, elegibilidade ao transplante e se a recaída ocorreu durante a terapia ou não (Rajkumar e Kumar, 2016).

Os custos associados ao tratamento do MMRR englobam, além de medicamentos, custos de hospitalizações, consultas, exames, manejo de eventos adversos, entre outros, e variam amplamente, dependendo de fatores como prognóstico do paciente e tratamento escolhido (Cook, 2008; Gaultney *et al.*, 2013; Petrucci *et al.*, 2013). Um estudo com pacientes franceses com MMRR avaliou que o custo direto da doença é de aproximadamente €73.000 por paciente, que passam por, em média, 2,75 linhas de tratamento, com custo médio mensal de €3.130 por paciente (Armoiry *et al.*, 2011). Um estudo realizado na Holanda encontrou resultados similares, ou seja, custo de € 72.968 por paciente ou €3.981 por paciente ao mês (Gaultney *et al.*, 2013). Entretanto, um estudo norte-americano que avaliou pacientes em terapias que incluem medicamentos de desenvolvimento mais recente verificou custo médio mensal por paciente de \$22.527, \$35.266 e \$47.417 na primeira, na segunda e na terceira linha de tratamento (MacEwan *et al.*, 2017). No Brasil, a doença também é responsável por custos significativos, da ordem de R\$ 120 mil por paciente-ano, dos quais cerca de 40% são decorrentes de hospitalizações (Pepe *et al.*, 2018).

Nos últimos 15 anos, o tratamento do MM evoluiu significativamente, impactando a sobrevida do paciente (Kumar *et al.*, 2014; Rajkumar, 2011). Apesar dessa evolução, que está relacionada ao desenvolvimento de novas terapias e à melhora nos cuidados do paciente, ainda são necessárias alternativas terapêuticas que prolonguem o tempo de sobrevida do paciente (Kumar *et al.*, 2014). Após mais de uma década com poucas opções de tratamento disponíveis, recentemente novas alternativas terapêuticas receberam aprovação no

Brasil para o tratamento do MMRR, entre elas daratumumabe, carfilzomibe, elotuzumabe, ixazomibe e lenalidomida, em terapia combinada ou monoterapia, dependendo do medicamento e da linha de tratamento.

Nos Estados Unidos, um estudo avaliou a custo-efetividade dessas novas terapias, e um dos achados é que, dentre os tratamentos aprovados no Brasil, o esquema de combinação de daratumumabe, bortezomibe e dexametazona (DVd) é o mais custo-efetivo (Carlson *et al.*, 2018).

Entretanto, os estudos de custos desenvolvidos sob a perspectiva de outros países não podem ser extrapolados para o cenário brasileiro de maneira fidedigna. Assim, o objetivo deste estudo é calcular a razão custo-efetividade incremental do tratamento de pacientes com MMRR com daratumumabe, bortezomibe e dexametazona *versus* carfilzomibe e dexametazona (Kd), carfilzomibe, lenalidomida e dexametazona (KRd), elotuzumabe, lenalidomida e dexametazona (ERd) e ixazomibe, lenalidomida e dexametazona (IRd), na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

Parâmetros gerais

Utilizaram-se um horizonte temporal de 30 anos e uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e desfechos de efetividade, de acordo com a recomendação da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica brasileira (Brasil, 2014). Os resultados são apresentados por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida ganhos (AVG) de DVd *versus* Kd, KRd, ERd e IRd.

Estrutura do modelo

Foi desenvolvido um modelo para simular o curso clínico dos pacientes com MMRR, considerando-se os dados das curvas de Kaplan-Meier (KM) de sobrevida livre de progressão (SLP) e de sobrevida global (SG) das terapias avaliadas. Utilizou-se um modelo de coorte baseado no método de área sob a curva com três estados de transição para simular o acompanhamento de pacientes em tratamento de MMRR desde o início da terapia em análise até a morte (Figura 1). Os três estados de saúde são pré-progressão (em tratamento ou sem tratamento), pós-progressão (na linha subsequente de tratamento ou sem tratamento) e morte. Cada ciclo do modelo tem duração de uma semana.

Parâmetros de eficácia

As curvas do esquema DVd foram parametrizadas a partir dos resultados do estudo CASTOR (Lentzsch *et al.*, 2017). Para as demais terapias, em razão da ausência de estudos de comparação direta, foram utilizados os resultados de uma metanálise em rede (Dimopoulos *et al.*, 2017). No caso do esque-

ma Kd, foram aplicados os *hazard ratios* (HR) em comparação com o braço bortezomibe e dexametazona (Vd) do estudo CASTOR (Lentzsch *et al.*, 2017). Já para os esquemas à base de lenalidomia, foram aplicados os HR em relação ao braço lenalidomida e dexametazona (Rd) do estudo POLLUX (Dimopoulos *et al.*, 2016b).

Os parâmetros das curvas e HR obtidos na metanálise de comparação indireta são apresentados na Tabela 1. Considerando que os pacientes no estado de SLP podem morrer ou progredir, calculou-se uma taxa de transição de pacientes

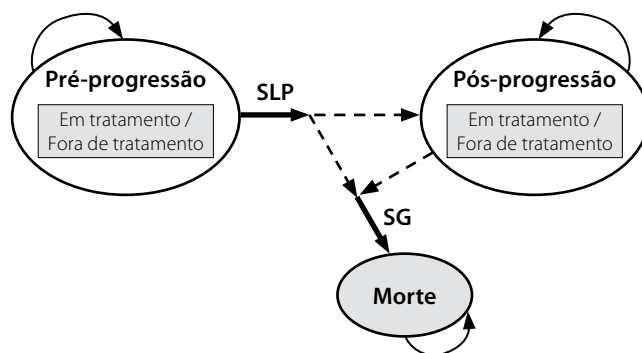


Figura 1. Estrutura do modelo.

Tabela 1. Parâmetros de efetividade do modelo

Curvas parametrizadas		Distribuição	Mediana modelada (meses)		
SLP	Vd	Exponencial	6,1		
	DVd	Log-normal	17,3		
	Rd	Weibull	42,1		
SG	Vd	Weibull	31,0		
	DVd	Weibull	61,1		
	Rd	Weibull	48,0		

Hazard ratios		HR	IC inferior a 95%	IC superior a 95%	Mediana modelada (meses)*
SLP	Kd	0,53	0,39	0,72	11,3
	KRd	0,69	0,47	1,00	24,0
	ERd	0,69	0,46	1,00	24,0
	IRd	0,74	0,50	1,12	22,4
SG	Kd	0,79	0,50	1,25	40,1
	KRd	0,79	0,49	1,26	59,2
	ERd	0,77	0,48	1,24	60,7
	IRd	0,90	0,55	1,50	52,5

*A mediana modelada depende do formato de curva parametrizada adotada e do HR obtido na metanálise e pode diferir da observada no estudo clínico randomizado.

do estado livre de progressão diretamente para o estado de morte no modelo. O cálculo foi baseado no estudo CASTOR para terapias à base de inibidor de proteassoma (bortezomibe ou carfilzomibe) e no estudo POLLUX para terapias à base de lenalidomida, obtendo-se taxas de 10,3% e 13,9%.

Esquema terapêutico

O esquema terapêutico dos tratamentos segue as bulas aprovadas no Brasil. O esquema DVd tem como base daratumumabe a uma dose de 16 mg/kg de peso corpóreo, administrado como infusão intravenosa (IV), uma vez por semana, nas primeiras nove semanas, seguido pela administração uma vez a cada três semanas, da semana 10 à semana 24 e, posteriormente, a cada quatro semanas até a progressão da doença. A dosagem de bortezomibe é de 1,3 mg/m² de área de superfície corporal, duas vezes por semana, durante duas semanas, em ciclos de tratamento repetidos de 21 dias, sendo o tratamento composto de um total de oito ciclos. O regime posológico da dexametasona é de 20 mg nos dias 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 e 12 durante os oito ciclos de bortezomibe (Dalinvi, 2018).

O esquema Kd tem como base carfilzomibe administrado por via IV, em dois dias consecutivos por semana, durante três semanas, seguido por um período de descanso de 12 dias, compondo ciclos de 28 dias. A dose inicial é de 20 mg/m² e aumentada para 56 mg/m² no dia 8 do ciclo 1. A dosagem de dexametasona é de 20 mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 de cada ciclo. Ambos os medicamentos são utilizados até a progressão da doença ou intolerância a eventos adversos (Kyprolis, 2018). Já no esquema KRd, carfilzomibe é administrado nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 de ciclos de 28 dias, sendo as doses dos dias 8 e 9 omitidas a partir do ciclo 13, e descontinuado após 18 ciclos. A dose inicial é de 20 mg/m², porém aumentada para 27 mg/m² no dia 8 do ciclo 1. A posologia de lenalidomida é de 25 mg nos dias 1 a 21 e a de dexametasona é de 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22, sendo administrada 30 minutos a 4 horas antes de carfilzomibe (Kyprolis, 2018).

No esquema ERd, é administrada uma dose de 10 mg/kg de elotuzumabe semanalmente, nos dois primeiros ciclos de 28 dias e, posteriormente, a cada duas semanas. Nos dias de infusão de elotuzumabe, a dexametasona é administrada em uma dosagem de 28 mg antes da infusão e de 8 mg após. Nas semanas em que não há infusão de elotuzumabe, a dosagem de dexametasona corresponde a 40 mg. A lenalidomida é administrada diariamente nos dias 1 a 21 do ciclo a uma dosagem de 25 mg (Empliciti, 2017).

No esquema IRd, ixazomibe é administrado a uma dosagem de 4 mg semanalmente, nos dias 1, 8 e 15 do ciclo de 28 dias. São administrados 25 mg de lenalidomida diariamente, nos dias 1 a 21, bem como 40 mg de dexametasona nos dias 1, 8, 15 e 22 do ciclo de tratamento (Ninlaro, 2018).

Assumiu-se no caso base que 50% dos pacientes usufrirão do compartilhamento de frascos-ampola de daratumumabe, carfilzomibe e elotuzumabe. A fim de avaliar o impacto dessa variável, foram simulados cenários alternativos sem compartilhamento de frasco e com 100% de compartilhamento.

No caso base, assumiu-se um tempo de tratamento específico para cada esquema terapêutico diferente do tempo de SLP, uma vez que os pacientes podem interromper o tratamento por motivos além da progressão da doença. Para DVd, utilizou-se a mediana da curva parametrizada de tempo de tratamento desenvolvida com base nos dados de pacientes do estudo CASTOR (Lentzsch *et al.*, 2017), equivalente a 15 meses; e para os demais tratamentos, utilizou-se a mediana de duração de tratamento baseada no estudo pivotal (Kd: 9,2 meses; KRd: 20,2 meses; ERd: 17,0 meses; IRd: 15,6 meses) (Dimopoulos *et al.*, 2016a; Stewart *et al.*, 2015; Lonial *et al.*, 2015; Moreau *et al.*, 2016).

Após a transição para o estado de pós-progressão, foi considerado que uma parcela dos pacientes recebe tratamento subsequente e assumiu-se uma taxa de 79,5% dos pacientes com base nos dados de DRd do estudo POLLUX. Os esquemas terapêuticos seguem a posologia aprovada no Brasil e a distribuição dos pacientes entre as terapias foi baseada em pesquisa com especialistas (Tabela 2). O tempo em que o paciente permaneceu nesse tratamento foi padronizado como nove meses, com base no dado de SG de um estudo com pacientes já tratados com medicamentos imunomoduladores e bortezomibe (Kumar *et al.*, 2012). Assumiu-se que, concomitantemente à terapia antineoplásica, seriam administrados outros medicamentos, considerando o que as bulas dos medicamentos recomendam a todos os pacientes (Tabela 3).

Custos

Foram considerados os custos de medicamentos e serviços médicos na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Para os custos de medicamentos, utilizou-se o preço de fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) obtido na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Anvisa, 2018), apresentados na Tabela 4.

Para o custo de infusão, foi utilizado valor de referência da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos, equivalente a R\$ 282,61 (CBHPM, 2016). Os custos de serviços médicos de rotina foram calculados com base em um banco de dados de vida real composto de registros de pacientes com MM, de janeiro de 2013 a junho de 2015, de 102 operadoras de saúde, que representavam 34% das vidas cobertas pelo sistema suplementar de saúde brasileiro no período. Com base na descrição do código da Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) dos procedimentos,

Tabela 2. Distribuição de tratamento subsequente

Tratamento na próxima recidiva	Tratamento na primeira recidiva				
	KRd	ERd	IRd	DVd	Kd
Daratumumabe	12%	9%	9%	8%	11%
Daratumumabe/lenalidomida/dexametasona	12%	9%	10%	8%	10%
Lenalidomida/dexametasona	0%	0%	0%	10%	9%
Carfilzomibe/lenalidomida/dexametasona	0%	12%	12%	13%	11%
Elotuzumabe/lenalidomida/dexametasona	9%	0%	8%	9%	9%
Ixazomibe/lenalidomida/dexametasona	10%	9%	0%	9%	9%
Daratumumabe/bortezomibe/dexametasona	12%	9%	9%	0%	9%
Bortezomibe/dexametasona	10%	9%	9%	0%	0%
Carfilzomibe/dexametasona	0%	11%	11%	11%	0%
Ciclofosfamida/bortezomibe/dexametasona	10%	9%	9%	9%	9%
Talidomida/dexametasona	13%	12%	12%	12%	12%
Talidomida/bortezomibe/dexametasona	12%	11%	11%	11%	11%

Tabela 3. Posologia da medicação concomitante

Medicação	Posologia
Aciclovir	200 mg, quatro vezes ao dia, por três meses, a partir da segunda semana de tratamento a cada administração de daratumumabe, carfilzomibe e ixazomibe
Dexametasona	12 mg a cada administração de daratumumabe em que não há programação do tratamento base e 4 mg no dia subsequente nos ciclos 1 a 3 e nos dois dias subsequentes a partir do ciclo 9
Paracetamol	825 mg* a cada administração de daratumumabe e elotuzumabe
Difenidramina	37,5 mg** a cada administração de daratumumabe e elotuzumabe
Ranitidina	150 mg a cada administração de elotuzumabe

* Bulas recomendam de 650 a 1.000 mg.

** Bulas recomendam de 25 a 50 mg.

calculou-se a média dos custos. No modelo, assumiu-se que a atenção de rotina é uniforme para todos os tratamentos e que todos os pacientes recebem os serviços, diferenciando-se pela frequência semanal de utilização durante e fora de tratamento. A Tabela 5 apresenta os valores assumidos.

Os custos decorrentes de eventos adversos não foram incluídos na análise, visto que não existe estudo de comparação direta ou indireta que compare as taxas de eventos adversos entre as diferentes terapias.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística avaliou a robustez dos parâmetros assumidos no modelo. Os parâmetros do caso base foram variados conforme indicado na Tabela 6. Adicionalmente, cada curva de sobrevivência também foi sujeita

Tabela 4. Preço dos medicamentos

Apresentação	Preço (PF 18%)
Tratamento base	
Daratumumabe (Dalinvi®) 100 mg	R\$ 1.814,23
Daratumumabe (Dalinvi®) 400 mg	R\$ 7.256,92
Carfilzomibe (Kyprolis®) 60 mg	R\$ 5.609,88
Elotuzumabe (Empliciti®)	R\$ 8.708,30
Ixazomibe (Ninlaro®) 4 mg	R\$ 22.148,02
Bortezomibe (Velcade®) 3,5mg	R\$ 4.174,50
Lenalidomida (Revlimid®) 25 mg	R\$ 19.082,53
Dexametasona (Decadron®) 4 mg	R\$ 12,51
Tratamento subsequente	
Ciclofosfamida	R\$ 50,54
Talidomida	R\$ 0*
Medicação concomitante	
Aciclovir	R\$ 58,85
Paracetamol	R\$ 15,91
Difenidramina	R\$ 534,96
Ranitidina	R\$ 52,60

* Por ser um produto de venda controlada no Brasil, assumiu-se que 100% dos pacientes terão acesso pelo sistema público de saúde.

à análise de sensibilidade. Para isso, cada par de parâmetros de cada curva (escala e formato) foi variado, utilizando o método de decomposição de Cholesky.

A análise foi realizada com mil iterações e os incrementos de custo e anos de vida ganhos obtidos foram apresentados em um gráfico para avaliar a dispersão dos resultados em um plano de custo-efetividade incremental. Por fim, estruturou-se a curva de aceitabilidade da custo-efetividade para avaliar

Tabela 5. Custos e frequências dos serviços médicos

Serviços	Custo	Frequência no tratamento	Frequência fora de tratamento
Consulta ao hematologista	R\$ 62,44	0,92	0,32
Hemograma	R\$ 11,79	0,84	1,56
Bioquímica - Eletrólitos completos	R\$ 43,76	0,76	1,32
Eletroforese de proteínas séricas	R\$ 15,78	0,52	0,72
Imunoglobulina	R\$ 20,18	0,48	0,76
Eletroforese de proteínas urinárias	R\$ 17,25	0,20	0,36

as probabilidades de cada terapia ser custo-efetiva em diferentes limiares de disposição a pagar.

Resultados

Análise de custo-efetividade

Os resultados do caso base em AVG e custos, em um horizonte de tempo de 30 anos, estão apresentados na Tabela 7. O tratamento com o esquema DVd demonstrou benefícios de efetividade a um custo menor quando comparado a todas as terapias analisadas, sendo, portanto, dominante.

Nos cenários alternativos que avaliaram o compartilhamento de frascos-ampola, observou-se que, mesmo que não ocorra desperdício de doses (ou seja, 100% dos pacientes

Tabela 6. Parâmetros da análise de sensibilidade probabilística

Parâmetro	Caso base	Distribuição na análise de sensibilidade probabilística	Varição
Peso médio	64,4	Normal	51,5 – 77,3
Área corporal	1,69	Normal	1,4 – 2,0
Custo do medicamento	De acordo com a Tabela 4	Gamma	20% do caso base
Custo de infusão	R\$ 282,61	Gamma	R\$ 226,09 – R\$ 339,13
Custo de monitoramento	De acordo com a Tabela 5	Gamma	20% do caso base
HR de SLP	De acordo com a Tabela 1	Gamma	IC95%
HR de SG	De acordo com a Tabela 1	Gamma	IC95%
Tempo de tratamento	DVd = 15,0 meses; Kd = 9,2 meses; KRd = 20,2 meses; ERd = 17,0 meses; IRd = 15,6 meses	Normal	20% do caso base
Tempo de tratamento subsequente	9,0	Normal	7,2 – 10,8
Proporção de pacientes que fazem tratamento subsequente	79,5%	Beta	20% do caso base
Proporção dos pacientes que morrem ao deixar estado livre de progressão	DVd e Kd: 10,3% Terapias baseadas em lenalidomida: 13,9%	Normal	20% do caso base

Tabela 7. Resultados da análise de custo-efetividade

Parâmetro	DVd	Kd	KRd	ERd	IRd
Anos de vida ganhos	5,21	4,12	5,06	5,15	4,62
Valor incremental de DVd versus demais terapias*	NA	1,09	0,15	0,06	0,59
Custos totais (em reais)	933.767	1.107.994	1.172.091	1.574.788	1.188.134
Custo do tratamento	661.324	832.101	917.498	1.310.201	931.695
Custo de administração	9.933	23.369	20.736	14.839	0
Custo da medicação concomitante	3.307	2.807	2.995	792	2.948
Custos médicos	18.621	8.224	15.379	15.379	14.441
Custo do tratamento subsequente	225.221	222.479	197.671	215.191	223.241
Custos médicos do tratamento subsequente	15.369	19.016	17.812	18.386	15.809
Valor incremental de DVd versus demais terapias (em reais)**	NA	-174.227	-238.324	-641.021	-254.367
Razão custo-efetividade incremental de DVd versus demais terapias	NA	Dominante	Dominante	Dominante	Dominante

* Anos de vida adicionais de DVd em comparação com outras terapias. Valores positivos indicam que DVd é mais efetivo.

** Custo adicional de DVd em comparação com outras terapias. Valores negativos indicam que DVd é menos custoso.

compartilhando frascos-ampola) ou que não ocorra compartilhamento de frascos, o esquema DVd continua sendo dominante *versus* todas as terapias analisadas.

Em um cenário alternativo, simulou-se o resultado, incluindo os custos de eventos adversos assumindo as taxas de eventos de graus 3 e 4 observadas nos estudos clínicos pivotais dos medicamentos. Observou-se que os custos relativos a esses eventos representariam menos de 1% do total dos custos calculados no modelo e não afetariam o resultado do estudo.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística calculada com mil iterações gerou os resultados apresentados na Figura 2. Observa-se que DVd é dominante em 66,9%, 48,5%, 48,0% e 58,3% das simulações em comparação com Kd, KRd, ERd e IRd, respectivamente.

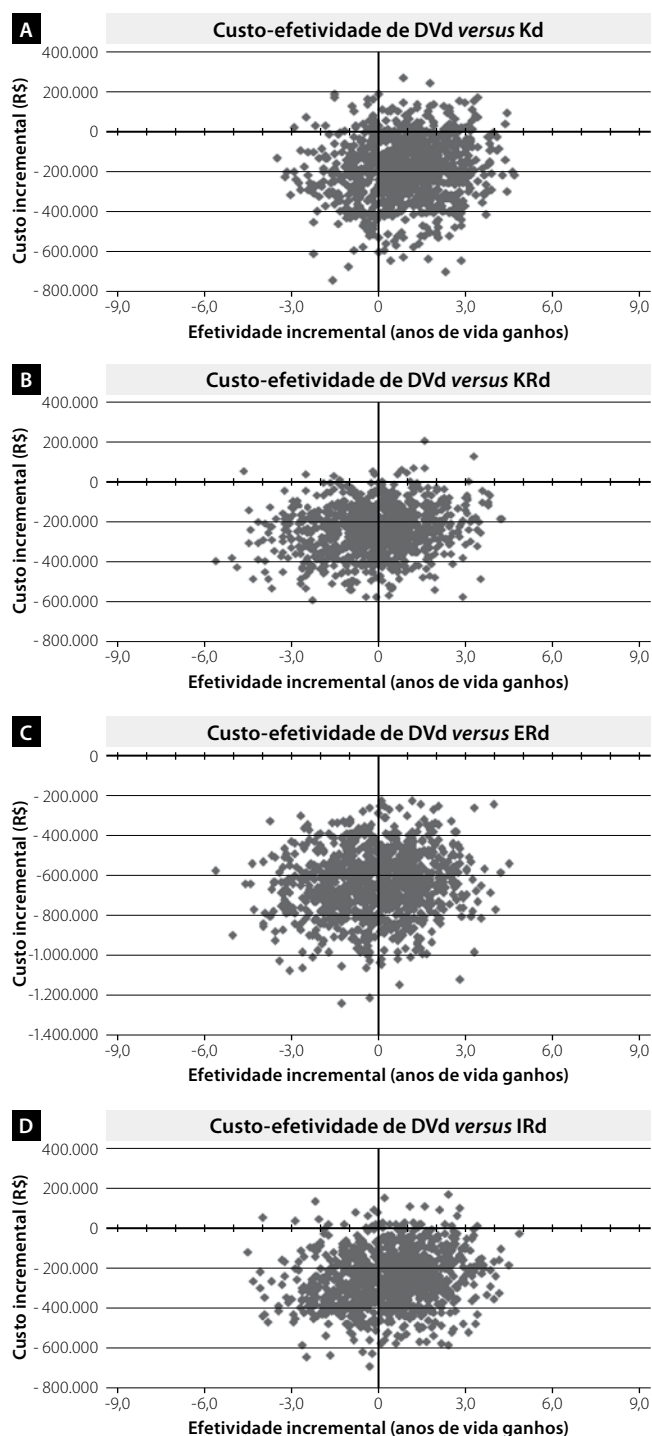
Quando estabelecido um limiar de disposição a pagar de 3 PIB *per capita*, o esquema DVd demonstrou a probabilidade de ser custo-efetivo em 92,9% dos casos quando comparado com Kd, 89,1% quando comparado com KRd, 99,9% quando comparado com ERd e 94,2% quando comparado com IRd. Além disso, a curva de aceitabilidade de custo-efetividade (Figura 3) demonstrou que o esquema DVd tem, pelo menos, 70% de probabilidade de ser custo-efetivo nos limiares de disponibilidade a pagar avaliados (de 0 até 150 mil reais).

Discussão

O presente estudo analisou, por meio de um modelo baseado no método de área sob a curva, a custo-efetividade do tratamento de pacientes com MMRR com o esquema DVd em comparação com os esquemas Kd, KRd, ERd e IRd na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro. Os resultados demonstram que DVd apresenta melhores resultados de efetividade do que as terapias analisadas, o que condiz com dados disponíveis na literatura (Dimopoulos *et al.*, 2017; Beurden-Tan *et al.*, 2017; Carlson, 2018), além de ser a terapia menos custosa.

Para avaliar as incertezas do modelo, realizou-se análise de sensibilidade probabilística, que constatou que, apesar das variações aplicadas, DVd se mantém custo-efetivo na maioria dos cenários quando comparado com todas as terapias analisadas, além de ser a terapia com mais probabilidade de ser custo-efetiva nos cenários avaliados: disposição a pagar de 0 a 150 mil reais.

Os resultados encontrados nesse estudo corroboram a análise de custo-efetividade publicada para o cenário norte-americano (Carlson *et al.*, 2018). Quando analisados os resultados de anos de vida ganho e custos, DVd também demonstrou benefícios de efetividade atrelada à economia de custos quando comparado com KRd, ERd e IRd tanto em



Gráficos de custo-efetividade de: **A)** DVd *versus* Kd; **B)** DVd *versus* KRd; **C)** DVd *versus* ERd; **D)** DVd *versus* IRd.

Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

segunda como em terceira linha de tratamento (o regime Kd não foi avaliado nesse estudo).

É importante reconhecer as limitações do presente estudo, como a utilização de uma metanálise em rede como parâmetros de eficácia, porém essa metodologia demonstrou ser a melhor evidência disponível na ausência de um estudo de comparação direta. Além disso, há limitações quanto às premissas assumidas para o tratamento subsequente, como

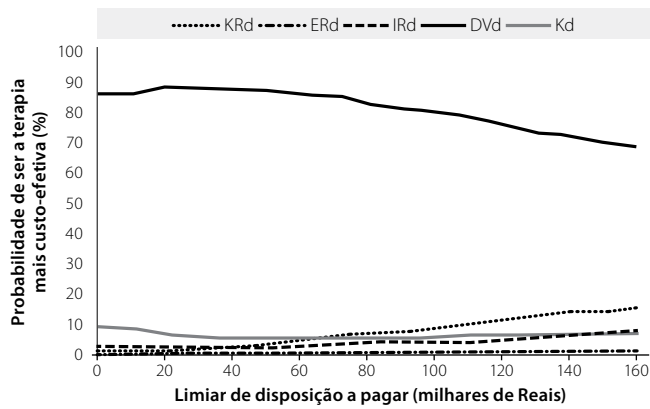


Figura 3. Curva de aceitabilidade.

a padronização do tempo em que o paciente permanece em tratamento e a escolha da terapia. Porém, foram assumidas as premissas mencionadas anteriormente, uma vez que não são o foco da análise. Apesar dessas limitações e das incertezas de alguns parâmetros, inerentes a qualquer análise de custo-efetividade, análise de sensibilidade probabilística comprova a robustez dos resultados encontrados, demonstrando que o esquema DVd é consistentemente custo-efetivo em comparação com os esquemas Kd, KRd, ERd e IRd.

Conclusão

A presente análise de custo-efetividade demonstrou que o tratamento de pacientes com MMRR com o esquema DVd é dominante em relação a Kd, KRd, ERd e IRd na perspectiva de um pagador do sistema de saúde suplementar brasileiro, uma vez que DVd apresentou mais eficácia a um custo inferior quando comparado às terapias analisadas.

Referências bibliográficas

Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria executiva – CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>. Atualizada em: 26 jan 2018. Acesso em: jan 2018.

Armoiry X, Fagnani F, Benboubker L, Facon T, Femand JP, Hulin C, et al. Management of relapsed or refractory multiple myeloma in French hospitals and estimation of associated direct costs: a multicentre retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2011;36(1):19-26.

Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, Groot CAU, Sonneveld P. Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2017;35(12):1312-20.

Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2. ed. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 10 ago. 2018.

Carlson JJ, Guzauskas GF, Chapman RH, Synnott PG, Liu S, Russo ET, et al. Cost-effectiveness of drugs to treat relapsed/refractory multiple myeloma in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2018;24(1):29-38.

CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: https://amb.org.br/_arquivos/_downloads/CBHPM-2016.pdf. Acesso em: jan 2018.

Cook R. Economic and clinical impact of multiple myeloma to managed care. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(7):S19-S25.

Dalinv: daratumumabe [bula]. Responsável técnico: Marcos R. Pereira. Schaffhausen: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.; 2018.

Datasus. Sistema de Informações de Mortalidade. Disponível em: <http://www2.DATASUS.gov.br/DATASUS/index.php?area=0205&id=6937&VOBJ=http://tabnet.DATASUS.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10>. Acesso em: 10 ago. 2018.

Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*. 2016;17(1):27-38.

Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, San-Miguel J, Bahlis NJ, Usmani SZ, et al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016b;375(14):1319-31.

Dimopoulos MA, Weisel K, Kaufman J, Sonneveld P, Rizzo M, Xu Y, et al. Efficacy of daratumumab-based regimens in patients with relapsed/refractory multiple myeloma – A systematic literature review and network meta-analysis. 16th International Myeloma Workshop. 2017.

Durie BGM. Revisão concisa do mieloma e opções de tratamento. International Myeloma Foundation Latin America. 2015.

Empliciti: elotuzumabe [bula]. Responsável técnica: Elizabeth M. Oliveira. Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Ltda.; 2017.

Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, et al. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma. *Leukemia*. 2017;31:1915-21.

Gaultney JG, Franken MG, Tan SS, Redekop WK, Huijgens PC, Sonneveld P, et al. Real-world health care costs of relapsed/refractory multiple myeloma during the era of novel cancer agents. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38(1):41-7.

Kumar SK, Dispenzieri A, Lacy MQ, Gertz MA, Buadi FK, Pandey S, et al. Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia*. 2014;28(5):1122-8.

Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a Multicenter International Myeloma Working Group Study. *Leukemia*. 2012;26(1):149-57.

Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(7):867-74.

Kyprolis: Carfilzomibe [bula]. Responsável técnica: Monica Carolina Dantas Pedrazzi. Allentown: Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.; 2018.

Lentzsch S, Weisel KC, Mateos MV, Hungria V, Munder M, Nooka AJ, et al. Daratumumab, bortezomib and dexamethasone (DVd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM): efficacy and safety update (CASTOR). Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). 2017.

Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;373(7):621-31.

- MacEwan JP, Batt K, Yin W, Peneva D, Sison S, Vine S, et al. Economic burden of multiple myeloma among patients in successive lines of therapy in the United States. *Leuk Lymphoma*. 2017;13:1-9.
- Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2016;374(17):1621-34.
- NCI – National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. Cancer stat facts sheet: myeloma. Disponível em: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/mulmy.html>. Acesso em: set. 2017.
- Ninlaro: ixazomibe [bula]. Responsável técnica: Carla A. Inpossinato. Schaffhausen: Takeda Pharma Ltda.; 2018.
- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364:1046-60.
- Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, Nooka AK, Masszi T, Beksac M, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:754-66.
- Pepe C, Asano E, Senna T, Asano E, Rosim RP. Impacto econômico do mieloma múltiplo no sistema privado de saúde do Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10(1):9-14.
- Petrucci MT, Calabrese E, Levi A, Federico V, Ceccolini M, Rizzi R, et al. Cost of illness in patients with multiple myeloma in Italy: the CoMiM study. *Tumori*. 2013;99:e193-e202.
- Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(8):479-91.
- Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma: diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(1):101-19.
- Röllig C, Knop S, Bornhäuser M. Multiple myeloma. *Lancet*. 2015;385:2197-208.
- San-Miguel JF, Hungria VTM, Yoon SS, Beksac M, Dimopoulos MA, Elghandour A, et al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(11):1195-206.
- Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Špička I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2015;372(2):142-52.
- WHO - World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Population fact sheets. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx. Acesso em: set 2017.

Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

Prostate cancer with bone metastasis: budget impact to the Brazilian Private Healthcare System

Enzo Waiti Asano¹, Hellen Soo Jin Kim², Mariana Carvalho del Aguila², Sandra Navarro², Roberta Arinelli Fernandes¹

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p157-164

Palavras-chave:

câncer de próstata, metástase, custos, saúde suplementar

Keywords:

prostate cancer, metastasis, costs, supplementary healthcare

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto de custo total do tratamento de câncer de próstata com metástase óssea na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) brasileiro. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo de coorte conduzido de um banco de dados administrativos fornecidos pela empresa Orizon. A população consistiu em pacientes com registro de câncer de próstata com metástases ósseas, ou procedimentos relacionados, que foram registrados em entradas hospitalares ou ambulatoriais e receberam pelo menos um tipo de tratamento. A perspectiva da análise foi o SSS e o horizonte temporal, uma mediana de 181 dias. O desfecho primário foi o custo global, no qual foram contemplados gastos com exames, procedimentos, materiais e medicamentos. A partir do desfecho primário, foram calculados o custo por paciente, o número de atendimentos por paciente e o custo por atendimento. Adicionalmente foram analisados os custos relacionados aos diferentes subgrupos de tratamentos destinados à doença. **Resultados:** O custo global relacionado aos atendimentos foi de R\$ 21.391.034 (n = 181), o custo médio resultou em R\$ 118.183 por paciente, com média de 10,48 atendimentos por paciente e R\$ 11.282 por atendimento. Pela análise isolada dos cenários, os custos nos ambientes hospitalar (R\$ 11.452.496) e ambulatorial (R\$ 9.938.537) demonstraram que houve mais gastos relacionados aos procedimentos hospitalares. **Conclusões:** O estudo demonstrou elevado impacto econômico de tratamento de câncer de próstata com metástases ósseas no SSS, devido principalmente a maior necessidade de quantidade de hospitalizações com mais tempo de permanência.

ABSTRACT

Objective: The objective of this study was to evaluate the total cost impact of treatment of prostate cancer with bone metastasis under the Brazilian Private Healthcare System (SSS) perspective. **Methods:** This is a retrospective cohort study conducted from an administrative database provided by Orizon. The population consisted in patients with prostate cancer with bone metastasis registry, or related procedures, who were registered at hospital or ambulatory admission, and received at least one type of treatment. The perspective of the analysis was SSS and the time horizon was a median of 181 days. The primary outcome was global cost, considering expenses with exams, procedures, materials and drugs. From the primary outcome, cost per patient, number of visits per patient, and visit cost were calculated. Additionally, the costs related to the different subgroups of disease treatments

Recebido em: 06/07/2018. Aprovado para publicação em: 25/07/2018.

1. Sense Company, Brasil.

2. Bayer S/A, São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Sense Company, São Paulo, SP, Brasil, e Bayer S/A, São Paulo, SP, Brasil.

Informações sobre auxílios recebidos sob a forma de financiamento, equipamento ou medicamento: o projeto foi financiado pela Bayer S/A, São Paulo, SP, Brasil.

Congresso: Pôster apresentado no congresso: ISPOR 22nd Annual International Meeting. Boston, EUA. Maio, 2017.

Autora correspondente: Hellen Soo Jin Kim. Rua Domingos Jorge, 1100, prédio 501, 8º andar, Socorro, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04779-900. Telefone: (11) 5694-7378. E-mail: hellen.kim@bayer.com

were analyzed. **Results:** The global cost related to visits was R\$ 21,391,034 (n = 181), the average cost resulted in R\$ 118,183 per patient, with an average of 10.48 visits per patient and R\$ 11,282 per visit. By the isolated analysis of the scenarios, the costs in the hospital (R\$ 11,452,496) and ambulatory (R\$ 9,938,537) environment demonstrated more expenses related to hospital procedures. **Conclusions:** The study demonstrated elevated budget impact of prostate cancer with bone metastasis treatment on the SSS, mainly due to greater need for the number of hospitalizations with a longer stay.

Introdução

O câncer de próstata é considerado o segundo tipo de câncer mais comum e a quinta causa de morte por neoplasias na população masculina no mundo (World Health Organization, 2012). Pode seguir com uma evolução silenciosa e assintomática ou apresentar inicialmente apenas sintomas semelhantes aos do crescimento benigno da próstata, como dificuldade de urinar e necessidade de urinar mais vezes durante o dia (Ministério da Saúde - Brasil, 2016a).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer, foram estimados 68.220 novos casos em 2018, com incidência anual de 66,12 por 100 mil homens (Ministério da Saúde, 2018). Dessa forma, quando não considerados os tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens em todas as regiões do país, com taxas de 98,85, 69,83, 66,75, 56,17 e 29,41 por 100 mil homens no Sul, Sudeste, Centro-Oeste, Nordeste e Norte, respectivamente (Ministério da Saúde, 2018). Sua taxa anual de mortalidade é de 16 por 100 mil habitantes e, a cada ano, cerca de 14.500 óbitos relacionados ao câncer de próstata são registrados no Brasil (Jerez-Roig *et al.*, 2014). Entre os pacientes que evoluem a óbito por câncer, 90% apresentam evidências de metástase óssea (Bubendorf *et al.*, 2000).

Nos Estados Unidos, 12% dos pacientes apresentam doença localmente avançada e 4%, doença metastática no momento do diagnóstico (National Cancer Institute). Porém, no Brasil, estima-se que 30% dos pacientes já apresentem doença metastática ao diagnóstico (Agência Brasil, 2017). Apesar de a doença localizada ao diagnóstico ser passível de tratamento com finalidade curativa, cerca de 30% dos pacientes apresentam recorrência da doença, com possibilidade de progressão para a forma metastática do câncer de próstata e para o comportamento de resistência à castração (National Cancer Institute; Chi *et al.*, 2009).

O esqueleto é o local mais comum de metástases em pacientes com câncer de próstata (Gandaglia *et al.*, 2014). A fisiopatologia da formação de metástase óssea ainda não foi totalmente elucidada, mas modelos experimentais e evidências clínicas têm auxiliado na evolução desse conhecimento (Manca *et al.*, 2017). As metástases ósseas são uma causa clinicamente significativa de morbidade e mortalidade, muitas vezes resultando em dor óssea, fratura patológica ou compressão medular, que requerem tratamento, muitas vezes

cirúrgico (Shore, 2015). Os eventos esqueléticos também costumam cursar com incapacidade funcional e queda na qualidade de vida relacionada à saúde (Shore, 2015).

Em razão da alta incidência mundial, o câncer de próstata apresenta elevada carga econômica para os sistemas de saúde.

O conhecimento dos custos associados a cada etapa evolutiva de uma patologia é capaz de auxiliar no processo de gestão eficiente dos sistemas de saúde. Este estudo teve o objetivo de descrever a utilização de recursos e os custos médicos associados ao tratamento do câncer de próstata com metástase óssea, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar, no Brasil.

Métodos

Um estudo retrospectivo de coorte foi conduzido com uma base de dados administrativa fornecida pela empresa Orizon, responsável pela consolidação de informações obtidas por diferentes tipos de operadoras privadas de saúde no Brasil, totalizando a administração de cerca de 18 milhões de vidas na Saúde Suplementar Brasileira, ou 35% do mercado. A análise abrangeu o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2015.

Para entrada na coorte, foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de câncer de próstata, registrados na base de dados durante o período de janeiro de 2010 a dezembro de 2013, de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, 10ª edição (CID-10), como C61.
- Registro de metástases ósseas (CID C795 e M97) ou procedimentos relacionados, após registro de câncer de próstata, durante o período de janeiro de 2010 a abril de 2015.
- Pacientes que receberam pelo menos um tratamento relacionado ao câncer de próstata (terapia hormonal [TH], radioterapia [RT], terapia oncológica [TO], definida como qualquer tipo de antineoplásico [citotóxico ou agentes de terapia-alvo] ou medicamentos paliativos para dor óssea) e cirurgia (SG) ou foram submetidos a um procedimento ósseo (PO), após registro de câncer de próstata, durante o período de análise (janeiro de 2010 a dezembro de 2015).
- Pacientes que tiveram pelo menos um registro de entrada hospitalar ou ambulatorial, após registro

de câncer de próstata e durante o período de análise (janeiro de 2010 a dezembro de 2015).

A primeira extração de informações do banco de dados que reuniu pacientes com diagnóstico de câncer de próstata teve início em janeiro de 2010 e encerrou em dezembro de 2013, considerado o período de seleção. Os demais critérios de inclusão foram avaliados no período de janeiro de 2010 a abril de 2015. O acompanhamento dos pacientes teve início após a primeira admissão hospitalar e foi mantido até a data final do estudo, em dezembro de 2015. A Figura 1 apresenta a sequência temporal para a seleção de pacientes e análise de dados.

A análise teve como objetivo primário a avaliação dos custos associados ao tratamento do câncer de próstata com metástase óssea, sendo os custos classificados como exames, procedimentos, materiais, medicamentos, gases medicinais, pacotes e outras taxas.

Para todos os atendimentos e para os subgrupos de atendimentos hospitalar e ambulatorial, foram considerados os desfechos:

- Custo global, segmentado em exames, procedimentos, materiais, medicamentos, gases medicinais, pacotes e outras taxas, custo por paciente e custo por atendimento.
- Custo por paciente, calculado pela divisão do custo global pela coorte total de pacientes.
- Número de atendimentos por paciente, calculado com a soma do número de atendimentos dividido pela coorte total de pacientes, durante o período de acompanhamento.
- Custo por atendimento, calculado pela divisão do custo por paciente pelo número de atendimentos por paciente.

Exclusivamente para os atendimentos hospitalares, foram avaliados o tempo médio de duração do atendimento, calculado como a soma das durações dos atendimentos hospita-

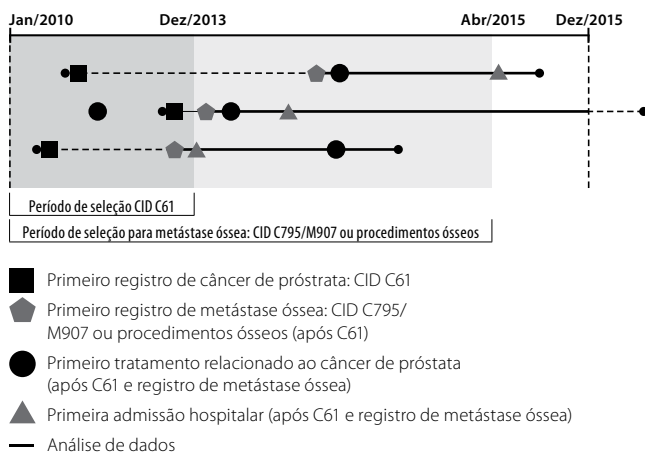


Figura 1. Sequência temporal de seleção de pacientes e análise de dados.

lares dividida pela coorte total de pacientes, e o custo por dia de atendimento, calculado pela divisão do custo por atendimento pelo número médio da duração do atendimento.

Diferentemente das análises anteriores, para os desfechos secundários, foi considerada a coorte de cada subgrupo por tipo de tratamento: SG, RT, TO, TH e PO. Adicionalmente, avaliou-se o intervalo médio entre cada atendimento.

A análise de subgrupos de tratamento foi realizada após validação de um especialista médico e focada em registros exclusivamente relacionados ao tipo de tratamento de interesse. Registros de pacientes que receberam mais de um tipo de tratamento, para os quais não foi possível distinguir os custos e recursos específicos de cada modalidade, foram excluídos da análise de subgrupos.

A análise descritiva estatística foi realizada por meio de uma plataforma de *software* MicroStrategy version 10.1 (MicroStrategy Inc., Virginia, EUA). Uma vez que essa análise retrospectiva foi baseada em revisão de banco de dados, cujas informações são agregadas, sem possibilidade de identificação individual dos sujeitos, não houve necessidade de avaliação por Comitê de Ética em Pesquisa nem tampouco aplicação de termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a resolução nº 510, de 7 de abril de 2016 (Ministério da Saúde - Brasil, 2016b).

Com o objetivo de projetar o impacto para a realidade atual, os resultados de custos foram ajustados de acordo com os índices de inflação de 2016 (6,29%) e 2017 (2,95%), segundo o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2017).

Resultados

Coorte de pacientes

No período inicial de seleção, foram identificados 35.265 pacientes com CID específico para câncer de próstata registrados no banco de dados, dos quais 181 se encaixavam nos critérios de inclusão do estudo. O fluxo de seleção de pacientes está apresentado na Figura 2. A mediana de tempo de acompanhamento foi de 181 dias.

Distribuição de tratamentos

Durante o período de acompanhamento, a distribuição de tratamentos entre os pacientes demonstrou que:

- 21,5% (39/181) foram submetidos a apenas um tipo de tratamento.
- 37,5% (68/181) receberam três tipos de tratamento (TH, RT e TO).
- 7,7% (14/181) pacientes foram submetidos exclusivamente a procedimentos para metástases ósseas, e não foram incluídos na distribuição de tratamento. A Figura 3 mostra a distribuição de pacientes pelos tipos de tratamentos.

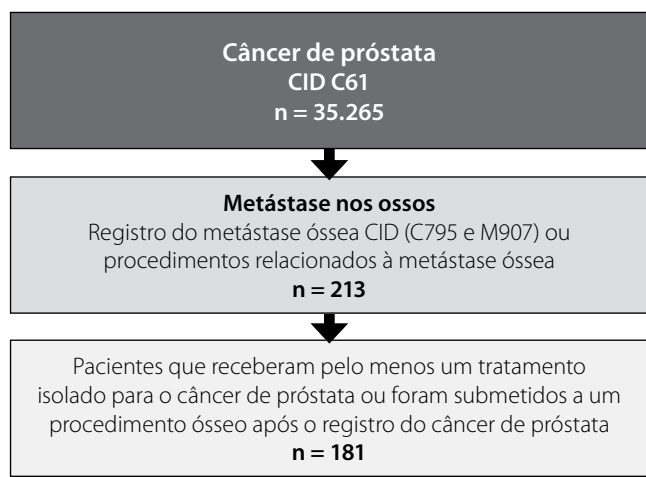


Figura 2. Fluxograma de seleção de pacientes.

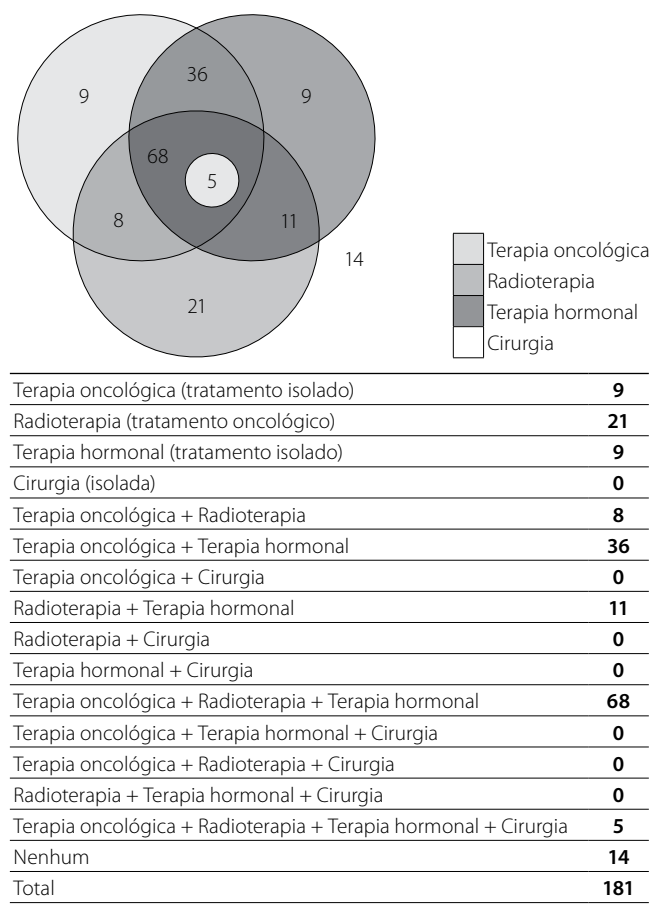


Figura 3. Distribuição de pacientes por tipos de tratamento.

Custos e atendimentos

Somando os ambientes ambulatorial e hospitalar, o resultado do custo global relacionado aos atendimentos para a coorte atingiu R\$ 21.391.034,29. Medicamentos foram responsáveis pela maior parte dos custos (R\$ 12.160.647,90; 56,85%), seguidos por materiais (R\$ 3.952.465,78; 18,48%), taxas diversas (R\$ 2.299.293,22; 10,75%), procedimentos (R\$ 1.546.887,44;

7,23%), exames (R\$ 903.640,13; 4,22%), gases medicinais (R\$ 352.204,29; 1,65%) e pacotes (R\$ 175.895,54; 0,82%) (Tabela 1).

Ao avaliar os atendimentos ambulatoriais isoladamente, o custo ambulatorial para a coorte atingiu o valor de R\$ 9.938.537,52. Nesse ambiente, os medicamentos foram responsáveis pela maior parte dos custos (87,77%) e cada uma das demais categorias de custos representa menos de 5% da composição do custo ambulatorial.

O custo dos atendimentos hospitalares totalizou R\$ 11.452.496,78 para a coorte. Nesse ambiente, as categorias de custo tiveram uma distribuição diferente da observada nos atendimentos ambulatoriais. As demais categorias são as principais responsáveis pelos custos (65,69%), sendo 30,46% gastos com materiais, 19,04% com taxas diversas, 9,3% com procedimentos e 6,88% com exames, e os custos com medicamentos caíram significativamente, representando 30,02%.

A Figura 4 apresenta a composição do custo global segmentada por tipo de atendimento e categoria de custo.

Considerando que cada paciente requer uma média de 8,91 atendimentos ambulatoriais e 1,56 atendimento hospitalar, aplicando-se um custo por atendimento de R\$ 6.161,52 e R\$ 40.468,19, a análise resultou em um custo médio de R\$ 54.909,05 e R\$ 63.273,46 por paciente para os ambientes ambulatorial e hospitalar, respectivamente.

Além disso, para os atendimentos hospitalares, foram constatados tempo médio por atendimento de 10,63 dias e custo por dia de atendimento de R\$ 3.808,61.

Considerando o tempo de acompanhamento da coorte de 181 pacientes (mediana: 181 dias), a análise resultou em um custo por paciente de R\$ 118.183, com média de 10,48 atendimentos por paciente, resultando em um custo por atendimento de R\$ 11.282,19 (Tabela 2).

Custos e atendimentos por tratamento

Dos custos ambulatoriais, foi possível distinguir os custos dos registros com utilização isolada dos tratamentos TH, RT, TO e PO. Os registros de TO foram responsáveis pela maior parte dos custos (R\$ 1.642.564,65; 16,53%), seguidos por TH (R\$ 1.290.951,52; 12,99%), RT (R\$ 422.789,39; 4,25%) e PO (R\$ 16.407,53; 0,17%). A soma desses tratamentos totalizou 33,94% (R\$ 3.372.713,08) dos custos ambulatoriais da coorte, sendo o restante dos custos ambulatoriais (66,06%) oriundos dos registros nos quais não foi possível distinguir os custos e recursos específicos de cada modalidade.

Os tratamentos TH e TO apresentaram um perfil de custos semelhante, sendo o custo com medicamentos responsável por 94,8% e 88,09% do custo ambulatorial, respectivamente. Por outro lado, RT teve 91,19% de seus custos relacionados a procedimentos. PO apresentou 72,94% e 20,57% de seus custos associados a procedimentos e materiais, respectivamente (Tabela 3).

Tabela 1. Composição de custo da coorte de pacientes por categoria

Categoria de custo	Ambulatorial† (n = 181)	Hospitalar† (n = 181)	Custo global (n = 181)
Medicamentos	R\$ 8.723.103,02 (87,77%)	R\$ 3.437.544,88 (30,02%)	R\$ 12.160.647,90 (56,85%)
Materiais	R\$ 464.596,65 (4,67%)	R\$ 3.487.869,13 (30,46%)	R\$ 3.952.465,78 (18,48%)
Taxas diversas	R\$ 118.786,29 (1,20%)	R\$ 2.180.506,93 (19,04%)	R\$ 2.299.293,22 (10,75%)
Procedimentos	R\$ 480.353,52 (4,83%)	R\$ 1.066.533,91 (9,31%)	R\$ 1.546.887,44 (7,23%)
Exames	R\$ 115.424,62 (1,16%)	R\$ 788.215,51 (6,88%)	R\$ 903.640,13 (4,22%)
Gases medicinais	R\$ 142,53 (0,00%)	R\$ 352.061,75 (3,07%)	R\$ 352.204,29 (1,65%)
Pacotes	R\$ 36.130,88 (0,36%)	R\$ 139.764,66 (1,22%)	R\$ 175.895,54 (0,82%)
Total	R\$ 9.938.537,52 (100%)	R\$ 11.452.496,78 (100%)	R\$ 21.391.034,29 (100%)

† Percentuais calculados com base no total de cada ambiente.

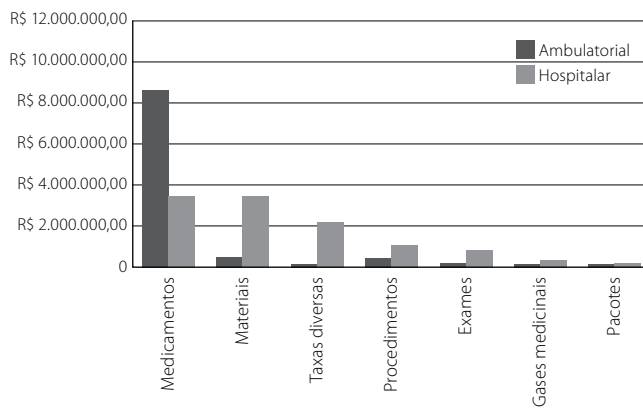


Figura 4. Composição de custo.

Da análise por tipo de tratamento do ambiente ambulatorial, os custos por paciente da TH e da TO se destacam, R\$ 17.445,29 e R\$ 17.110,05, respectivamente (Tabela 4).

Dos quatro tratamentos avaliados, a TO apresentou maior custo total, porém, devido ao maior volume de atendimentos registrados, apresentou custo por atendimento menor que o da TH e da RT.

Dos custos hospitalares, foram encontrados registros da utilização isolada dos tratamentos TH, RT, TO, SG e PO. Os registros de TH foram responsáveis pela maior parte dos custos (R\$ 5.671.637,56; 49,52%), seguidos por TO (R\$ 1.292.155,30; 11,28%), PO (R\$ 863.366,19; 7,54%), RT (R\$ 76.388,93; 0,67%) e SG (R\$ 23.106,46; 0,02%). A soma desses tratamentos totalizou

Tabela 2. Custo médio por paciente, número de atendimentos por paciente, custo por atendimento

Desfecho	Ambulatorial (n = 181)	Hospitalar (n = 181)	Coorte (n = 181)
Custo por paciente	R\$ 54.909,05	R\$ 63.273,46	R\$ 118.183
Número de atendimentos	1.613	283	1.896
Atendimentos por paciente	8,91	1,56	10,48
Custo por atendimento	R\$ 6.161,52	R\$ 40.468,19	R\$ 11.282,19
Tempo médio por atendimento (dias)	-	10,63	-
Custo por dia de atendimento	-	R\$ 3.808,61	-

Tabela 3. Custo ambulatorial por tipo de tratamento

Tipo de custo	TH (n = 74)	RT (n = 101)	TO (n = 96)	PO (n = 6)
Medicamentos	R\$ 1.223.826,87 (94,80%)	R\$ 3.260,29 (0,77%)	R\$ 1.446.958,17 (88,09%)	R\$ 186,08 (1,13%)
Materiais	R\$ 17.475,96 (1,35%)	R\$ 3.992,00 (0,94%)	R\$ 108.527,01 (6,61%)	R\$ 3.375,26 (20,57%)
Taxas diversas	R\$ 14.371,41 (1,11%)	R\$ 3.910,93 (0,93%)	R\$ 29.971,60 (1,82%)	R\$ 711,23 (4,33%)
Procedimentos	R\$ 9.114,64 (0,71%)	R\$ 385.545,91 (91,19%)	R\$ 21.410,34 (1,30%)	R\$ 11.966,89 (72,94%)
Exames	R\$ 24.305,12 (1,88%)	R\$ 6.037,78 (1,43%)	R\$ 34.027,91 (2,07%)	R\$ 168,07 (1,02%)
Gases medicinais	-	R\$ 4,66 (0,00%)	R\$ 22,98 (0,00%)	-
Pacotes	R\$ 1.857,53 (0,14%)	R\$ 20.037,82 (4,74%)	R\$ 1.646,64 (0,10%)	-
Total	R\$ 1.290.951,52 (100,00%)	R\$ 422.789,39 (100,00%)	R\$ 1.642.564,65 (100,00%)	R\$ 16.407,53 (100,00%)

TH: terapia hormonal; RT: radioterapia; TO: terapia oncológica; PO: procedimento ósseo.

69,21% (R\$ 7.926.654,44) dos custos hospitalares da coorte (Tabela 5).

Apenas um paciente realizou SG isoladamente, uma única vez, com custo de R\$ 23.106,46 durante 19 dias de atendimento.

Na avaliação do custo hospitalar por tratamento, verificou-se diminuição da representatividade dos medicamentos na composição de custo da TH, 94,80% versus 26,54%, para os ambientes ambulatorial e hospitalar, respectivamente. Em menor proporção, esse mesmo fato ocorreu para a TO, 88,09% versus 50,74%, para os ambientes ambulatorial e hospitalar, respectivamente.

TO e TH apresentaram custos por pacientes elevados, respectivamente, R\$ 92.296,81 e R\$ 85.933,90. Esse mesmo comportamento foi observado para o custo por atendimento desses dois tratamentos. Porém, para TO e TH, o custo por dia de tratamento caiu drasticamente devido à maior permanência do paciente nesses atendimentos, respectivamente, 11,86 e 10,71 dias (Tabela 6).

Discussão

O custo global relacionado aos atendimentos para a coorte ultrapassou R\$ 21 milhões. A análise resultou em um custo médio de R\$ 118.183 por paciente, com média de 10,48 atendimentos por paciente no período de acompanhamento da

coorte, com mediana de cerca de seis meses. Os resultados mostraram ainda valor médio de custo por atendimento por paciente de R\$ 11.282,19. Quando os cenários foram analisados, esse custo variou de R\$ 6.162 em ambiente ambulatorial a R\$ 40.468 em ambiente hospitalar. Porém, quanto à quantidade de atendimentos, os ambulatoriais foram mais frequentes, o que pode ser justificado pelo acompanhamento mais próximo e pela necessidade de visitas ambulatoriais recorrentes para o tratamento de câncer de próstata com metástase óssea e suas complicações.

A maioria dos pacientes recebeu mais de um tipo de tratamento durante o período de acompanhamento e os custos com medicamentos representaram o maior impacto econômico entre todos os custos médicos relacionados aos atendimentos da coorte.

A avaliação apresentada é apenas analítica, não permitindo inferências sobre uma possível comparação entre coortes com ou sem metástase óssea. Um estudo brasileiro avaliou que os custos médicos por paciente-ano relacionados ao câncer de próstata em estágios iniciais para uma organização do Sistema de Saúde Suplementar são de R\$ 432 para tratamento expectante, R\$ 4.641 para pacientes em terapia localizada, R\$ 5.850 para aqueles em TH e R\$ 33.773 para o grupo em uso de quimioterapia (QT) (Santos *et al.*, 2014). Tais valores contrastam de forma relevante com o encontrado nesta análise, que chegou a R\$ 118.183 por paciente durante uma mediana de apro-

Tabela 4. Ambiente ambulatorial por tipo de tratamento: custo por paciente, número de atendimentos por paciente, custo por atendimento

Desfecho	TH (n = 74)	RT (n = 101)	TO (n = 96)	PO (n = 6)
Custo por paciente	R\$ 17.445,29	R\$ 4.186,03	R\$ 17.110,05	R\$ 2.734,59
Número de atendimentos	259	135	596	6
Atendimentos por paciente	3,50	1,34	6,42	1
Intervalo entre atendimentos (dias)	115,28	204,80	56,90	-
Custo por atendimento	R\$ 4.984,37	R\$ 3.131,77	R\$ 2.755,98	R\$ 2.734,59

TH: terapia hormonal; RT: radioterapia; TO: terapia oncológica; PO: procedimento ósseo.

Tabela 5. Custo hospitalar por tipo de tratamento

Tipo de custo	TH (n = 66)	RT (n = 14)	TO (n = 14)	PO (n = 35)
Medicamentos	R\$ 1.505.413,82 (26,54%)	R\$ 2.914,20 (3,81%)	R\$ 655.609,05 (50,74%)	R\$ 66.342,59 (7,68%)
Materiais	R\$ 1.984.667,91 (34,99%)	R\$ 2.112,45 (2,77%)	R\$ 299.424,38 (23,17%)	R\$ 491.242,38 (56,90%)
Taxas diversas	R\$ 1.157.791,72 (20,41%)	R\$ 6.903,09 (9,04%)	R\$ 164.992,98 (12,77%)	R\$ 90.826,92 (10,52%)
Procedimentos	R\$ 444.943,50 (7,85%)	R\$ 59.128,35 (77,40%)	R\$ 50.857,72 (3,94%)	R\$ 165.682,07 (19,19%)
Exames	R\$ 326.816,82 (5,76%)	R\$ 1.037,17 (1,36%)	R\$ 92.291,08 (7,14%)	R\$ 35.612,36 (4,12%)
Gases medicinais	R\$ 169.466,77 (2,99%)	-	R\$ 28.980,10 (2,24%)	R\$ 10.131,70 (1,17%)
Pacotes	R\$ 82.537,03 (1,46%)	R\$ 4.293,67 (5,62%)	-	R\$ 3.528,17 (0,41%)
Total	R\$ 5.671.637,56 (100,00%)	R\$ 76.388,93 (100,00%)	R\$ 1.292.155,30 (100,00%)	R\$ 863.366,19 (100,00%)

HT: terapia hormonal; RT: radioterapia; TO: terapia oncológica; PO: procedimento ósseo.

Tabela 6. Ambiente hospitalar por tipo de tratamento: custo por paciente, número de atendimentos por paciente, custo por atendimento e custo por dia de atendimento

Desfecho	TH (n = 66)	RT (n = 14)	TO (n = 14)	PO (n = 35)
Custo por paciente	R\$ 85.933,90	R\$ 5.456,35	R\$ 92.296,81	R\$ 24.667,61
Número de atendimentos	122	17	22	38
Atendimentos por paciente	1,85	1,21	1,57	1,09
Intervalo entre atendimentos (dias)	125,77	89,57	212,20	121,62
Custo por atendimento	R\$ 42.486,31	R\$ 4.106,60	R\$ 53.677,52	R\$ 20.764,04
Tempo médio por atendimento (dias)	10,71	1,06	11,86	4,13
Custo por dia de atendimento	R\$ 4.339,43	R\$ 4.243,83	R\$ 4.950,79	R\$ 5.499,15

TH: terapia hormonal; RT: radioterapia; TO: terapia oncológica; PO: procedimento ósseo.

ximadamente seis meses de acompanhamento. O evidente contraste supostamente se dá pelo fato de esta análise incluir pacientes com metástases ósseas, o que demonstra que tais pacientes demandam maiores custos de tratamento em comparação aos em estágios iniciais da doença.

Por ser uma análise baseada em um banco de dados de uma empresa privada, a principal limitação deste estudo está relacionada à qualidade dos dados relatados no banco e ao tamanho da amostra, o que pode potencialmente levar à interpretação de dados com viés. É importante enfatizar que existem regras específicas no SSS do Brasil que não obrigam os provedores a reportarem alguns campos nas faturas médicas, como o registro por CID, gênero e faixa etária dos pacientes, gerando perda de parte dessas informações. Embora haja uma amostra inicial considerável, houve uma perda substancial de acompanhamento de pacientes com doença avançada no caminho da análise, em grande parte por falta de registro por CID, especialmente aquele voltado à metástase óssea. O estudo não apresenta potencial para generalizações amplas e não foi realizado cálculo de tamanho amostral, uma vez que se trata de avaliação de banco com dados no cenário de mundo real. Além disso, outra limitação a ser mencionada é o curto horizonte temporal adotado na análise, que neste estudo foi a partir de janeiro de 2010. Além disso, há falta de detalhes nos tratamentos disponíveis em razão da ampla terminologia nos registros da tabela nacional de Saúde Suplementar.

Apesar das limitações apontadas, as evidências obtidas de estudos de mundo real são de extrema importância para o aumento da conscientização sobre o atual gerenciamento de doenças e para tornar conhecido e tangível aos pagadores o seu impacto econômico. Pacientes com metástases ósseas geram mais custos, pois a elevada necessidade de hospitalizações e maior tempo médio de permanência resultam em gastos superiores aos demandados por pacientes sem metástases ósseas. A prevenção e o tratamento desses pacientes são críticos para uma gestão de custos eficiente.

Este foi o primeiro estudo a descrever a utilização de recursos e os custos médicos hospitalares associados ao tratamento do câncer de próstata com metástase óssea, na perspectiva do SSS brasileiro.

Conclusão

O presente estudo corrobora o alto custo das intervenções aplicadas a pacientes com câncer de próstata com metástase óssea. Apesar das limitações relacionadas à amostragem e à qualidade dos dados fornecidos, o estudo demonstrou que o impacto econômico para o SSS brasileiro superou, aproximadamente três vezes, o impacto com o tratamento de pacientes em estágios iniciais da doença. Dessa forma, o tratamento do câncer de próstata com metástase óssea apresenta elevada carga econômica no contexto do SSS brasileiro, portanto a atenuação dos sintomas resultantes das metástases ósseas é essencial para reduzir as hospitalizações e, consequentemente, essa carga.

Agradecimentos

Agradecemos a participação de Flavia Toburella pelas contribuições realizadas no desenvolvimento desta análise.

Referências bibliográficas

- Agência Brasil. Empresa Brasil de Comunicação. Centro de Diagnóstico do Câncer de Próstata [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 29]. Disponível em: <http://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2017-11/centro-de-diagnostico-do-cancer-de-prostata-fara-36-mil-biopsias-por-ano>. Acesso em: 14 ago 2018.
- Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol.* 2000 May;31(5):578-83.
- Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, Saad F, Schröder FH, Sternberg C, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol.* 2009 Oct;56(4):594-605.

- Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, Trudeau V, Shariat SF, Kim SP, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *Prostate*. 2014 Feb;74(2):210-6.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sistema nacional de índices de preços ao consumidor IPCA e INPC [Internet]. 2017 Dez. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/236/inpc_ipca_2017_dez.pdf. Acesso em: 14 ago 2018.
- Jerez-Roig J, Souza DLB, Medeiros PFM, Barbosa IR, Curado MP, Costa ICC, et al. Future burden of prostate cancer mortality in Brazil: a population-based study. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(11):2451-8.
- Manca P, Pantano F, Iuliani M, Ribelli G, De Lisi D, Danesi R, et al. Determinants of bone specific metastasis in prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;112:59-66.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2018.
- Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Câncer de próstata _ Sintomas [Internet]. 2016a. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/sintomas>. Acesso em: 14 ago 2018.
- Ministério da Saúde (Brasil). Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016 [Internet]. 2016b. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>. Acesso em: 14 ago 2018.
- National Cancer Institute. Cancer of the Prostate—SEER Stat Fact Sheet.
- Santos M, Luiz C, Maturana M. Direct medical costs (DMC) of treating prostate cancer in a medical cooperative HMO in Brazil: results from a longitudinal analysis of an administrative database. *Value Health*. 2014;17(3):A80.
- Seal B, Sullivan SD, Ramsey SD, Asche CV, Shermock K, Sarma S, et al. Comparing hospital-based resource utilization and costs for prostate cancer patients with and without bone metastases. *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12(5):547-57.
- Shore ND. Radium-223 dichloride for metastatic castration-resistant prostate cancer: the urologist's perspective. *Urology*. 2015 Apr;85(4):717-24.
- World Health Organization (WHO). GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012.

Unmet needs in multiple myeloma in Brazil from physicians' perspective – barriers in quality of life and disease management

Necessidades não atendidas em mieloma múltiplo no Brasil sob a perspectiva de médicos – barreiras na qualidade de vida e manejo da doença

Angelo Maiolino^{1,2}, Jorge Vaz Pinto Neto³, Leonardo Gomes Teixeira Leite⁴, Fernanda Salles Seguro⁵, Walter Moisés Tobias Braga⁶, Karla Richter Zanella^{7,8}, Jairo Jose do Nascimento Sobrinho^{9,10}, Renato Watanabe de Oliveira¹¹, Guilherme Silva Julian¹¹, Paula Yurie Tanaka¹²

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p165-171

Keywords:

multiple myeloma, unmet medical needs, quality of Life

ABSTRACT

Objective: There is an increasing trend of the overall survival rates of multiple myeloma (MM) patients over the years, increasing the necessity to improve their quality of life and attenuate unmet medical needs. Therefore, this study aims to explore and describe unmet medical needs and barriers in Brazilian MM patients, based on physicians' perspective. **Methods:** A questionnaire with 41 questions was developed to collect information regarding clinical characteristics, unmet medical needs and barriers for the diagnosis and treatment of MM in Brazil. After physicians' responses, a panel discussion with all the participants was had in order to collect additional data and validate physicians' responses. **Results:** Participants had a mean of 18 years of professional experience and attended to a mean of thirty MM patients per month. MM patients treated by these physicians had a median time of disease of 7.5 months when initiating treatment in the public sector, and 2.5 months in the private sector. In both systems, the majority of patients referred were from general practitioners. Peripheral neuropathy was the most common adverse event reported with higher impact on patients' adherence and QoL. **Conclusion:** There are several challenges as to unmet medical needs, especially when comparing the private and public healthcare systems in Brazil. According to physicians, providing access to basic diagnostic procedures and adopting educational measures for both physicians and patients would help to minimize barriers in the current scenario of MM management in Brazil.

Received on: 06/07/2018. Approved for publication on: 12/08/2018.

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
2. Américas Centro de Oncologia Integrado, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
3. Centro de Câncer de Brasília (Cettro), Brasília, DF, Brazil.
4. Hospital Central do Exército e Oncologia D'Or – Rede D'Or, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
5. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), São Paulo, SP, Brazil.
6. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
7. Centro de Pesquisas Oncológicas (Cepon), Florianópolis, SC, Brazil.
8. Clínica SOMA – Serviço de Oncologia Médica, Florianópolis, SC, Brazil.
9. Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil.
10. Centro Paulista de Oncologia, São Paulo, SP, Brazil.
11. Evidências-Kantar Health, São Paulo, SP, Brazil.
12. Takeda Pharma Ltda., São Paulo, SP, Brazil.

Financial support: This study was financed by Takeda Pharma Ltda.

Acknowledgments: The authors are grateful to Eloisa S. Moreira and Renata Eiras Martins from Evidências-Kantar Health for elaborating on the questionnaire, data acquisition and analysis as well as the manuscript, which were all supported by a grant from Takeda Pharma Ltda.

Conflict of interest: WMTB and LGTL are on the advisory board of Janssen-Cilag. LGTL has funded presentations for Roche, Janssen-Cilag, Novartis and Amgen. LGTL is also a member of the advisory boards of Novartis and Amgen. RWO and GSJ are employees of Kantar Health – Evidências. PYT is an employee of Takeda Pharma Ltda.

Reprint requests and correspondence should be addressed to: Angelo Maiolino. Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 4º andar, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Zip code: 21941-913. Telephone: (+55 21) 2562-2462. E-mail: maiolino@hucff.ufrj.br

Palavras-chave:

mieloma múltiplo, necessidades médicas não atendidas, qualidade de vida

RESUMO

Objetivo: Existe uma tendência no aumento das taxas de sobrevida global de pacientes de mieloma múltiplo (MM) ao longo dos anos, aumentando a necessidade de melhorar sua qualidade de vida e atenuar as necessidades médicas não atendidas na área. Desta forma, o objetivo deste estudo é explorar e descrever as necessidades médicas não atendidas e as barreiras em pacientes brasileiros de MM, a partir da perspectiva de médicos. **Métodos:** Um questionário com 41 questões foi desenvolvido para coletar dados sobre as características clínicas, necessidades médicas não atendidas e barreiras no diagnóstico e tratamento de MM no Brasil. Depois de coletar a resposta dos médicos, uma discussão em forma de painel com todos os participantes foi realizada para coletar dados adicionais e validar as respostas do questionário. **Resultados:** Os participantes tinham, em média, 18 anos de experiência profissional, atendendo-se no total uma média de 30 pacientes de MM por mês. Os pacientes de MM atendidos por esses médicos no sistema público apresentavam em média 7,5 meses de doença ao iniciar o tratamento, enquanto no sistema privado apresentavam 2,5 meses. Em ambos os sistemas, a maioria dos pacientes foi referenciada por clínicos gerais. Neuropatia periférica foi o evento adverso mais frequentemente reportado pelos médicos, com maior impacto na adesão ao tratamento e na qualidade de vida. **Conclusão:** Existem diversos desafios relativos às necessidades médicas não atendidas, especialmente ao comparar os sistemas público e privado no Brasil. De acordo com os participantes, o acesso aos procedimentos diagnósticos básicos e a adoção de medidas de educação médica e de pacientes minimizariam as barreiras importantes no cenário brasileiro atual.

Introduction

Multiple Myeloma (MM) is a hematological malignancy characterized by increased proliferation of plasma cells in the bone marrow, and production of monoclonal antibodies (Kyle and Rajkumar 2009). MM corresponds only to a small fraction of all cancers; yet it is the second most common hematological malignancy, representing approximately 10% of the cases globally (Rajkumar 2016). According to GLOBOCAN, it is estimated that more than 114,250 of new MM cases are diagnosed worldwide each year (GLOBOCAN 2012).

Studies have confirmed the continuous increase in the patients' overall survival rates since the 1970's (Kristinsson *et al.* 2007, Kumar *et al.* 2008, Spicka 2014), with significant increases in 5-year relative survival rates of Myeloma patients from approximately 25% in 1975 to 49% in 2011 (Torre *et al.* 2016). The improvement observed in overall survival (OS) rates is related to the development of new diagnostic procedures, treatment strategies and therapeutic options. For instance, the development of high-dose chemotherapy with stem-cell transplantation in the 1980's and the development of novel therapeutic agents have significantly increased OS in MM patients (Kumar *et al.* 2008, Larocca and Palumbo 2011).

Despite the advances in treatment, MM is still an incurable disease that affects patients' quality of life (QoL) and deteriorates their physical condition. With the improvement of OS, more attention should be paid to supporting patients, as they will face long-term disease-related complications that include management of disease-related symptoms and increased risk of infections, among others. However, few studies have investigated the unmet medical needs of MM patients and their QoL in a real-world setting. For instance, Jordan *et al.* observed high rates of severe and moderate

symptoms and adverse events in MM patients, reducing their Global Health Status as well as physical and social functioning (Jordan *et al.* 2014). In addition, other factors may also influence the management of MM patients' unmet needs. As reviewed by Noopur Raje *et al.*, studies showed a suboptimal compliance to guidelines by healthcare professionals (Raje *et al.* 2014). This may indicate that guidelines are not always applicable to a real clinical practice setting and healthcare professionals need to adapt according to restrictions imposed by their local healthcare system.

Therefore, this panel aims to explore the unmet medical needs for MM management and barriers for MM diagnosis, staging and treatment in Brazil, according to the physicians' perspective.

Methods

This panel discussion was based on a two-step approach: the filling of a questionnaire (survey) by onco-hematologist/hematologists and a discussion on the compiled results. They were developed to understand and describe unmet medical needs in MM diagnosis, treatment and other factors in Brazil, from the physician's perspective. Seven hematologists/onco-hematologists with vast experience in MM management and treatment were selected to participate in the study. They were from private and public institutions geographically spread across Brazil, representing the South, Southeast and Central-West regions, with patients from both public and private healthcare systems.

A questionnaire was sent to each physician to be completed according to his/her individual experience and perspectives. Subsequently, after evaluating the data obtained from all questionnaires, an in-person panel discussion with all seven

participants was scheduled to validate their opinions and discuss the unmet medical needs in MM and possibilities of overcoming them. The survey results were presented to all physicians and discussed topic by topic.

Questionnaire development

A literature review on MM and MM relapse/refractory (MM/RR) profile and its barriers in diagnosis, staging, treatment, adverse events (AE), QoL and adherence was performed to identify the topics for the survey. The questionnaire, containing 35 multiple-choice and 12 open-ended questions, was divided into four main subjects:

- Physicians' characterization: experience time; mean of patients/month; healthcare system and institutions of work.
- Characterization of patients in public and private healthcare systems: percentage of patients on each healthcare system.
- Clinical factors to decide treatment: QoL, AEs profile, toxicity, adherence and oral therapy.
- Barriers: diagnosis, staging, treatment and hospitalization access.

The questionnaire with 47 questions was sent by electronic mail directly to physicians and it was answered within 15 days. No measures were taken regarding missing data or response rates.

Panel Meeting

The seven onco-hematologist/hematologists who responded to the questionnaire were invited to participate in a panel discussion, which took place two weeks after sending the questionnaire. A compilation of the responses was presented during the meeting, where participants were able to validate their responses, share their experiences and discuss the unmet medical needs and potential measures to be considered to overcome those barriers.

Data analysis

Data from the responses to the questionnaire were extracted, open-ended questions were categorized, and multiple-choice questions were ranked when applicable. Additional information from the panel meeting was also considered. Frequency analysis of all responses was performed to summarize results, with descriptive purposes only. All results are reported in percentage of respondents and include more than one possibility in several questions.

Results

Participants' profile

Seven physicians (five onco-hematologists and two hematologists) spread across three different regions in Brazil (South, Southeast and Middle West regions) responded to the ques-

tionnaire and participated in the panel discussion. The mean time of experience in the area was 18 years, ranging from 10 to 30 years. Five participants reported working in both private and public healthcare systems; two participants reported working exclusively in one healthcare system, one in the private sector and the other in the public sector.

Physicians' patients profile

All the participants have experience in treating MM patients, with a mean of thirty patients per month (ranging from 6 to 42 patients per month). For physicians working in both healthcare systems, 54% of their patients were from the public healthcare system; the remaining 46% were from the private system. Regarding the referral of patients, the participants mentioned that more than a half of their patients from the public healthcare system are referred by general practitioners (51.7%), followed by orthopedists (20.8%), hematologists (8.3%), oncologists (4.2%) and others (15%). In the private healthcare system, participants reported that patients are referred mainly by general practitioners (38.3%), oncologists (21.7%), orthopedists (18.4%) and others (21.7%). The participants reported that, at first diagnosis, 59.2% of patients from the public healthcare system are in Stage III, followed by 27.5% in Stage II, 12.5% in Stage I and 0.8% in an unknown stage. In the private healthcare system, most patients were diagnosed at Stage II (40%), followed by Stage III (35%) and Stage I (25.8%).

Quality of Life

All of the participants considered important the use of tools to determine the patients' QoL. Approximately 85% of the participants considered the use of QoL critical when choosing the therapy; 15% reported QoL is important, but do not use it to define therapy. All respondents consider that more QoL studies in MM patients and MM treatment should be developed. According to participants, time of diagnosis negatively affects QoL in both fit and unfit/frail patients, achieving a mean of 7.5 ± 1.9 and 6.8 ± 2.5 , respectively, in importance scale (0=no impact, 10=high impact). In addition, 43% of the respondents reported using frailty scores in their institutions.

In fit patients, participants reported that improving symptoms and maintaining patients' habits/routine are the most important factors in QoL improvement, while in unfit/frail patients, improving symptoms and decreasing toxicity were described as more relevant in QoL improvement (Table 1).

Public and Private Healthcare Section

All participants responded to specific questions on MM profile as well as unmet needs in public and private healthcare. Six physicians responded regarding the public and private healthcare system, of which five work in both systems, one works exclusively in the private system and one exclusively in

Table 1. The most important factors associated with the improvement of QoL during the treatment of Fit and Unfit/frail patients

Rank	Fit	Unfit/frail
1	Improvement of symptoms	Improvement of symptoms
2	Maintenance of routine / daily activities of the patient	Minor toxicity
3	Minor toxicity	Maintenance of routine / daily activities of the patient
4	Emotional state of patient	Emotional state of patient

the public system. Therefore, for both the public and private healthcare, six participants will be considered 100%.

Treatment choice

In the public healthcare system, the median time from disease detection to start of therapy was 7.5 months (3–12), while, in the private healthcare system, patients had a median of 2.5 (1–6) months. In the public healthcare system, physicians mentioned type of relapse (50%), previous treatments (33.3%), disease aggressiveness (33.3%), progression-free survival (16.7%), patient’s comorbidities (16.7%) and drugs available in the institution (16.7%) as factors considered in therapy choice of MM/RR patients. In the private healthcare system, physicians mentioned type of relapse (50%), disease aggressiveness (50%), symptoms (14.2%), previous AEs (14.2%) and patient’s comorbidities (14.2%) as the factors influencing therapy choice of MM/RR.

Adverse events profile

Physicians reported peripheral neuropathy and asthenia as the most common AEs during treatment in the public healthcare system, and peripheral neuropathy and diarrhea in the private healthcare system (Table 2). Additionally, physicians also described peripheral neuropathy more frequently as the AE,

with higher impact in patient’s QoL and treatment adherence in both healthcare systems (Table 3). Also, participants most commonly described peripheral neuropathy as the most common AE impacting on treatment in MM/RR patients (Table 2)

Impact of drug administration route in QoL and treatment adherence

In the public and private healthcare systems, 83.3% and 80% of the participants described that oral therapy in MM/RR treatment presents differences compared with intravenous therapy in QoL, of which the main differences are described in Table 4. According to participants, oral and intravenous therapies for MM/RR also present differences in treatment adherence in public (50% of the respondents) and private healthcare systems (60% of the respondents), whose main differences are described in (Table 5).

Diagnosis, staging and treatment

All participants described the use of bone marrow aspirate or bone marrow biopsy in both public and private healthcare systems. However, fewer participants reported these procedures for patient follow-up (33.3% in public and 40% in private). Among imaging tests used in diagnosis, staging and patient follow-up, X-Ray and NMR were the most commonly used in both the public and private sectors (Table 6). Exclusively in the private healthcare system, 60% of the physicians use cytogenetic FISH in diagnosis.

Regarding hospitalization in MM/RR patients, physicians reported that from 15–25% of the patients from public healthcare need hospitalization, while, in the private sector, physicians described hospitalization as low, up to 10% of the patients. In the opinion of 50% of the physicians, hospitalization access in the public sector is easy, while the other 50% claim that hospitalization may be a barrier due to a lack of proper access; in the private sector, 60% of the physicians claimed hospitalization to be easy.

Table 2. The most common adverse events during MM treatment and the adverse events that most impact treatment choice in both healthcare systems, based on the physicians’ response rate

Most frequent AEs				AEs impacting treatment choice			
Public	%	Private	%	Public	%	Private	%
Peripheral neuropathy	83.3	Peripheral neuropathy	80	Peripheral neuropathy	66.7	Peripheral neuropathy	100
Asthenia	50.0	Diarrhea	80	Renal insufficiency	50.0	Febrile neutropenia	40
Infection	50.0	Anemia	40	Infection	50.0	Infection	40
Thrombocytopenia	33.3	Thrombocytopenia	40	Afebrile neutropenia	33.3	Anemia	20
Renal insufficiency	33.3	Asthenia	40	Diarrhea	33.3	Thrombocytopenia	20
Diarrhea	33.3	Febrile neutropenia	20	Cardiac complications	16.7	Renal insufficiency	20
Anemia	16.7	Renal insufficiency	20	Febrile neutropenia	16.7	Asthenia	20
Afebrile neutropenia	16.7	Infection	20	Thrombocytopenia	16.7		
Febrile neutropenia	16.7			Asthenia	16.7		

Table 3. The adverse events that most impact QoL and treatment adherence during MM treatment in both healthcare systems, based on the physicians' response rate

	Quality of Life (%)		Adherence (%)	
	Public	Private	Public	Private
	Peripheral neuropathy	66.7	80	66.7
Kidney failure	50.0	20	—	20
Asthenia	50.0	40	66.7	20
Infection	50.0	40	33.3	40
Afebrile neutropenia	33.3	20	—	20
Diarrhea	33.3	40	66.7	20
Anemia	16.7	20	—	—
Thrombocytopenia	16.7	—	—	—
Nausea/ vomiting	16.7	—	16.7	—
Febrile neutropenia	—	20	—	20

Table 4. The main differences between oral and intravenous therapies in QoL on both healthcare systems, based on physicians' response rate

	Public	Private
Oral therapy has less impact on the routine / daily activities of the patient	60%	100%
Oral therapy is usually superior in controlling symptoms	20%	—
Oral therapy is usually associated with the patient's better emotional state	20%	25%
Increased difficulty in properly administering oral therapy	20%	—
Intravenous therapy is usually associated with increased toxicity	—	50%

Table 5. The main differences between oral and intravenous therapies in Adherence on both healthcare systems, based on physicians' response rate

	Public	Private
Higher adherence to oral therapy due to lower impairment (or greater gain) to QoL	66.7%	100%
Increased adherence to oral therapy by causing fewer/milder AEs	33.3%	66.7%
Greater adherence to intravenous therapy because it was administered at the hospital/center on a scheduled date	33.3%	—
Increased adherence to oral therapy for patient convenience	—	33.3%

*AE: Adverse event; QoL: Quality of Life

Discussion

Through this study based on expert opinions, we were able to describe information regarding MM patients' profile, their unmet medical needs and barriers for the diagnosis and

Table 6. The distribution of image exams used on each step in both healthcare systems, based on the physicians' response rate

	Public (%)				Private (%)			
	X-ray	NMR	CT	PET	X-ray	NMR	CT	PET
Diagnosis	66.7	50.0	—	—	60	60	—	—
Follow-up	33.3	50.0	33.3	—	20	60	20	20

treatment of MM in Brazil, according to specialist's point of view. We successfully collected information, through a questionnaire and a panel discussion, from seven highly experienced physicians in the management of MM, with more than 18 years of experience. Most participants work in both the public and private healthcare systems.

As reported, there is a wide range in the number of patients treated by each physician. During the panel discussion, the participants explained that the higher numbers of patients are related to the high volume of patients in the public hospitals. Despite regionalization of treatment according to patients' address, the patients search for better treatment conditions in reference hospitals from different regions, especially in the Southeast Region. Another topic mentioned by the participants was the number of remote appointments in reference hospitals. Occasionally, physicians from different regions make remote appointments in reference hospitals for a second opinion about patients' diagnosis and treatments.

Compared to other cancers, MM is relatively rare with an estimated incidence of four new cases per 100,000 in the United States (Rajkumar 2016). In Brazil, data on MM incidence is unverified. Also, MM presents non-specific symptoms that may include back pain and anemia, among others. Because of this, one of the main challenges over MM is related to its diagnosis. In MM, delayed diagnosis increase disease complications, with a significant impact in disease-free survival analysis (Kariyawasan *et al.* 2007). According to the results of this study panel, general practitioners are the most common specialty referring MM patients, particularly in the public healthcare system, referring more than half of the patients. This may be related to the non-specific symptoms, with the patient visiting the primary care practitioners at a local level, initially, and then being referred to a specialist. In the private sector, there is a smaller share of general practitioners, with many patients being referred from other specialties than general practitioners. This may be explained by the greater availability of professionals from different specialties in the private sector. For instance, as the participants mentioned, many patients are referred from geriatricians, one specialty that is not much available in the public sector.

Our results also showed a higher proportion of patients in ISS stages II and III at diagnosis, corroborating data pre-

viously published in Brazilian and Latin American scenarios (Hungria *et al.* 2008, Hungria *et al.* 2017). The late-stage MM may be another indicator of a delayed diagnosis process. As mentioned before, the patients tend to visit physicians from different specialties and receive treatments for other conditions until they are diagnosed correctly with MM. Additionally, a delay in MM diagnosis could extend to one year in some cases (Kariyawan *et al.* 2007, Friese *et al.* 2009). Likewise, many patients tend to wait until the worsening of symptoms to visit their physicians, so the delay in MM diagnosis seems not only to be related to healthcare system issues but also to a delay in patients seeking medical assistance (Kariyawan *et al.* 2007).

In the public health system, delayed diagnosis may be aggravated due to limited access to diagnostic procedures. Ultimately, the lack of access to some diagnostic tests, combined the delay of patients seeking medical assistance and delayed MM diagnosis by non-specialist physicians, negatively impacts time-to-diagnosis and, consequently, on patients' prognosis.

In the last decades, several advances in the treatment of MM were achieved, which resulted in the increased overall survival rates of MM patients. Therefore, MM is becoming a long-lasting disease, getting closer to the concept of a chronic disease. As a result, more attention is being given to patients' QoL. All the participants in this study considered of most importance the use of tools to evaluate the QoL of MM patients in clinical practice. For instance, MM patients face many symptoms that affect QoL such as pain, fatigue, and peripheral neuropathy, among others, during and after the treatment (Ramsenthaler *et al.* 2016), indicating the importance of managing patients' QoL. The majority of participants mentioned that QoL is currently used to define therapy in most cases, but, in some cases, it is still conditioned to the resources available in the institution. This barrier reflects the difficulty of applying statistically significant changes in QoL to clinical practice (Kvam and Waage 2015). This lack of consensus hinders the use of such tools to determine the therapy strategies. Besides, participants reported that QoL questionnaires should be adapted to the clinical practice, as they require more time and a multi-professional team, which is not always possible. The scenario of lack of infrastructure to apply the QoL tools in daily routine also represents a barrier.

Based on the results obtained, peripheral neuropathy was the most common AE in MM/RR patients in both healthcare systems. Moreover, it was also considered the AE with the highest impact on patients' QoL and adherence to treatment. Peripheral neuropathies affect sensory nerves, resulting in symptoms like paresthesia, burning sensation, and loss of response to external stimuli, among others (Dimopoulos *et al.* 2013), interfering in patients' QoL and their

adherence to treatment. Peripheral neuropathy may be related to drugs used in both healthcare systems, mainly thalidomide, which is closely related to this adverse event (Palumbo and Mina 2013, Aguiar *et al.* 2017). Participants also mentioned that the characteristics of AEs from the public and private sectors might be related to the stage of the disease and the type of therapy patients are receiving. Naturally, it is expected that AEs with higher impact on patients' QoL will also negatively affect patients' adherence to treatment.

Most participants reported that the oral drug administration has a higher positive impact on patients' QoL. The main reasons mentioned for both healthcare systems were the reduced impact on patients' daily activities, improved emotional status of the patients, ease of controlling symptoms and reduced toxicity. These findings corroborate previously published studies that describe oral therapies' improvement in QoL, with an increase in patients' autonomy and improvement in the management of adverse events (Kumar *et al.* 2017). Despite the positive impact in patients' QoL, oral anti-cancer therapies are usually related to a lack of adherence, as demonstrated previously. (Seal *et al.* 2016) The patients' adherence to oral anti-cancer therapies is a complex issue and may be threatened by several factors, such as limited financial or social resources, lack of family support, and patient's age, among others (Kurtin *et al.* 2016). For instance, the participants also mentioned that, especially in the public sector, the low educational level and socioeconomic restrictions of the patients interferes with their adherence to oral anticancer therapies.

This study panel presents some limitations. One of the limitations is the representativeness of the selected participants. The survey and panel discussion comprised of only seven participants. Although representing three out of the five Brazilian regions, the distribution of the sample was limited and did not cover the entire Brazilian territory. Moreover, the results obtained from the questionnaire and discussion only reflect the physicians' expert opinion. Therefore, it could affect the certainty of the values and should not be over-generalized. Nevertheless, the study had an exploratory objective, and further evidence should be generated to clarify the unmet medical needs of MM patients in Brazil.

In summary, this exploratory study showed that there are several challenges about the unmet medical needs related to the diagnosis and treatment of MM in Brazil. According to the participants, guaranteeing access to basic diagnostic procedures, training healthcare professionals on this topic, and improving the knowledge of the general population about the disease would probably help to minimize the barriers for diagnosis and treatment of MM in the Brazilian scenario and may impact QoL and survival expectancies.

References

- Aguiar, P. M., T. de Mendonca Lima, G. W. B. Colleoni and S. Storpirtis (2017). "Efficacy and safety of bortezomib, thalidomide, and lenalidomide in multiple myeloma: An overview of systematic reviews with meta-analyses." *Crit Rev Oncol Hematol* 113: 195–212.
- Dimopoulos, M. A., M. Beksac, L. Benboubker, H. Roddie, N. Allietta, E. Broer, C. Couturier, M. A. Mazier, R. Angermund and T. Facon (2013). "Phase II study of bortezomib-dexamethasone alone or with added cyclophosphamide or lenalidomide for sub-optimal response as second-line treatment for patients with multiple myeloma." *Haematologica* 98(8): 1264–1272.
- Friese, C. R., G. A. Abel, L. S. Magazu, B. A. Neville, L. C. Richardson and C. C. Earle (2009). "Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma." *Leuk Lymphoma* 50(3): 392–400.
- GLOBOCAN. (2012). "GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012." Retrieved 13/06/17, 2017, from http://globocan.iarc.fr/Pages/bar_sex_site_prev_sel.aspx.
- Hungria, V. T., A. Maiolino, G. Martinez, G. W. Colleoni, E. O. Coelho, L. Rocha, R. Nunes, R. Bittencourt, L. C. Oliveira, R. M. Faria, R. Pasquini, S. M. Magalhaes, C. A. Souza, J. V. Pinto Neto, L. Barreto, E. Andrade, S. Portella Mdo, V. Bolejack, B. G. Durie and A. International Myeloma Working Group Latin (2008). "Confirmation of the utility of the International Staging System and identification of a unique pattern of disease in Brazilian patients with multiple myeloma." *Haematologica* 93(5): 791–792.
- Hungria, V. T., A. Maiolino, G. Martinez, G. O. Duarte, R. Bittencourt, L. Peters, G. Colleoni, L. C. Oliveira, E. Crusoe, E. O. Coelho, R. Pasquini, S. M. Magalhaes, R. Nunes, J. V. Neto, R. M. Faria, M. Souza, N. Hamerschlag, D. Flantl, J. R. Navarro, G. Conte, D. Gomez-Almaguer, G. Ruiz-Arguelles, B. G. Durie and A. International Myeloma Working Group Latin (2017). "Observational study of multiple myeloma in Latin America." *Ann Hematol* 96(1): 65–72.
- Jordan, K., I. Proskorovsky, P. Lewis, J. Ishak, K. Payne, N. Lordan, C. Kyriakou, C. D. Williams, S. Peters and F. E. Davies (2014). "Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: Results of a European, multicenter cohort study." *Support Care Cancer* 22(2): 417–426.
- Kariyawasan, C. C., D. A. Hughes, M. M. Jayatillake and A. B. Mehta (2007). "Multiple myeloma: Causes and consequences of delay in diagnosis." *QJM* 100(10): 635–640.
- Kristinsson, S. Y., O. Landgren, P. W. Dickman, A. R. Derolf and M. Bjorkholm (2007). "Patterns of survival in multiple myeloma: A population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2003." *J Clin Oncol* 25(15): 1993–1999.
- Kumar, S. K., S. V. Rajkumar, A. Dispenzieri, M. Q. Lacy, S. R. Hayman, F. K. Buadi, S. R. Zeldenrust, D. Dingli, S. J. Russell, J. A. Lust, P. R. Greipp, R. A. Kyle and M. A. Gertz (2008). "Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies." *Blood* 111(5): 2516–2520.
- Kumar, S. K., R. Vij, S. J. Noga, D. Berg, L. Brent, L. Dollar and A. Chari (2017). "Treating Multiple Myeloma Patients With Oral Therapies." *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(5): 243–251.
- Kurtin, S., K. Colson, J. D. Tariman, B. Faiman and E. Finley-Oliver (2016). "Adherence, Persistence, and Treatment Fatigue in Multiple Myeloma." *Journal of the Advanced Practitioner in Oncology* 7(1): 71–77.
- Kvam, A. K. and A. Waage (2015). "Health-related quality of life in patients with multiple myeloma—does it matter?" *Haematologica* 100(6): 704–705.
- Kyle, R. A. and S. V. Rajkumar (2009). "Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma." *Leukemia* 23(1): 3–9.
- Larocca, A. and A. Palumbo (2011). "Evolving paradigms in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma." *J Natl Compr Canc Netw* 9(10): 1186–1196.
- Palumbo, A. and R. Mina (2013). "Management of older adults with multiple myeloma." *Blood Rev* 27(3): 133–142.
- Raje, N., B. Faiman, R. D. Harvey, S. E. Kurtin, S. Lonial, S. K. Kumar, A. D. Cohen, M. A. Conde, S. A. Giralt, M. S. Recine, E. R. Tomblin, E. Stadtmauer, S. Jagannath, K. C. Anderson and G. Managing Myeloma Continuing Education Initiative Advisory (2014). "Identifying professional education gaps and barriers in multiple myeloma patient care: Findings of the Managing Myeloma Continuing Educational Initiative Advisory Committee." *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 14(5): 356–369.
- Rajkumar, S. V. (2016). "Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management." *Am J Hematol* 91(7): 719–734.
- Ramsenthaler, C., T. R. Osborne, W. Gao, R. J. Siegert, P. M. Edmonds, S. A. Schey and I. J. Higginson (2016). "The impact of disease-related symptoms and palliative care concerns on health-related quality of life in multiple myeloma: A multi-centre study." *BMC Cancer* 16: 427.
- Seal, B. S., S. Anderson and K. M. Shermock (2016). "Factors Associated with Adherence Rates for Oral and Intravenous Anticancer Therapy in Commercially Insured Patients with Metastatic Colon Cancer." *J Manag Care Spec Pharm* 22(3): 227–235.
- Spicka, I. (2014). "Advances in multiple myeloma therapy during two past decades." *Comput Struct Biotechnol J* 10(16): 38–40.
- Torre, L. A., A. M. Sauer, M. S. Chen, Jr., M. Kagawa-Singer, A. Jemal and R. L. Siegel (2016). "Cancer statistics for Asian Americans, Native Hawaiians, and Pacific Islanders, 2016: Converging incidence in males and females." *CA Cancer J Clin* 66(3): 182–202.

Treatment patterns of Hodgkin's lymphoma in Brazil: experts' perspective

Padrões de tratamento do linfoma de Hodgkin no Brasil: a perspectiva dos especialistas

Talita Bueno da Silveira¹, Valeria Buccheri², Guilherme Fleury Perini³, Ricardo De Sa Bigni⁴, Adriana Marques Damasco Penna⁵, Flavia Cristina Fernandes Pimenta⁶, Juliano Julio Cerci⁷, Carlos Eduardo Bacchi⁸, Renato Watanabe de Oliveira⁹, Tania Barreto¹⁰

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p172-178

Keywords:

Hodgkin's lymphoma, drug therapy, health care surveys, expert opinion

Palavras-chave:

linfoma de Hodgkin, quimioterapia, investigações de saúde, opinião de especialista

ABSTRACT

Background: Hodgkin's Lymphoma (HL) is a curable type of cancer, with a wide variety of therapies, especially for refractory/relapsing cases. Therefore, the study aims to explore the treatment patterns used in the management of HL patients in Brazil. **Methods:** A survey was developed to explore the treatment patterns in Brazil, addressing topics such as clinical characteristics, lines of therapy, transplant information and cure rates. Then, results were presented in a panel discussion to validate participants' responses and gain additional insights. **Main results:** The eight experts reported that most patients are women and under 60 years old. In both private and public healthcare systems, ABVD was the most commonly used first-line therapy for patients of all stages. The median cure rates for patients in stages I and II were 80% and 87.5%, and for stages III and IV 60% and 67.5%, respectively, in public and private sectors. For the subsequent lines of therapy, different regimens such as DHAP, GVD, GEV, ICE and allogeneic transplant are used, among others. Brentuximab vedotin was present mainly in the private sector. In the public sector, 70% of the patients are eligible for autologous stem cell transplant; of them, 75% actually receive the transplant. In the private sector, 80% of the patients are eligible, and 100% of them receive the transplant. **Conclusion:** Similarities were found between the public and private sectors in first-line therapy and cure rates. However, barriers for subsequent lines of therapy are more evident in the public system.

RESUMO

Introdução: O linfoma de Hodgkin (LH) é um tipo de câncer curável, com ampla variedade de terapias, especialmente para casos refratários/recidivantes. Portanto, o estudo visa explorar os padrões de tratamento utilizados no manejo de pacientes com LH no Brasil. **Métodos:** Uma pesquisa foi desenvolvida para explorar os padrões de tratamento no Brasil, abordando tópicos como: características clínicas, linhas de terapia, informações sobre transplantes e taxas de cura. Em seguida, os resultados foram apresentados em um painel de discussão para validar as respostas dos partici-

Received on: 08/05/2018. Approved for publication on: 25/07/2018

1. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
2. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), São Paulo, SP, Brazil.
3. Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil.
4. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.
5. Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brazil.
6. Hospital Napoleão Laureano, João Pessoa, PB, Brazil.
7. Quanta, Curitiba, PR, Brazil.
8. Laboratório Bacchi, Botucatu, SP, Brazil.
9. Evidências-Kantar Health, Campinas, SP, Brazil.
10. Takeda Farma Brazil, São Paulo, SP, Brazil.

Funding: This study was supported by Takeda Pharmaceutical, São Paulo, Brazil.

Reprint requests and correspondence should be addressed to: Tania Barreto. Rua Estilo Barroco, 721, São Paulo, SP, Brazil. Zip code: 04709-011. Telephone: (+ 55 11) 5188-4508. E-mail: tania.barreto@takeda.com

Acknowledgments: The authors are grateful to Guilherme S. Julian, Eloisa S. Moreira and Renata Eiras Martins, from Evidências - Kantar Health, for collaboration in the development of the questionnaire, data acquisition and analysis, and elaboration of the manuscript, which were supported by a grant from Takeda-Pharmaceuticals.

Declaration of interest: Tânia Barreto is currently a Takeda employee. Renato Watanabe de Oliveira is currently an Evidências-Kantar Health employee. Carlos Bacchi is the medical director of Laboratório de Patologia Bacchi. Guilherme Perini has a first-degree relative in Merck and a financial relationship with Takeda and Janssen. Valeria Buccheri presents lectures for Takeda. Flavia Pimenta is a speaker for Janssen. The other authors declared no conflicts of interest.

pantes e coletar os *insights* adicionais. **Principais resultados:** Os oito especialistas relataram que a maioria dos pacientes é composta por mulheres com idade menor de 60 anos. Em ambos os sistemas de saúde, privado e público, ABVD foi a terapia de primeira linha mais comumente usada para pacientes de todos os estágios. As medianas das taxas de cura para pacientes nos estágios I e II foram de 80% e 87,5%, e para os estágios III e IV, de 60% e 67,5%, nos setores público e privado, respectivamente. Para as linhas subsequentes de terapia, diferentes regimes como DHAP, GVD, GEV, ICE e transplante alogênico são utilizados, entre outros. Brentuximabe vedotina estava presente principalmente no setor privado. No setor público, 70% dos pacientes são elegíveis para transplante autólogo de células-tronco; deles, 75% recebem o transplante. No setor privado, 80% dos pacientes são elegíveis e 100% recebem o transplante. **Conclusão:** Foram encontradas semelhanças entre o setor público e privado na terapia de primeira linha, bem como nas taxas de cura. No entanto, as barreiras para as linhas subsequentes de terapia são mais evidentes no sistema público.

Introduction

Hodgkin's lymphoma (HL) is a B-cell malignancy that represents 0.5% of all new cancer cases (NCI – US). In Brazil, the National Institute of Cancer estimated 2,470 new cases in 2016—1,460 in men and 1,010 in women (Martinez *et al.*, 2013). The disease is currently considered to be a cancer with a high probability of control and cure with the available therapies. The National Cancer Institute maintains that more than 80% of all newly diagnosed HL patients aged 60 years or less are likely to be cured following frontline therapy (Ansell 2016).

However, refractory and relapsed patients historically present significantly worse outcomes, even after autologous stem cell transplantation (ASCT) (Crump, 2008, Arai *et al.*, 2013). For this reason, these patients are the focus of the recent development of new therapies. Among them, brentuximab vedotin is an option for use after failure of ASCT (or in patients not eligible for ASCT), or as a consolidation therapy following ASCT for patients with a high risk of relapse (Moskowitz *et al.*, 2015). Other new therapies include immunotherapeutic agents, known as checkpoint inhibitors (such as nivolumab and pembrolizumab), and other approaches, such as allogeneic stem cell transplant.

Several treatment recommendations for HL are available and include these new therapeutic options. However, compliance with guidelines is not always optimal, as they may not fill the gap between evidence and the management of individual patients with specific medical needs. Moreover, real-life issues, such as access to medical care and new technologies, can significantly impact the actual management and outcomes of patients, especially in countries with socioeconomic disparities like Brazil. Although expert surveys and panels are not substitutes for clinical data, they are effective in gathering input on real-life issues that could be used to generate new studies and to inform health policies.

Objective

The present study aimed to explore the real-life scenario of the management of Hodgkin's lymphoma in Brazil from an

expert perspective and to generate additional insights into HL treatment.

Methods

This is a cross-sectional study that was divided into two steps: a questionnaire (survey) followed by a panel discussion. Eight experts in the treatment of HL, from the private and public healthcare systems, were invited to participate in the experts' panel in 2017. The participants were from different Brazilian regions, representing the South, Southeast and Northeast regions. No ethics approval and informed consent to participate were necessary, as no patients were participating in the study and real patients' data was not used.

After the physicians accepted to participate in the study, a questionnaire was sent to each one of them. The participants were instructed to answer the questionnaire according to their experience and perspectives. Subsequently, the answers were compiled and presented to all of the participants in an in-person panel discussion. The panel discussion was conducted to validate their opinions, debate topics related to HL treatment and to gather possible strategies to minimize these barriers.

Questionnaire development

An 86-question questionnaire was developed by specialists based on the main treatment strategies found in the literature and validated by an internal expert. The questionnaire, containing multiple-choice and one open question, was divided into three main topics:

- Participants' characterization: specialty; experience time; mean number of HL patients seen per month; healthcare system.
- Patients' characterization: number of HL patients from each healthcare systems; gender; age; number of refractory and relapsing patients.
- Treatments: regimens, cycles and cure rate on each line of therapy (first, second and subsequent); factors related to patients, disease and treatment that impact the treatment choice; follow up time;

main reasons to change therapies; autologous stem cell transplantation (ASCT) information; salvage, induction and consolidation/maintenance therapies, reasons for patients' ineligibility to ASCT; allogeneic stem cell transplantation information.

After its development in an online platform, the questionnaire was sent by e-mail to eight physicians and completed within two weeks.

Panel meeting

All the participants were invited to participate in an in-person panel discussion to debate their point of view over the Hodgkin's Lymphoma treatment. The eight specialists agreed to participate in the panel approximately one week after sending the filled questionnaire. The meeting took place in São Paulo and the results from the questionnaire were presented. The specialists had the opportunity to debate and validate their answers, sharing their experience and commenting on the differences between the Brazilian scenarios. During the meeting, the participants addressed issues related to treatment patterns, difficulties and barriers to the treatment of patients with Hodgkin's Lymphoma, and possible measures to improve their scenarios.

Data analysis

Descriptive statistics were used to analyze the results. The responses from questionnaire were extracted with counting/ranking for multiple-choice questions and categorization for open questions. Subsequently, the results from all responses were summarized using frequency analyses, with descriptive purposes only. All results are reported as rate of respondents with multiple choices for several questions.

Results

Participant's characteristics

Eight physicians from three different Brazilian geographic regions (South, Southeast and Northeast) responded to the

questionnaire. Six of them are hematologists / onco-hematologists; one is a pathologist and one is a nuclear medicine specialist. The median time of experience was ten years, ranging from 10 to 35 years. Almost all participants reported working on both public and private healthcare systems; one of them works exclusively in the private sector.

Characterization of physicians' patients

The participants reported a median number of seven new patients with HL per month. Seventy percent of them were from the public healthcare system. Regarding patients' age, a median of 87.5% and 75% of HL patients, in the public and private sectors, respectively, were under 60 years old. In addition, there is almost an equal number of female patients in both healthcare systems (median of 55% in the public sector and 50% in the private sector).

Treatments

First line therapies

The participants reported the main factors related to patients, disease and treatment that influence the choice of therapy for HL, as shown in Table 1.

According to participants, the most common first-line therapies for patients at stages I and II was ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine), with a median of 4 cycles and half of them combining radiotherapy, on both healthcare systems. For patients at stages III and IV, ABVD was still the most common regimen used; however, with a median of 6 cycles on both systems (Table 2). Regarding patients' cure rate after first-line therapy, similar results were reported in the public and private healthcare systems for patients at stages I and II as well as III and IV (Table 2).

After the first-line therapy, patients were followed up every 3 months (median) in the first five years; and every twelve months (median) after the initial five-year period, in both sectors. The most common reasons to change thera-

Table 1. The main factors related to patients, diseases and treatments influencing the therapy choice in both healthcare systems, according to physicians' perspectives.

Rank	Public healthcare system			Private healthcare system		
	Patient	Disease	Treatment	Patient	Disease	Treatment
1	Performance Status	Disease stage	Toxicity	Performance Status	Disease stage	Toxicity
2	Accessibility to the healthcare institution	Disease-related complications	Pharmacokinetic characteristics of the medication	Comorbidities	Disease-related complications	Pharmacokinetic characteristics of the medication
3	Patients' age	Risk	Costs	Patients' age	Risk	Costs
4	Comorbidities	Previous response to treatments	Availability of the service	Patients' preference	Previous response to treatments	Availability of the service
5	Access to treatment		Route of administration	Previous treatments toxicity		Route of administration

Table 2. The most common regimens used as first-line therapies, as well as the median number of cycles and cure rate of each group, according to physicians perspectives.

First-line therapy	Public healthcare system	Private healthcare system
Patients stages I and II		
		%
Most common regimens	ABVD	50
	ABVD + Radiotherapy	50
Cycles (median)	4	4
Cure rate (median)	80	87.5
Patients stages III and IV		
		%
Most common regimens	ABVD	83
	BEACOPP	17
	ABVD + Radiotherapy	17
	BEACOPP	17
Cycles (median)	6	6
Cure rate (median)	60	67.5

py in the public and private sectors were lack of response to treatment, disease progression and toxicity. In the public sector, drug unavailability was also mentioned as a reason for therapy change.

The experts reported that the median rate of refractory disease following first-line therapy is 17.5% in the public sector and 10% in the private sector. Regarding relapsing disease, they reported rates of 25% for the public sector and 20% for the private sector. Figure 1 shows the distribution of the relapsed patients according to each period.

Subsequent lines of therapy

DHAP (Dexamethasone, Cisplatin, Cytarabine), ICE (Ifosfamide, Carboplatin, Etoposide) and GEV (Ifosfamide, Gemcitabine, Vinorelbine) were the most common salvage regimens in the public sector, with 33% each. In the private sector, the

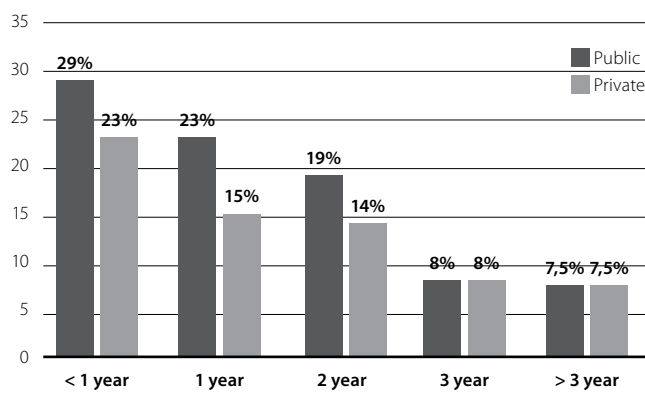


Figure 1. The mean distribution of relapsed patients separated by the respective period in each healthcare system (mean percentage).

same regimens were reported, but with different proportions (ICE 50%, GEV 33% and DHAP 17%). A median of three cycles was reported on both healthcare systems.

Autologous Stem Cell Transplant

Among the five main criteria for ASCT ineligibility, comorbidities, patients' preference, performance status and age were reported in both healthcare systems. The difference was disease stage and chemosensitivity, reported in the public and private sectors, respectively. As induction therapy, the participants reported the use of several different regimens, such as ICE, GEV, Mini-BEAM, BEAM and CBV and a median of 1 cycle, on both healthcare systems; of note, the experts reported periods of shortage of etoposide in the market.

Significant discrepancies between the public and private systems were found regarding the actual rate of performance of ASCT: while a median of 80% of the private patients are eligible for ASCT and all of them (100%) actually undergo the procedure, in the public sector, these rates reduce to 70% and 75%, respectively. The reasons for not performing ASCT in eligible patients are related to the system infrastructure: some transplant centers were closed and not all reference centers perform transplants. Of note, there is only one public center that performs transplants in the Northeast region; so many patients need to move to the South and Southeast to receive it. In addition, HL patients compete with patients with other diseases that also require a transplant. The median time to receive the ASCT in the private sector is 1.5 months, while in the public sector it is 4.5 months. The experts note that this scenario could be improved with the performance of ASCT on an outpatient basis, similar to what is already done in other countries. The use of consolidation therapy following ASCT was also discussed: while none of the participants reported to use it for public patients, all of them reported to use it, with brentuximab vedotin, for patients with a high risk of relapse, including those who had not reached complete response following salvage chemotherapy.

According to the experts, the median cure rate of the ASCT is 50% in the public healthcare system and it slightly increases to 55% in the private sector. Table 3 shows the main subsequent therapies for transplant-eligible patients.

For patients who eventually relapse after ASCT, the main treatment options include allogeneic transplant, different chemotherapy regimens, and brentuximab vedotin. Table 4 shows the main therapies used following relapse after ASCT in both scenarios.

Allogeneic Stem Cell Transplant

Performance status was the main factor for patients' ineligibility for allogeneic stem cell transplant on both healthcare systems. In the public sector, it was followed by insufficient

Table 3. The most common regimens used as induction and consolidation in transplant-eligible patients, according to physicians perspectives.

	Public healthcare system		Private healthcare system	
		%		%
Induction regimens				
Most common regimens	Other*	50	Other*	50
	ICE	17	ICE	17
	GEV	17	GEV	17
	Mini-BEAM	17	Mini-BEAM	17
Cycles (median)	1	1		
Consolidation/maintenance regimens				
Most common regimens		0	Brentuximab Vedotin	100

Table 4. The most common regimens used as subsequent-line therapies, as well as the median number of cycles, following relapse after ASCT.

	Public healthcare system		Private healthcare system	
		%		%
Most common regimens	Allogeneic stem cell transplant	50	Brentuximab Vedotin	83
	DHAP	33	Allogeneic stem cell transplant	50
	GVD	33	DHAP	17
	GEV	33	Radiotherapy	17
	Radiotherapy	33	Other	0
	ICE	17		
	Brentuximab Vedotin	17		
	Other*	17		
Cycles (median)	3	8		

*Other: at this stage, the treatment of patient individualized, depending of prior treatments and toxicity, for instance. Median cycles refers to systemic therapies.

biological function (pulmonary, cardiovascular, renal and hepatic), lack of psychosocial support, age, lack of financial support and lack of a compatible donor. In the private sector, it was followed by age, insufficient biological function, lack of psychosocial support and lack of a compatible donor. In the public sector, a median of 22.5% of the patients have the transplant indication and only 10% receive it. In the private sector, the median rates change to 15% and 35%, respectively. The reasons for the lower rate of allogeneic transplant in the public system include the same infrastructure issues discussed above. The mean cure rate of allogeneic transplant was reported to be 20% in both sectors.

Transplant-ineligible patients

The most common second-line therapies for transplant-ineligible patients were GEV, GCD, GVD, DHAP, ICE and brentuximab vedotin, with a median of 6 cycles in both sectors. Of note, one expert only mentioned the use of Brentuximab vedotin as a second-line therapy; this indication is not approved in Brazil. Subsequent lines of therapies further highlight the discrepancies between both systems, with brentuximab vedotin commonly used in private patients (consistent with the approved use of the drug in the country - after 2 previous chemotherapy regimens in transplant-ineligible patients) while the drug is not used in the public system. Table 5 shows the second and subsequent lines of therapies for the transplant-ineligible patients.

Overall, refractory/relapsing Hodgkin’s lymphoma patients were followed every 3 months (median) on both healthcare systems. Table 6 shows the physicians’ perspective on the cure rate on each line of therapy. According to participants, the main reasons to change therapy were toxicity, lack of response and disease progression on both therapies.

Table 5. Regimens used as second and subsequent lines of therapy for transplant-ineligible patients, according to physicians perspectives.

Second line	Public healthcare system		Private healthcare system		
		%		%	
Most common regimens	GEV	33	GEV	60	
	GCD	17	ICE	20	
	GVD	17	Brentuximab vedotin (off label use)	20	
	DHAP	17			
	DHAP + Radiotherapy	17			
	Cycles (median)	6	6		
Subsequent lines	Public healthcare system		Private healthcare system		
	Most common regimens	ICE	67	Brentuximab Vedotin	67
		Radiotherapy	50	GVD	33
		DHAP	33	DHAP	17
		GVD	33	GCD	17
		GCD	17	GEV	17
		GEV	17	Radiotherapy	17
				Others*	17
Cycles (median)		3.5	4		

*Others: GEMOX and GDP regimens. Median cycles refers to systemic therapies.

Table 6. The cure rate reported by the participants for each line of therapy.

Cure rate	Public healthcare system		Private healthcare system	
	Mean (%)	Med (Min-Max) (%)	Mean (%)	Med (Min-Max) (%)
Transplant Eligible patients				
After second line	52.5	50 (45-60)	58	55 (45-70)
After subsequent line	17	15 (0-40)	18	15 (0-40)
Transplant Ineligible patients				
After second line	17.5	20 (0-30)	13	10 (0-25)
After subsequent line	7	5 (0-20)	2	0 (0-10)

Discussion

Although Hodgkin's lymphoma is a type of cancer with high rates of cure, it is still a complex disease to manage, which requires highly specialized clinical teams and continuing medical education. In Brazil, these experts usually work at both the public and private healthcare systems that coexist in the country: the public healthcare system is funded by the government and available to all citizens, and the private system is comprised of private insurance companies and out-of-pocket expenses with healthcare. These specialized teams present a good level of medical education and large clinical experience in the area of Hodgkin's lymphoma, making use of the best available evidence and international guidelines such as the NCCN guidelines.

The experts reported a high consistency between the public and private healthcare systems with regard to the first line treatment of Hodgkin's lymphoma. The regimen used more often was ABVD (Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine and Dacarbazine): for 4 cycles in patients at stages I and II (half of them with combined radiotherapy) and for 6 cycles for patients at stages III and IV. This result is consistent with treatment recommendations and with data obtained from the Brazil registry, which showed that ABVD was the front-line treatment in 93% of the patients (Follows *et al.*, 2014, Biasoli *et al.*, 2017). A potential consequence, the cure rates achieved after first-line therapy are also perceived as similar between the systems: 80–87.5% for patients at stages I and II, and 60–67.5% for stages III and IV. Of note, results from the Brazil registry are consistent with this perception: the rate of complete responses (CR) among the 652 evaluable patients was 73%, plus 12% of unconfirmed CRs (Biasoli *et al.*, 2017).

BEACOPP regimen was also mentioned in the questionnaire for the treatment of patients with HL stages III and IV. The experts clarified that the use of this regimen is very limited in Brazil; it is usually recommended only when ABVD is not

available in the institution. In the literature, BEACOPP regimen showed higher freedom from first progression compared to ABVD regimen, with a similar 7-year overall survival rate between both regimens (Viviani *et al.*, 2011). However, BEACOPP showed itself as a more aggressive treatment with serious adverse events occurring more frequently (Viviani *et al.*, 2011), which may be an important issue for patients in the public sector who have limited access to healthcare institutions.

However, discrepancies in the standard of care offered to private and public patients become more profound as patients relapse or are refractory to the first-line therapy. Access to ASCT is an important example: among the transplant-eligible patients, the procedure takes longer to occur in the public system, with some patients even dying while on the line (median of 4.5 months to ASCT *versus* 1.5 in the private system). Moreover, it happens less often: while 100% of the private patients actually undergo the procedure, 75% of the public patients are transplanted—which is mainly due to problems in the infrastructure of the public system. Despite ASCT being recommended for the treatment of relapsed/refractory patients (Andre *et al.*, 1999, Josting *et al.*, 2000), only a few medical institutions are certified to perform transplant and some institutions have terminated their transplant program, which places an enormous burden on the centers that have hospital beds available. Lastly, according to the experts, the rate of cure following transplant is 55% for private patients while it is 50% for public patients.

Regarding consolidation therapy, there is evidence showing that it is beneficial for HL patients. For instance, studies showed that brentuximab vedotin, after ASCT, improved progression-free survival in patients with a high risk of relapse (Moskowitz *et al.*, 2015). Interestingly, there is no use of consolidation therapy with brentuximab vedotin after ASCT for high-risk patients treated in the public healthcare system due to the lack of availability of this therapy in the system. In contrast, around 30% of private patients receive consolidation therapy (high-risk patients) with brentuximab vedotin. This result is an example of the discrepancies observed in the treatment of HL patients between the public and private systems.

Upon failure of ASCT, access to allogeneic stem cell transplant seems to be unequal in healthcare settings (median of 10% and 35% in the public and private sectors, respectively). Moreover, the use of brentuximab vedotin remains almost limited to private patients (83% of private patients versus only 17% of public patients)—which is truly detrimental to public patients, as the use of BV in this situation delivered an ORR of 72% and a CR rate of 33% after 5 years of follow-up, with estimated 5-year OS and PFS rates of 41% and 22%, respectively (Chen *et al.*, 2016).

Several other regimens are used as subsequent lines of therapy, according to individual medical conditions or availability of drugs in the system. The experts did not mention

the use of other new, innovative therapies for Hodgkin's lymphoma, such as the checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. They are available in Brazil for certain types of solid tumors, and at the time of the panel, they were not approved for use in Hodgkin's lymphoma (nivolumab has been recently approved).

This study presents some limitations. As only eight experts participated in the panel discussion, the representativeness of the results is limited. The sample did not cover the entire Brazilian territory, although they represent three geographic regions of the country (out of five). The results were obtained from a questionnaire and a panel discussion that reflects the experts' point of view. Therefore, the certainty of the values may be affected and should not be overgeneralized. Nevertheless, this panel discussion has an exploratory objective to help guide further studies of the scenario over HL patients' treatment.

Conclusion

Overall, the present data showed good consistency in regard to first-line therapy for HL in Brazil in the public and private health systems. However, for the more severe cases (patients with refractory or relapsing disease) there are significant discrepancies between these systems regarding access to transplant and innovative new therapies, which pose an important challenge to the management of these patients in the public healthcare system. Suggestions from the experts to improve this scenario include better allocation of the healthcare budget, improvement in the system infrastructure, and the adoption of outpatient facilities for autologous stem cell transplantation.

References

Andre, M., M. Henry-Amar, J. L. Pico, P. Brice, D. Blaise, M. Kuentz, B. Coiffier, P. Colombat, J. Y. Cahn, M. Attal, J. Fleury, N. Milpied, G. Nedellec, P. Biron, H. Tilly, J. P. Jouet and C. Gisselbrecht (1999). "Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: A case-control study. Societe Francaise de Greffe de Moelle." *J Clin Oncol* 17(1): 222-229.

Ansell, S. M. (2016). "Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management." *Am J Hematol* 91(4): 434-442.

Arai, S., M. Fanale, S. DeVos, A. Engert, T. Illidge, P. Borchmann, A. Younes, F. Morschhauser, A. McMillan and S. J. Horning (2013). "Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant." *Leuk Lymphoma* 54(11): 2531-2533.

Biasoli, I., N. Castro, M. Delamain, T. Silveira, J. Farley, B. P. Simoes, C. Solza, M. Praxedes, O. Baiocchi, R. Gaiolla, F. Franceschi, C. B. Sola, C. Boquimpani, N. Clementino, G. Perini, K. Pagnano, G. Steffanello, J. Tabacof, G. de Freitas Colli, A. Soares, C. de Souza, C. S. Chiattonne, C. Milito, J. C. Moraes and N. Spector (2017). "Treatment outcomes for Hodgkin lymphoma: First report from the Brazilian Prospective Registry." *Hematol Oncol*.

Chen, R., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. Huebner, A. Fong and A. Younes (2016). "Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." *Blood* 128(12): 1562-1566.

Crump, M. (2008). "Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 326-333.

Follows, G. A., K. M. Ardeshna, S. F. Barrington, D. J. Culligan, P. J. Hoskin, D. Linch, S. Sadullah, M. V. Williams, J. Z. Wimperis and H. British Committee for Standards in (2014). "Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma." *Br J Haematol* 166(1): 34-49.

Josting, A., U. Rueffer, J. Franklin, M. Sieber, V. Diehl and A. Engert (2000). "Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group." *Blood* 96(4): 1280-1286.

Martinez, C., C. Canals, B. Sarina, E. P. Alessandrino, D. Karakasis, A. Pulsoni, S. Sica, M. Trneny, J. A. Snowden, E. Kanfer, N. Milpied, A. Bosi, S. Guidi, C. A. de Souza, R. Willemze, R. Arranz, L. Jebavy, A. Hellmann, D. Sibon, R. Oneto, J. J. Luan, P. Dreger, L. Castagna, A. Sureda, B. Lymphoma Working Party of the European Group for, T. Marrow and O. the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo (2013). "Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation." *Ann Oncol* 24(9): 2430-2434.

Moskowitz, C. H., A. Nademane, T. Masszi, E. Agura, J. Holowiecki, M. H. Abidi, A. I. Chen, P. Stiff, A. M. Gianni, A. Carella, D. Osmanov, V. Bachanova, J. Sweetenham, A. Sureda, D. Huebner, E. L. Sievers, A. Chi, E. K. Larsen, N. N. Hunder, J. Walewski and A. S. Group (2015). "Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet* 385(9980): 1853-1862.

Viviani, S., P. L. Zinzani, A. Rambaldi, E. Brusamolino, A. Levis, V. Bonfante, U. Vitolo, A. Pulsoni, A. M. Liberati, G. Specchia, P. Valagussa, A. Rossi, F. Zaja, E. M. Pogliani, P. Pregno, M. Gotti, A. Gallamini, D. Rota Scalabrini, G. Bonadonna, A. M. Gianni, F. Michelangelo, L. Gruppo Italiano di Terapie Innovative nei and L. Intergruppo Italiano (2011). "ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's lymphoma when high-dose salvage is planned." *N Engl J Med* 365(3): 203-212.

Custo do erro de medicação e eventos adversos à medicação na cadeia medicamentosa: uma revisão integrativa

Cost of the medication error and adverse drug events in the medication therapy chain: review literature as a topic

Renata Prado Bereta Vilela¹, Daniele Alcalá Pompeo²,
Marli de Carvalho Jericó², Alexandre Lins Werneck³

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p179-189

Palavras-chave:

erros de medicação, custos e análise de custo, segurança do paciente, sistemas de medicação no hospital, enfermagem

Keywords:

medication errors, costs and cost analysis, patient safety, medication systems, hospital, nursing

RESUMO

Objetivo: Analisar os estudos sobre o custo dos erros de medicação e eventos adversos à medicação nas etapas da cadeia medicamentosa. **Métodos:** Revisão integrativa, realizada nas bases de dados LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*) e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*), no período de 2005 a 2017. **Resultados:** Foram analisados 19 artigos, com predomínio do nível 6 de evidência, tanto pelo sistema hierárquico (63,2%) quanto para avaliações econômicas (42,1%). Dentre os estudos, sete estavam relacionados à prescrição, um, à administração, dois, à prescrição e administração e nove contemplavam todas as etapas da cadeia medicamentosa. Houve grande assimetria de valores apresentada na estimação de custo evitável/erro de medicação, com média de US\$ 617.493.770,36, variando de US\$ 83,32 a US\$ 5.095.640.000,00. **Conclusão:** Foi possível comprovar que os erros de medicação podem gerar alto custo e representam uma importante fonte de desperdício e ineficiência hospitalar, reiterando a importância na adoção de medidas preventivas.

ABSTRACT

Objective: Analyze the scientific production related to the cost of medication errors and adverse drug events in the stages of the medication therapy chain. **Methods:** We conducted an integrative review of the published literature from 2005 to 2017. Databases searched included LILACS (Latin American and Caribbean Center on Health Sciences Information), CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature), and MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line). **Results:** We analyzed 19 articles with a predominance of evidence level 6 through both the hierarchical system (63.2%) and economic evaluations (42.1%). Among the articles, seven were related to drug prescription, one to medication therapy management, two were related to prescription and medication therapy management, and nine included all stages of the medication therapy chain. There was a great mismatch of values presented in the estimation of avoidable cost/medication error, with a mean cost of US\$ 617.493.770,36, ranging from US\$ 83,32 to US\$ 5,095,640,000.00. **Conclusion:** We concluded that it was possible to prove that medication errors can generate high costs and they represent an important source of medical waste and hospital inefficiency. Thus, we stress the importance of adopting preventive measures.

Recebido em: 13/06/2018. Aprovado para publicação em: 03/07/2018.

1. Mestre, Docente do Curso de Medicina da Faceres, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

2. Professora Doutora, Departamento de Enfermagem Especializada, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

3. Professor Doutor, Departamento de Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Manuscrito extraído da dissertação de mestrado intitulada "Erro de medicação: o custo e o impacto das tecnologias preventivas na cadeia medicamentosa", apresentada em 2016, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

Fontes de financiamento: Este trabalho foi desenvolvido com recursos próprios dos autores, não havendo nenhum financiamento, equipamento nem medicamento concedidos por terceiros.

Trabalho apresentado na forma de pôster no XIII Encontro de Enfermeiros de Hospitais de Ensino do Estado de São Paulo, no período de 20 a 22 de setembro de 2016, na Universidade de Campinas (Unicamp), Campinas, SP.

Autor correspondente: Renata Prado Bereta Vilela. Av. Anísio Hadad, 6751, Jd. São Francisco, São José do Rio Preto, SP. CEP: 15090-305. Telefone: (17) 99713-3799. E-mail: renata_bereta@hotmail.com

Introdução

O processo de fornecimento de medicação intra-hospitalar, também denominado cadeia medicamentosa, é multidisciplinar e normalmente composto de três etapas (prescrição, dispensação e administração de medicamentos), variando de acordo com a instituição de saúde. A prescrição é realizada pelo médico e, se houver, transcrição, é realizada pelo escriturário ou enfermeiro. Essa etapa pode não existir em instituições que utilizam a prescrição eletrônica, uma vez que esta é enviada automaticamente para a farmácia. A dispensação é realizada pela equipe da farmácia e a administração de medicamentos é frequentemente realizada pela equipe de enfermagem. Dessa forma, o erro de medicação pode ocorrer em qualquer etapa desse processo (Pazin Filho *et al.*, 2013).

O erro de medicação é definido como qualquer evento evitável que ocorra em qualquer fase da terapia medicamentosa, podendo ou não a prescrição, a dispensação ou a administração causar algum dano ao paciente (Cassiani *et al.*, 2010; Belela *et al.*, 2011). Já os eventos adversos a medicamentos (EAM) são “qualquer dano ou lesão causada ao paciente pela intervenção médica relacionada aos medicamentos”. Os EAM podem ser divididos em preveníveis e não preveníveis; os preveníveis, ou seja, que podem ser prevenidos pela equipe de saúde, são considerados erros de medicação graves (Anacleto *et al.*, 2010; Kane-Gill *et al.*, 2010).

Tanto os EAM quanto os erros de medicação podem aumentar o tempo de permanência dos pacientes nas instituições de saúde, o que está intimamente associado ao aumento de custos (Ucha Samartin *et al.*, 2013). Em 2011, um estudo que estimou o custo dos erros de medicação de quimioterápicos relatou que os 436 erros interceptados poderiam gerar 216 dias adicionais de hospitalização e um custo evitável/ano de US\$ 126,353.52 (Ranchon *et al.*, 2011).

A questão da segurança do paciente está muito presente na atualidade, em virtude de seu grande impacto econômico para a saúde. No entanto, pesquisas que abordam os custos do erro de medicação ainda são escassas. Um estudo relevante, realizado em 1997, que objetivou avaliar a utilização do recurso adicional associado aos EAM, apresentou um potencial de custo de US\$ 5,6 milhões/ano, sendo US\$ 2,595.00/ evento e de eventos preveníveis, US\$ 4,685.00 (Bates *et al.*, 1997). Essa temática ganhou mais destaque em 1999 com a publicação do relatório americano *To err is human: building a safer health system*, que estimou a morte de 44 mil a 98 mil pessoas em decorrência de erros médicos que poderiam ser prevenidos, representando um potencial custo de US\$ 2,8 milhões ao ano (Kohn *et al.*, 1999).

Entende-se que é fundamental analisar na literatura o custo do erro de medicação e EAM relacionado às etapas de prescrição, dispensação e administração de medicamentos, a fim de contribuir para uma prática mais segura ao paciente,

ao profissional e à instituição, além de estimular investigações futuras sobre essa temática que se apresenta escassa na literatura. Dessa forma, esta pesquisa objetivou analisar os estudos sobre o custo dos erros de medicação e eventos adversos à medicação nas etapas da cadeia medicamentosa.

Métodos

Para a elaboração desta revisão integrativa, foram seguidas estas etapas: identificação da questão da pesquisa, busca na literatura, categorização e avaliação dos estudos, interpretação dos resultados e síntese do conhecimento (Whittemore *et al.*, 2014). A questão norteadora consistiu em “O custo do erro de medicação e EAM tem sido investigado na literatura em qual etapa da cadeia medicamentosa?”.

A busca dos estudos foi realizada nas bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), que é o mais importante e abrangente índice da literatura científica e técnica da América Latina e Caribe; CINAHL (*Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature*), sistema de informação internacional, exclusivo da EBSCO (*Elton B. Stephens Company*), de literatura voltada à área da saúde, especificamente da enfermagem, e MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System on-line*), acessada por meio do sistema PubMed, banco desenvolvido e mantido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão artigos nos idiomas português, inglês ou espanhol, limitados a humanos e publicados no período de 2005 a 2017. Optou-se por esse período para que os dados estivessem mais próximos à atualidade, facilitando comparações práticas.

A busca foi realizada no período de 10 de janeiro de 2015 a 5 de janeiro de 2018 por dois pesquisadores de forma independente (índice de concordância: 100%). Para a busca, foram utilizados os descritores controlados da Biblioteca Regional de Medicina (BIREME), Descritores em Ciências da Saúde (DECS) e da *National Library of Medicine* (NLM), *Medical Subjects Headings* (MeSH), combinados por meio do operador booleano AND: “Erros de Medicação” e “Custos e análise de custo” e “*Medication Errors*” e “*Costs and Cost Analysis*”.

Foram identificados 407 artigos (PubMed: 375; CINAHL: 32; Lilacs: 0), tendo sido excluídos 388. Inicialmente, foi realizada a leitura do título e resumo da publicação para verificar o atendimento aos critérios de inclusão. Nos casos em que o título e o resumo não foram suficientes para definir a temática pesquisada, buscou-se a publicação na íntegra, de forma que todos os critérios pudessem ser aplicados e os artigos que respondessem à questão norteadora do estudo fossem selecionados. O Quadro 1 mostra a busca, inclusão e exclusão dos artigos analisados.

Para extrair os dados dos artigos incluídos nessa revisão, utilizou-se instrumento de coleta de dados contendo variáveis

relacionadas a identificação do estudo, introdução e objetivo, características metodológicas, resultados e conclusões.

O nível de evidência foi avaliado por meio de duas ferramentas. A primeira ocorreu por meio do sistema hierárquico científico (Melnik & Fineout Overhold, 2011), composto de sete níveis: nível 1 (revisões sistemáticas com ou sem meta-análise de ensaios clínicos randomizados e *guidelines* baseados em revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados); nível 2 (pelo menos um ensaio clínico randomizado); nível 3 (ensaos clínicos sem randomização); nível 4 (estudos com caso controle e de coorte); nível 5 (revisões sistemáticas de estudos descritivos ou qualitativos); nível 6 (um único estudo quantitativo ou qualitativo) e nível 7 (opinião de autoridade ou comitê de especialistas).

A segunda ferramenta utilizada foi um instrumento específico para avaliar estudos que incluiu a temática custos, denominado *Levels of Evidence for Economic Evaluation* (Joanna Briggs Institute, 2013), composto de sete níveis: nível 1 (modelo de decisão baseado em revisão sistemática realizado no local de tomada de decisão); nível 2 (revisão sistemática de avaliações econômicas conduzidas em local similar ao de tomada de decisão); nível 3 (síntese ou revisão de avaliação econômica realizada em uma configuração semelhante à de tomada de decisão, feitas com alta qualidade); nível 4 (avaliação econômica de alta qualidade); nível 5 (síntese ou revisão de avaliação econômica de moderada e/ou pobre qualidade); nível 6 (avaliação econômica simples de moderada ou pobre qualidade); nível 7 (opinião de especialistas sobre custos de intervenções e comparações).

Nos estudos de economia da saúde, os custos são divididos nas categorias: diretos, ou seja, aqueles diretamente relacionados aos serviços de saúde que implicam dispêndios imediatos; indiretos, aqueles relativos às mudanças da capacidade produtiva do indivíduo e familiares decorrentes do processo de adoecimento ou mortalidade precoce; e intangíveis, os de difícil mensuração monetária, como a dor, o sofrimento, entre outros (Tonon *et al.*, 2008).

Para facilitar a compreensão do custo nas etapas da cadeia medicamentosa, optou-se por uma padronização da moeda, o dólar, em razão de sua ampla utilização, realizando-se a conversão do valor de origem para o dólar, com referência ao valor do ano de publicação do estudo.

A apresentação dos resultados foi realizada por meio de um quadro sinóptico contendo informações-chave dos estudos primários e de forma descritiva, de acordo com a etapa da cadeia medicamentosa, o nível de evidência das pesquisas e o delineamento do estudo.

Resultados

No presente estudo, foram analisados 19 artigos que atenderam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos,

tendo sido apresentado um panorama geral das pesquisas avaliadas.

Em relação ao ano de publicação, um foi publicado em 2005, dois, em 2007, um, em 2008, dois, em 2009, dois, em 2011, três, em 2012, três, em 2013, dois, em 2014, um, em 2016 e dois, em 2017. Desses artigos, dez foram norte-americanos, dois, franceses, dois, espanhóis, um, suíço, um, mexicano, um, chinês, um, irlandês e um, iraniano; sendo três deles publicados no idioma espanhol e os demais em inglês. Não houve trabalhos nacionais incluídos na amostra. Participaram dos estudos 93 autores, dos quais 39 (41,9%) eram farmacêuticos, 27 (29,1%), médicos, três (3,2%), enfermeiros, três (3,2%), economistas, dois (2,2%), estatísticos e 19 (20,4%) autores dos quais não foi possível identificar a categoria profissional.

No que diz respeito ao nível de evidência, houve predomínio do nível 6 tanto pelo sistema de hierarquia científico (12; 63,2%) quanto para a análise econômica (8; 42,1%), com delineamento descritivo com relação aos objetivos em 11 (57,9%) e adoção de estudo de caso como procedimento técnico em dez (52,6%) estudos. Fizeram parte da amostra duas (10,5%) revisões sistemáticas.

Quanto à categoria do tipo de custo (direto, indireto e intangível) das avaliações econômicas analisadas, encontraram-se 16 (84,2%) diretos, um (5,3%) indireto e dois (10,5%) eram revisões sistemáticas que utilizaram vários estudos e não especificaram o método de custeio utilizado. Por fim, não houve estudo envolvendo custo intangível.

Entre as etapas da cadeia medicamentosa, sete estudos (36,8%) abordaram apenas a prescrição médica (Ucha Samartín, 2013; Lampert *et al.*, 2008; Aldrid *et al.*, 2009; Nerich *et al.*, 2012; Kopp *et al.*, 2007; Charles *et al.*, 2014) (Quadro 1). Não

Quadro 1. Figura de identificação, exclusão e seleção dos artigos. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018

BASES DE DADOS	
LILACS: Erros de Medicação AND Custos e Análise de Custo = 0 estudo	
PubMed: Medication Errors AND Costs and Cost Analysis = 375 estudos	
CINAHL: Medication Errors AND Costs and Cost Analysis = 32 estudos	
Crterios de incluso: artigos envolvendo seres humanos, nos idiomas português, inglês ou espanhol, publicados entre 2005 e 2017.	
PubMed = 18 Exclusões (n = 357): período (n = 119); idioma (n = 16); realizados em animais (n = 7); duplicidade (n = 1); não relacionado ao tema (n = 214)	CINAHL = 1 Exclusões (n = 31): período (n = 12), não relacionado ao tema (n = 19)
AMOSTRA = 19 estudos	

Fonte: Elaborado pelo autor.

houve pesquisa que discutiu exclusivamente a dispensação e somente um (5,3%) artigo focalizou a administração de medicamentos (Letvak *et al.*, 2012) (Quadro 2). Dentre os estudos que se referiram a mais de uma etapa da cadeia medicamentosa (Quadro 3), dois (10,5%) incluíram prescrição médica e administração de medicamentos (Lada & Delgado Junior,

2007; Gharekhani *et al.*, 2014). Por fim, nove (47,4%) pesquisas abarcaram as três etapas da cadeia medicamentosa (prescrição, dispensação e administração) (Ranchon *et al.*, 2011; Aceves Avila *et al.*, 2011; Paradis *et al.*, 2009; Hug *et al.*, 2012; Cohen *et al.*, 2005; Schneider, 2013; Villar, 2013; Walsh *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2016).

Quadro 2. Distribuição da análise dos estudos sobre o custo dos erros de medicação e evento adverso à medicação em apenas uma etapa da cadeia medicamentosa. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018

Cadeia medicamentosa e *NE	Objetivo	Método	Resultado
†P Evidência: 6 ‡AE: 5 País: Suíça (Lampert <i>et al.</i> , 2008)	Avaliar as intervenções farmacêuticas relacionadas à redução do uso de medicamentos por meio de um <i>software</i> da rede europeia	Delineamento: descritivo - Estudo de caso Tipo de custo: direto - somatório dos custos dos medicamentos economizados Tipo de evento: erro de medicação	Pacientes: 1.444 Intervenções: 213 §EP: 51 Custo evitável/ano: US\$ 12.555,27
†P Evidência: 6 ‡AE: 5 País: Estados Unidos (Aldrid <i>et al.</i> , 2009)	Descrever a implantação de um <i>software</i> para revisão de prescrições e identificação do evento, classificação e estimar o custo evitável em unidade de emergência	Delineamento: descritivo - Estudo de caso Tipo de custo: direto - projeção de custo evitável - não menciona como foi calculado, mas cita Lee <i>et al.</i> (2002) Tipo de evento: erro de medicação	Intervenções: 9.568 §EP: 668 (prevenidos) Custo evitável/ano: US\$ 1.691.185,00
†P Evidência: 4 ‡AE: 5 País: França (Nerich <i>et al.</i> , 2012)	Comparar o não uso com o uso de <i>computerized physician order entry</i> (CPOE) para prevenir erro de medicação em oncologia	Delineamento: descritivo - Estudo de caso Análise do custo-benefício impedindo §EP Tipo de custo: direto - Sistema de financiamento de saúde francês Tipo de evento: erro de medicação	Prescrições: 14.854 Intervenções: 459 §EP: 218 Custo da análise farmacêutica: US\$ 25.0618,00 Custo evitável/ano: US\$ 372.267,56
†P Evidência: 6 ‡AE: 6 País: Espanha (Ucha Samartin <i>et al.</i> , 2013)	Determinar o custo evitável da utilização de intervenções do farmacêutico em prescrições de pacientes em hospital universitário	Revisão de prescrições, orientação à equipe médica e de enfermagem e classificação da gravidade Tipo de custo: direto - custo da diária hospitalar (Xunta de Galicia, 2010) Tipo de evento: eventos adversos à medicação	Pacientes: 732 Intervenções: 238 Custo evitado/dia de todos os pacientes internados: US\$ 93.972,60
†P Evidência: 6 ‡AE: 6 País: Estados Unidos (Kopp <i>et al.</i> , 2007)	Determinar o custo evitável na utilização de intervenções do farmacêutico em prescrições de pacientes de cuidados intensivos Levantamento de TTEAM e classificação da gravidade e das intervenções (Leape <i>et al.</i> , 1999)	Delineamento: descritivo - estudo de caso Tipo de custo: direto - somatório dos custos dos medicamentos economizados, com base no índice de preço do consumidor (Bates <i>et al.</i> , 1997) Tipo de evento: eventos adversos à medicação	Intervenções: 129 Custo evitado: US\$ 205.919,00 a US\$ 280.421,00
†P Evidência: 5 ‡AE: 5 País: Estados Unidos (Charles <i>et al.</i> , 2014)	Examinar os benefícios e as barreiras à adoção de <i>computerized physician order entry</i> (CPOE) em hospitais para determinar os efeitos sobre erros médicos e TTEAM e examinar os custos e economias associados à implementação dessa tecnologia	Delineamento: revisão sistemática que abrangeu apenas pesquisas realizadas nos Estados Unidos Período: 2005 a 2014 Tipo de custo: variado (revisão sistemática) Tipo de evento: eventos adversos à medicação	Amostra: 51 artigos O uso da tecnologia proporcionou queda de 12,5% a 90% de TTEAM Custo evitável/ano: de US\$ 7 a 16 milhões

†P Evidência: 5 ‡AE: 5 País: China (Luo <i>et al.</i> , 2017)	Avaliar o impacto e o custo-benefício de intervenções farmacêuticas clínicas sobre o uso inadequado de ácido sulfídrico profilático em pacientes cirúrgicos hepatobiliares em um hospital terciário chinês	Delineamento: estudo retrospectivo caso-controle. Realizado em dois momentos: grupo controle é retrospectivo (antes da intervenção farmacêutica) e grupo caso é prospectivo (após intervenção farmacêutica) Tipo de custo: análise de custo-benefício (a relação custo-benefício foi calculada dividindo a economia de custos do supressor de ácido pelo custo do tempo gasto pelo farmacêutico clínico) Tipo de evento: erro de medicação	Amostra: 448 pacientes (218 controle e 230 caso) Erros do grupo controle: 546 Erros do grupo caso: 279 Custo evitado/período do estudo: US\$ 83,32
¶ADM Evidência: 7 ‡AE: 4 País: Estados Unidos (Letvak <i>et al.</i> , 2012)	Investigar em que medida a saúde ocupacional de enfermeiros afeta a produtividade, a qualidade no atendimento e os custos	Delineamento: exploratório - levantamento (<i>survey</i>) Tipo de custo: direto - por meio do modelo de regressão, criou-se um coeficiente de presenteísmo significativamente associado ao erro de medicação multiplicado pela média de salário anual da categoria projetado pelo número de enfermeiros/país (Karnon <i>et al.</i> , 2007; Karnon <i>et al.</i> , 2008) Tipo de evento: erro de medicação	Amostra: 1.171 Projeção de erro/ano: 1986 Custo evitável/erro: US\$ 1.851,00 Custo evitável/ano para o país: US\$ 2 bilhões

*NE: nível de evidência; †P: prescrição; ‡AE: análise econômica; §EP: erro de prescrição; ¶TEAM: evento adverso à medicação; ¶ADM: administração de medicação.
Fonte: Elaborado pelo autor.

Quadro 3. Distribuição da análise dos estudos sobre o custo dos erros de medicação e eventos adversos a medicamentos em mais de uma etapa da cadeia medicamentosa. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2018

Cadeia medicamentosa e *NE	Objetivo	Método	Resultado
†P e ‡ADM Evidência: 6 §AE: 6 País: Estados Unidos (Lada & Delgado Junior, 2007)	Avaliar a intervenção do farmacêutico com a equipe médica e de enfermagem e mensurar o potencial de custo evitável por essas intervenções em unidade de emergência	Delineamento: descritivo: estudo de caso Custo: direto Tipo de custo: custo direto – somatório do custo das medicações e do trabalho do farmacêutico Tipo de evento: erro de medicação	Intervenções: 1.393 ¶TEM: 488 Custo evitável/ano: US\$ 3.089.328,00
†P e ‡ADM Evidência: 6 §AE: 6 País: Irã (Gharekhani <i>et al.</i> , 2014)	Avaliar a frequência, os tipos, a significância clínica e os custos diretos relacionados aos erros de medicação detectados por farmacêuticos clínicos em uma unidade de nefrologia no Irã	Delineamento: estudo transversal, prospectivo, realizado em 18 meses em uma unidade de nefrologia Tipo de custo: custo direto, realizado o cálculo segundo uma estimativa em que se o erro não fosse detectado nem prevenido, quanto custaria no final da internação do paciente Tipo de evento: erro de medicação	Total de pacientes: 460 Pacientes com erros: 350 ¶TEM: 1.225 (3,5 erros/paciente) Custo evitável/paciente: US\$ 8,10 Custo evitável/período do estudo: US\$ 3.286,60
†P, ¶ID, ‡ADM Evidência: 6 §AE: 6 País: México (Aceves Avila <i>et al.</i> , 2011)	Mensurar os erros de medicação e os custos dos dias perdidos de trabalho em pacientes ambulatoriais reumatológicos no México, por meio de notificação do erro de medicação	Delineamento: exploratório Estudo de campo Tipo de custo: indireto – calculado pela razão entre os dias de trabalho perdidos x valor de salário de um dia de trabalho Tipo de evento: erro de medicação	Pacientes: 381 ¶TEM: 127 Custo evitável/ano: US\$ 9.041,76

†P, ¶D, ‡ADM Evidência: 6 §AE: 4 País: Estados Unidos (Paradis <i>et al.</i> , 2009)	Estimar os custos e o tempo de permanência associado à notificação de eventos de segurança em três hospitais, por meio de notificação do evento adverso à medicação	Delineamento descritivo Estudo de caso múltiplo Tipo de custo: direto - construção de dois modelos de regressão linear (custo e tempo de permanência) foi atribuída a coeficiente associado ao **EA e à diária hospitalar Tipo de evento: evento adverso à medicação	Notificações: 4.543 Tempo de permanência de internação adicional: 2.300 dias Custo evitável/ano: US\$ 4.149.346,00
†P, ¶D, ‡ADM Evidência: 6 §AE: 4 País: Estados Unidos (Hug <i>et al.</i> , 2012)	Avaliar os eventos adversos à medicação, o tempo de permanência e o custo evitável em seis hospitais comunitários	Delineamento: descritivo - estudo de caso múltiplo Tipo de custo: direto - somatório do custo de internação e tempo de permanência por ††DRG e custo operacional/hospital Tipo de evento: evento adverso à medicação	Pacientes: 108.789 ‡‡EAM: 230 pacientes (sofreram um ou mais ‡‡EAM) Custo evitável/ano: US\$ 4,6 bilhões
†P, ¶D, ‡ADM Evidência: 6 §AE: 5 País: França (Ranchon <i>et al.</i> , 2011)	Avaliar os erros de medicação de antineoplásicos com ou sem interceptação do farmacêutico quanto a frequência, gravidade e custos	Delineamento: descritivo - estudo de caso Tipo de custo: direto - custo das horas do farmacêutico Tipo de evento: erro de medicação	Prescrições: 6.607 ‡‡EM: 449 (prescrição: 408, dispensação: 1, preparo: 35 e administração: 5) Custo evitável/ano: US\$ 126.353,52
†P, ¶D, ‡ADM Evidência: 6 §AE: 6 País: Estados Unidos (Cohen <i>et al.</i> , 2005)	Avaliar o impacto de um programa de segurança à medicação sobre os danos causados aos pacientes por ‡‡EAM, por meio de auditoria de prontuários	Delineamento: descritivo - estudo de caso Tipo de custo: direto - não específica os itens custeados Tipo de evento: eventos adversos a medicamentos	Taxa de ‡‡EAM/100 pacientes/dia de 5,07 para 1,3 ‡‡EAM evitados/ano: 4.400 Custo/ano: US\$ 10 milhões
†P, ¶D, ‡ADM Evidência: 6 §AE: 6 País: Estados Unidos (Schneider, 2013)	Avaliar o impacto da revisão farmacêutica remota de prescrições médicas em três hospitais comunitários na Califórnia (Estados Unidos)	Delineamento: descritivo: estudo de caso múltiplo Tipo de custo: direto - utilizou dados publicados em estudos anteriores (Classen <i>et al.</i> , 1997; Boon, 2007) Tipo de evento: eventos adversos à medicação	Medicações: 3.888 Antes: 5 intervenções e 37 erros Depois: 386 intervenções e 5 erros Custo evitável/ano: US\$ 783.328,00
†P, ¶D, ‡ADM Evidência: 7 §AE: 6 País: Espanha (Villar, 2013)	Apresentar o cálculo de custo da não segurança do Sistema Nacional de Saúde	Delineamento: exploratório - documental Tipo de custo: direto - método de custeio micro (<i>bottom-up</i>) por meio de prontuário e macro (<i>top-down</i>) por relatórios (Otero-López <i>et al.</i> , 2006; Alonso Hernández <i>et al.</i> , 2002; España, 2012; Osakidza, 2011; Xunta de Galicia, 2012) Tipo de evento: eventos adversos à medicação	Internações por ‡‡EAM: 240.000 Custo evitável/ano: US\$ 5.095.640.000,00

O custo médio evitável do erro de medicação ou EAM entre as pesquisas abordadas foi US\$ 617.493.770,36 (DP: 1.561.360.890) e a mediana, de US\$ 372.267,56, variando de US\$ 83,32 a US\$ 5.095.640.000,00.

Quanto ao custo do erro de medicação relacionado somente à etapa da prescrição médica, os estudos mostraram estratégias preventivas por meio de revisão dos itens da prescrição médica para captura dos erros de medicação,

seguida de classificação da gravidade desses erros de medicação e projeção econômica dos custos evitáveis com a interceptação da farmácia clínica na cadeia medicamentosa. Outra medida preventiva apontada foi a adequação da prescrição médica por meio da análise clínica farmacêutica e do efeito econômico na redução de custos. O sistema de informação também foi utilizado como estratégia para identificar e interceptar o erro. Sua apresentação/utiliza-

†P, ¶D, †ADM Evidência: 5 §AE: 5 País: Irlanda (Walsh <i>et al.</i> , 2017)	Estabelecer o impacto econômico dos erros associados a prescrição, preparo, dispensação e administração de medicamentos	Delineamento: revisão sistemática Período: 2004 a 2016 Tipo de custo: variado (revisão sistemática) Tipo de evento: erro de medicação	Amostra: 16 estudos Número de erros variou de 45 a 2.356 Custo por erro de medicação variou de US\$ 2,81 a US\$ 121.570,24
†P, ¶D, †ADM Evidência: 4 §AE: 4 País: Estados Unidos (Choi <i>et al.</i> , 2016)	Estimar a incidência, tipos e causas de erros de medicação, bem como seus custos em ambiente hospitalar	Delineamento: estudo retrospectivo, caso-controle e multicêntrico (realizado em dois hospitais) Tipo de custo: método de previsão reciclado e método de decomposição Blinder-Oaxaca (Basu & Rathouz, 2005; Basu <i>et al.</i> , 2006; Blinder, 1973; Fairlie, 1999; Oaxaca, 1973) Tipo de evento: erro de medicação	Pacientes: 57.554 Número de erros: 470 Custo dos erros pelo método de previsão reciclado: US\$ 8.439,00 Custo dos erros pelo método de decomposição Blinder-Oaxaca: US\$ 8.898,00

*NE: nível de evidência; †P: prescrição; †ADM: administração de medicamentos; §AE: análise econômica; ¶EM: erros de medicação; ¶D: dispensação de medicamentos; **EA: evento adverso; ††DRG: *Diagnosis Related Group*; ††EAM: evento adverso à medicação.

Fonte: Elaborado pelo autor.

ção, por meio de *softwares*, foi capaz de interceptar a maior parte dos erros de medicamentos e subsidiar a atuação da farmácia clínica, instalando barreiras de alarme em cada item da prescrição médica programada, de acordo com protocolo terapêutico médico. Dois estudos (Lampert *et al.*, 2008; Luo *et al.*, 2017) dessa categoria abordam a questão do uso racional de medicamentos, ou seja, prescrever o medicamento apropriado, pela via adequada, na dose adequada e com o menor custo. Dessa forma, a adequação de medicamento, via e dose proporcionou economia, respectivamente, de US\$ 12.555,27/ano e US\$ 83,32 no período do estudo. Houve um estudo de revisão sistemática (Charles *et al.*, 2014) sobre o uso do *Computerized Physician Order Entry* (CPOE) nos Estados Unidos (EUA), onde os custos evitáveis com erros de medicação variaram de US\$ 7 a 16 milhões. Ainda, nessa etapa, os estudos analisados apontaram o custo evitável médio anual de US\$ 2.635.783,54 (DP: 5.922.483,014) e mediana de US\$ 280.421,00, variando de US\$ 83,32 a US\$ 16.000.000,00 (Ucha Samartin *et al.*, 2013; Lampert *et al.*, 2008; Aldrid *et al.*, 2009; Nerich *et al.*, 2012; Kopp *et al.*, 2007; Charles *et al.*, 2014; Luo *et al.*, 2017).

Não houve estudo que tenha tratado a etapa da dispensação de forma exclusiva. Em relação à etapa de administração de medicamentos, foi realizada, por meio de questionário, a análise da influência da saúde ocupacional de profissionais de enfermagem no atendimento referente ao erro de medicação. O custo potencialmente evitável do erro de medicação foi estimado em US\$ 2.000.000.000,00 (Letvak *et al.*, 2012).

Entre as pesquisas que abordaram mais de uma etapa da cadeia medicamentosa, duas trataram da prescrição e a administração do serviço de farmácia acompanhou as prescrições e o atendimento de paciente, fazendo intervenções para prevenir erros de medicação da equipe médica e de enfermagem. O custo evitável do erro de medicação estimado

variou de US\$ 3.286,00 a US\$ 3.089.328,00 (Gharekhani *et al.*, 2014; Lada & Delgado Junior, 2007).

Os trabalhos que investigaram toda a cadeia medicamentosa (prescrição, dispensação e administração) utilizaram dados secundários da literatura, a fim de estimar a quantidade de eventos adversos a medicamentos e o custo destes. Também foram acompanhados pacientes ambulatoriais por meio de aplicação de questionário, para identificar se ocorriam erros de medicação e estimar o custo potencialmente evitável de dias de trabalho perdidos por tais pacientes. Foram feitas revisões sistemáticas sobre o tema, estudo de caso controle comparando grupos com erros de medicação e sem erros. Por fim, foram mostradas estratégias preventivas para o erro de medicação por meio da farmácia clínica e acompanhamento da equipe médica (prescrição), equipe da farmácia (dispensação) e da equipe de enfermagem (administração). Comprovou-se o uso de *softwares* como barreira preventiva de erros. O custo médio potencialmente evitável estimado foi de US\$ 1.078.982.059,72 (DP 2.140.322.531), com mediana de US\$ 783.328,00, variando de US\$ 8.898,00 a US\$ 5.095.640.000,00 (Ranchon *et al.*, 2011; Aceves Avila *et al.*, 2011; Paradis *et al.*, 2009; Hug *et al.*, 2012; Cohen *et al.*, 2005; Schneider, 2013; Villar, 2013; Walsh *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2016).

Quanto à classificação do tipo de evento com erro de medicação e EAM, 11 (57,9%) estudos abordaram erros de medicação (Lampert *et al.*, 2008; Aldrid *et al.*, 2009; Nerich *et al.*, 2012; Letvak *et al.*, 2012; Lada & Delgado Junior, 2007; Aceves-Avila *et al.*, 2011; Ranchon *et al.*, 2011; Luo *et al.*, 2017; Gharekhani *et al.*, 2014; Walsh *et al.*, 2017; Choi *et al.*, 2016) e os custos variaram entre US\$ 83,32 e US\$ 2 bilhões. Quanto aos EAM, outros oito (42,1%) estudos os abordaram (Ucha-Samartin *et al.*, 2013; Koop *et al.*, 2007; Paradis *et al.*, 2009; Hug *et al.*, 2012; Cohen *et al.*, 2005; Schneider *et al.*, 2013; Villar, 2013; Charles *et al.*, 2014) e seus custos variaram de US\$ 93.972,60 a US\$ 5.095.640.000,00.

Discussão

Este estudo permitiu visualizar um panorama global da produção científica sobre o custo dos erros de medicação e/ou EAM, além de identificar em que etapa da cadeia medicamentosa são investigados essa problemática e o nível de evidência dessas pesquisas. Dentre os 19 artigos que compuseram a amostra, o cenário principal de investigação restringiu-se a hospitais universitários, mostrando forte ligação entre a pesquisa, o ensino e a aplicação prática da pesquisa no serviço. Houve uma média de 1,6 publicação/ano, com predomínio em 2012 e 2013. Um estudo de relevância realizado em 1997 (Bates *et al.*, 1997) tem sua metodologia de avaliação econômica aplicada a várias pesquisas na atualidade (Ranchon *et al.*, 2011).

Nas avaliações econômicas, encontrou-se predominância do nível de evidência 6 indicando que foram realizadas de forma parcial. Por se tratar de uma avaliação parcial, esses estudos restringiram-se ao resultado, não atingindo um enfoque de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-minimização (Joanna Briggs Institute, 2013). Dessa forma, na avaliação econômica parcial relacionada ao custo do erro de medicação ou EAM, o objetivo primordial foi identificar o erro ou evento, quantificá-lo e realizar uma intervenção para preveni-lo.

O tipo de custo mais encontrado nos estudos de economia da saúde (Tonon *et al.*, 2008) foi o direto (84,2%), que está relacionado a insumos (medicamentos, recursos humanos, diária hospitalar). Houve apenas uma pesquisa (5,3%) que utilizou o custo indireto, que se refere à perda de produtividade do mercado de trabalho (dias perdidos) – que nos achados desse estudo foi projetado em US\$ 9.041,76 (Aceves Avila *et al.*, 2011).

Observa-se que os métodos de custeio das pesquisas não são claros, nem há demonstração detalhada dos itens e valores agregados aos cálculos resultantes do custo total de cada recurso ou de cada serviço como a diária hospitalar. Esse fato compromete a comparação com outros estudos, bem como sua replicação e, certamente, justifica tamanha assimetria dos valores dos custos potencialmente evitáveis encontrados. Custo evitável pode ser definido como custos que serão eliminados se a empresa deixar de executar alguma atividade (Bruni & Famá, 2003). A maior parte das pesquisas selecionadas neste estudo apresentou os custos potencialmente evitáveis. Então, é possível afirmar que tais custos não existiriam se a instituição de saúde conseguisse prevenir o erro de medicação ou EAM.

No Brasil, observam-se publicações sobre o erro de medicação em outras perspectivas, como incidência (Yamamoto *et al.*, 2011), caracterização (Teixeira & Cassiani, 2010) e prevenção (Camerini *et al.*, 2014). Contudo, não foram encontradas pesquisas nacionais que abordassem a questão do custo dos

erros de medicação nem temática que pudesse gerar impacto financeiro para o paciente, profissional, instituição e sistema de saúde.

Há um movimento na divulgação da atuação do farmacêutico no campo clínico, farmacovigilância e farmacoeconomia, em que os estudos adotam métodos que normalmente integram os seguintes passos: 1. intervenção do farmacêutico na prescrição médica; 2. análise clínica farmacêutica e/ou uso de sistema informatizado para detecção/barreira do erro de medicação ou EAM; 3. classificação da potencial gravidade/consequência clínica para o paciente; 4. efeito econômico com projeção do custo potencialmente evitável (Ucha Samartin *et al.*, 2013; Ranchon *et al.*, 2011; Lampert *et al.*, 2008; Aldrid *et al.*, 2009; Nerich *et al.*, 2012; Kopp *et al.*, 2007; Aceves Avila *et al.*, 2011; Hug *et al.*, 2012; Schneider, 2013). Esse método descrito anteriormente possibilita demonstrar os benefícios dessa prática profissional na prevenção de riscos – erros latentes – quase erro –, em que a maioria dos eventos não resultará em dano/prejuízo ao paciente, conseqüentemente são ações de evitabilidade, potencializando a minimização de erros e EAM e a probabilidade em gerar custos para as instituições.

Um estudo brasileiro realizado em instituto especializado aponta que intervenções farmacêuticas diminuem, significativamente, o número de erros de medicação, destacando, ainda, que essa prática promove a qualidade do serviço e diminui custos (Nunes *et al.*, 2008).

As pesquisas ainda apontaram que os erros de prescrição são os mais frequentes (Ucha Samartin *et al.*, 2013; Lampert *et al.*, 2008; Aldrid *et al.*, 2009; Nerich *et al.*, 2012; Kopp *et al.*, 2007; Gharekhani *et al.*, 2014). Corroborando esses dados (Nunes *et al.*, 2008), o médico foi o profissional mais acionado (71,1%) pelas intervenções farmacêuticas. Um estudo brasileiro multicêntrico tipo *survey* exploratório realizado com profissionais que participaram de todas as etapas da cadeia medicamentosa mostrou que o tipo de erro mais citado foi o relacionado à prescrição e à transcrição de medicamentos (Miasso *et al.*, 2006).

Apesar de os erros de prescrição serem os mais comuns, os erros de medicação ou EAM podem ocorrer em qualquer fase da cadeia medicamentosa, sendo de prescrição, dispensação ou administração (Cassiani *et al.*, 2010; Belela *et al.*, 2011). Pode-se observar que a maior parte dos estudos investigou o custo do erro de medicação ou EAM nas três etapas (47,4%), com custo que variou de US\$ 8.898,00 a US\$ 5.095.640.000,00. Porém, houve estudos que analisaram as etapas de prescrição (US\$ 83,32 a US\$ 16.000.000,00) e administração (US\$ 2.000.000.000,00) separadamente. No entanto, nenhum estudo abordou especificamente a dispensação. Haja vista que essa etapa é tão importante quanto as outras, tornam-se necessários estudos que a abordem (Teixeira & Cassiani, 2010), pois conhecer intimamente as causas e características

do erro é imprescindível para intervir com barreiras efetivas. A falta de pesquisas nessa etapa da cadeia medicamentosa pode estar mascarando erros que poderiam ser evitados.

O custo evitável médio do erro de medicação ou EAM entre todas as pesquisas abordadas foi de US\$ 617.493.770,36, variando de US\$ 83,32 a US\$ 5.095.640.000,00. Entre as pesquisas que abordaram apenas uma etapa da cadeia medicamentosa, os erros mais custosos ocorreram na etapa da administração (US\$ 2.000.000.000,00) (Letvak *et al.*, 2012) e o menos custoso, na etapa da prescrição (US\$ 83,32) (Luo *et al.*, 2008). Reforça-se novamente a importância de se pesquisar o custo do erro na etapa da dispensação isoladamente, pois não houve estudos que abordassem somente essa etapa.

As investigações de pesquisadores enfermeiros estão mais direcionadas à etapa da administração de medicamentos (Franco *et al.*, 2010), abordando seu preparo, administração e monitoramento, possivelmente por ser uma das atividades mais frequentemente realizadas pelos profissionais de enfermagem. Contudo, não abordam os efeitos econômicos potencialmente evitáveis da atuação preventiva da equipe de enfermagem para a segurança do paciente/família, profissional ou para a instituição, tão necessário atualmente em razão da demanda/incorporação de novas tecnologias e limitação dos recursos financeiros das instituições de saúde.

Pode-se afirmar que os estudos não apresentam ou apresentam de forma resumida o método de custo utilizado, o que dificulta a análise e entendimento dessa questão.

Acredita-se que a condução deste estudo propicia a verticalização do conhecimento produzido relativo à cadeia medicamentosa sobre o erro de medicação e seus desdobramentos que ocorrem em rede para o paciente/família, profissional e instituição. Além disso, evidenciam-se lacunas do conhecimento para a prática da enfermagem, demonstrando que novos estudos precisam ser realizados para incluir as etapas de prescrição, dispensação e administração de medicamentos. Considera-se que ações devem ser estimuladas na formação docente, no ensino e na pesquisa dessa temática, especificamente estudos que se utilizem do conhecimento da economia em saúde e do método farmacoeconômico. O enfoque sobre o nível de evidência dos estudos analisados chama atenção para a necessidade de que as pesquisas futuras sigam padrões de rigor metodológico, incluindo estudos múltiplos com o potencial de aumentar a profundidade e abrangência das conclusões, diminuindo as variações nos resultados encontrados, possibilitando comparações.

Esta revisão integrativa pode embasar gestores na busca de barreiras para a prevenção do erro de medicação e EAM, investindo na segurança do paciente.

Não foram encontradas outras revisões integrativas sobre a temática, somente duas revisões sistemáticas (Walsh *et al.*, 2017; Charles *et al.*, 2014). Esta pesquisa avança no sentido de não restringir a busca de dados a apenas um país ou a limita

a uma ferramenta de prevenção (CPOE) (Charles *et al.*, 2014), e apresenta dados mais atuais, uma amostra maior e aplica mais de um instrumento de avaliação de nível de evidência (Walsh *et al.*, 2017).

Este estudo apresenta limitações por buscar apenas artigos completos e não outras formas de apresentação de pesquisas. A limitação do estudo para 12 anos e três idiomas (português, inglês e espanhol) também pode ser um ponto limitante, pois mais estudos fora do período e em outros idiomas podem ser encontrados.

Conclusão

Em geral, as pesquisas que fizeram parte da amostra do estudo não abordam a problemática do custo do erro de medicação e EAM em sua completude. Há predominância de estudos que fazem estimativas de custos evitáveis e em sua maioria com nível 6 (baixo) de evidência. Quanto à etapa da cadeia medicamentosa pesquisada, houve predomínio em trabalhar com toda a cadeia medicamentosa, ou seja, desde a prescrição até a administração dos medicamentos. No entanto, pode-se concluir que os erros de medicação e EAM são dispendiosos para o sistema de saúde.

Outro aspecto é que os estudos na perspectiva da economia da saúde mencionam a classificação do tipo de custo utilizado, mas não apresentam ou apresentam de forma resumida o método de custo utilizado, o que dificulta a análise e o entendimento dessa questão. São necessários mais estudos com métodos aprimorados e melhores níveis de evidências.

Não foram identificadas pesquisas nacionais sobre a temática. Dessa forma, não há como afirmar que esta também é uma realidade brasileira. Com esses dados, pode-se afirmar que são importantes novos estudos, com métodos mais apurados para quantificar esse desperdício a fim de melhorar a segurança do paciente, a questão econômica e incentivar a implantação de tecnologias para prevenir erros de medicação e EAM de forma consciente.

Referências bibliográficas

- Aceves-Avila FJ, Benites-Godinez V, Ramus-Remus C. Cost of medication errors in rheumatic patients in Mexico. *Clin Rheumatol*. 2011;30(11):1421-4.
- Aldrid VE, Park HK, Bounthavong M, Morreale AP. Implementing a comprehensive, 24-hour emergency department pharmacy program. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66(21):1943-7.
- Alonso-Hernández P, Otero-López MJ, Maderuelo-Fernandez JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farm Hosp [Internet]*. 2002;26(2):77-89. Disponível em: <http://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-articulo-ingresos-hospitalarios-causados-por-medicamentos-13118908>. Acesso em: 2 ago 2016.
- Anacleto TA, Rosa MB, Neiva HM, Martins MAP. Erros de medicação. Farmacovigilância hospitalar: como implantar. *Pharmacia Bras [Internet]*; 2010. Disponível em: http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf. Acesso em: 29 jul. 2016.

- Basu A, Arondekar BV, Rathouz PJ. Scale of interest versus scale of estimation: comparing alternative estimator for incremental costs of a comorbidity. *Health Econ.* 2006;15:1091-107.
- Basu A, Rathouz PJ. Estimating marginal and incremental effects on health outcomes using flexible link and variance function models. *Biostatistics.* 2005;6:93-109.
- Bates DW, Spell N, Cullen D, Burdick E, Laird N, Petersen LA, et al. The costs of adverse drugs events in hospitalized patients. *JAMA* [Internet]. 1997;277(4). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=413545>. Acesso em: 30 jul 2016.
- Belela ASC, Peterlini MAS, Pedreira MLG. Erros de medicação: definições e estratégias de prevenção. São Paulo: Coren [Internet]; 2011. Disponível em: http://inter.corensp.gov.br/sites/default/files/erros_de_medicaocaodefinesoes_e_estrategias_de_prevencao.pdf. Acesso em: 25 jul 2016.
- Blinder AS. Wage discrimination: reduces fund and structural variable. *J Hum Resour.* 1973;8:436-55.
- Boon AD. Telepharmacy at a critical access hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:242-4.
- Bruni AL, Famá R. Gestão de custos e formação de preços com aplicações na calculadora HP 12C e Excel. São Paulo: Atlas; 2003.
- Camerini FG, Silva LD, Mira AJM. Ações de enfermagem para administração segura de medicamentos: uma revisão integrativa. *Rev Pesqui Cuid Fundam (Online)* [Internet]. 2014;6(4):1655-65. Disponível em: www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/download/2081/pdf_1213. Acesso em: 12 jan 2017.
- Cassiani SHB, Monzani AAS, Silva AEB, Fakh FT, Opitz SP, Teixeira TCA. Identificación y análisis de los errores de medicación en seis hospitales brasileños. *Cienc Enferm* [Internet]. 2010;16(1):85-95. Disponível em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95532010000100010. Acesso em: 25 jul 2016.
- Charles K, Cannon M, Hall R, Coustasse A. Can utilizing a Computerized Provider Order Entry (CPOE) system prevent hospital medical errors and adverse drug events? *Perspectives in Health Information Management* [Internet]. 2014;11(fall):1-16. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4272436/>. Acesso em: 25 jun 2018.
- Choi I, Lee S, Flynn L, Kim C, Lee S, Kim NK, et al. Incidence and treatment costs attributable to medication errors in hospitalized patients. *Res Social Adm Pharm.* 2016;12(3):428-37.
- Classen DC, Pestotnik SL, Evans S, Lloyd JF, Burke JP. Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs, and attributable mortality. *JAMA.* 1997;277(4):301-6.
- Cohen MM, Kimmel NL, Benage MK, Cox MJ, Sanders N, Spence D, et al. Medication safety program reduces adverse drugs events in a community hospital. *Qual Saf Health Care.* 2005;14(3):169-74.
- España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Sistema Nacional de Salud SNS España [Internet]; 2012. Disponível em: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/libroSNS.htm>. Acesso em: 13 nov 2016.
- Fairlie RW. The absence of the African-American owned business: an analysis of the dynamics of self-employment. *J Labor Econ.* 1999;17:80-108.
- Franco JN, Ribeiro G, D'Innocenzo M, Barros BPM. Percepção da equipe de enfermagem sobre fatores causais de erros na administração de medicamentos. *Rev Bras Enferm* [Internet]. 2010;63(6):927-32. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672010000600009. Acesso em: 12 jan 2017.
- Gharekhan A, Kanani N, Khalili H, Dashti-Khavidaki S. Frequency, types, and direct related costs of medication errors in an academic nephrology ward in Iran. *Ren Fail.* 2014; 36(8):1268-72.
- Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW. The costs of adverse drugs events in community hospitals. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2012;38(3):120-6.
- Joanna Briggs Institute. Levels of evidence for economic evaluation. *New JBI levels of evidence* [Internet]. 2013. Disponível em: http://joannabriggs.org/assets/docs/approach/JBI-Levels-of-evidence_2014.pdf. Acesso em: 12 ago 2016.
- Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med.* 2010;38(6):83-9.
- Karnon J, McIntosh A, Dean J, Bath P, Hutchinson A, Oakley J, et al. A prospective hazard and improvement analytic approach to predicting the effectiveness of medication error interventions. *Saf Sci.* 2007;45(4):523-39.
- Karnon J, McIntosh A, Dean J, Bath P, Hutchinson A, Oakley J, et al. Modelling the expected net benefits of intervention to reduce the burden of medication errors. *J Health Serv Res Policy.* 2008;13(2):85-91.
- Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson ME. To err is human: building a safer health system. Washington: National Academy Press [Internet]; 1999. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK225182/>. Acesso em: 12 jun 2016.
- Kopp BJ, Mrgan M, Erstad BL, DUBY JJ. Cost implications of and potential adverse events prevented by intervention of a critical care pharmacist. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(23):2483-7.
- Lada P, Delgado Junior G. Documentation of pharmacists' interventions in an emergency department and associated cost avoidance. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(1):63-8.
- Lampert ML, Kraehenbuehl S, Hug BL. Drug-related problems: evaluation of a classification system in the daily practice of a Swiss University Hospital. *Pharm Worls Sci* [Internet]. 2008;30(6):768-76. Disponível em: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11096-008-9213-8>. Acesso em: 21 jul 2016.
- Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999;282(3):267-70.
- Lee AJ, Boro MS, Knapp KK, Meier JL, Korman NE. Clinical and economic outcomes of pharmacist recommendations in a Veterans Affairs medical center. *Am J Health Syst Pharm.* 2002;59(21):2070-7.
- Letvak SA, Ruhm CJ, Gupta SN. Nurses' presenteeism and its effects on self-reported quality of care and costs. *AJN.* 2012;112(2):30-8.
- Luo H, Fan Q, Xiao S, Chen K. Impact of clinical pharmacist interventions on inappropriate prophylactic acid suppressant use in hepatobiliary surgical patients undergoing elective operations. *PLoS One.* [Internet] 2017;12(10):1-15. Disponível em: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0186302>. Acesso em: 25 jun 2018.
- Melnik BM, Fineout-Overholt E. Evidence-based in nursing and healthcare 2ª ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins [Internet]; 2011. Disponível em: <http://file.zums.ac.ir/ebook/208-Evidence-Based%20Practice%20in%20Nursing%20&%20Healthcare%20-%20A%20Guide%20to%20Best%20Practice,%20Second%20Edition-Be.pdf>. Acesso em: 25 jul 2016.
- Miasso AI, Grou CR, Cassiani SHB, Silva AEB, Fakh FT. Erros de medicação: tipos, fatores causais e providências tomadas em quatro hospitais brasileiros. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2006;40(4):524-32. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342006000400011. Acesso em: 12 jan 2017.
- Nerich V, Borg C, Villanueva C, Thiery-Vuillemin A, Helias P, Rohrlrich PS, et al. Economic impact of prescribing error prevention with computerized physician order entry of injectable antineoplastic drugs. *J Oncol Pharm Pract.* 2012;19(1):8-17.

- Nunes PHC, Pereira BMG, Nominato JCS, Albuquerque EM, Silva LFN, Castro IRS, et al. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. *Rev Bras Ciênc Farm* [Internet]. 2008;44(4):691-9. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbcf/v44n4/v44n4a16.pdf>. Acesso em: 12 jan 2017.
- Oaxaca R. Male-female wage differentials in urban labor markets. *Int Econ Rev*. 1973;14:693-709.
- Osakidetza. Tarifas para facturación de servicios sanitarios y docentes de Osakidetza para 2012. Vitoria-Gasteiz [Internet]; 2011. Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.net/r85ekgnr100/es/contenidos/informacion/libro_tarifas/es_libro/adjuntos/tarifas2012.pdf. Acesso em: 13 nov 2016.
- Otero-López MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo-Fernandez JA, Garrido-Correa B, Domínguez-Gila A, Sánchez-Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos em pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006;126(3):81-7. Disponível em: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Fichero21.pdf>. Acesso em: 2 ago 2016.
- Paradis AR, Stewart VT, Bayley KB, Brown A, Bennett AJ. Excess cost and length of stay associated with voluntary patient safety events reports in hospitals. *Am J Med Qual*. 2009;24(1):53-60.
- Pazin-Filho A, Frezza G, Matsuno AK, Alcântara ST, Cassiolato S, Bitar JPS, et al. Princípios de prescrição médica hospitalar para estudantes de medicina. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 2013;46(2):183-94. Disponível em: http://revista.fmrp.usp.br/2013/vol46n2/TEM_Princ%EDpios%20de%20Prescri%E7%E3o%20M%E9dica%20Hospitalar%20para%20Estudantes%20de%20Medicina.pdf. Acesso em: 25 jul 2016.
- Ranchon F, Salles G, Späth HM, Schwiertz V, Vantard N, Parat S, et al. Chemotherapeutic errors in hospitalized cancer patients: attributable damage and extra costs. *BMC Cancer* [Internet]. 2011;11:478. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432013000100009 doi: 10.1186/1471-2407-11-478. Acesso em: 25 jul 2016.
- Schneider PJ. Evaluating the impact of telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2013;70(23):2130-5.
- Teixeira TCA, Cassiani SHB. Análise da causa raiz: avaliação de erros de medicação em um hospital universitário. *Rev Esc Enferm USP* [Internet]. 2010;4(1). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342010000100020. Acesso em: 20 jan. 2017.
- Tonon LM, Tomo TT, Secoli SR. Farmacoeconomia: análise de uma perspectiva inovadora na prática clínica da enfermeira. *Texto Contexto Enferm* [Internet]. 2008;17(1):177-82. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-07072008000100020. Acesso em: 20 jul 2016.
- Ucha-Samartin M, Pichel-Loureiro A, Vázquez-López C, Payero MA, Parente DP, Castro NML. Impacto económico de la resolución de problemas relacionados con medicamentos en un servicio de urgencia. *Farm Hosp*. 2013;37(1):59-64.
- Villar FA. Aproximación a los costs de la no seguridad en el Sistema Nacional De Salud. *Rev Esp Salud Publica* [Internet]. 2013;87(3):283-92. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272013000300008. Acesso em: 2 ago 2016.
- Walsh EK, Hansen CR, Sahm LJ, Kearney PM, Doherty E, Bradley CP. Economic impact of medication error: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(5):481-97.
- Whittemore R, Chao A, Jang M, Minges KE, Park C. Methods for knowledge synthesis: an overview. *Heart Lung* [Internet]. 2014;43(5):453-61. Disponível em: [http://www.heartandlung.org/article/S0147-9563\(14\)00189-7/fulltext](http://www.heartandlung.org/article/S0147-9563(14)00189-7/fulltext). Acesso em: 28 jul 2016.
- Xunta de Galicia. Decreto 221/2012 por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados en los centros dependientes del Servicio Gallego de Salud y en las fundaciones públicas sanitarias. *Diario Oficial de Galicia* [Internet]. 2012;(222):43675. Disponível em: https://www.xunta.gal/dog/Publicados/2012/20121121/AnuncioC3K1-091112-0002_es.html. Acesso em: 8 ago 2016.
- Xunta de Galicia. Real Decreto 160/2010, del 23 de septiembre de 2010, por el que se establecen las tarifas de los servicios sanitarios prestados em los centros dependientes del Servizo Galego de Saúde y em las fundaciones públicas sanitarias. *Diario Oficial de Galicia* [Internet]. 2010;(188):16534. Disponível em: http://www.xunta.gal/dog/Publicados/2010/20100929/Anuncio2E44A_es.html. Acesso em: 8 ago 2016.
- Yamamoto MS, Peterlini MAS, Bohomol E. Notificação espontânea de erros de medicação em hospital universitário pediátrico. *Acta Paul Enferm* [Internet]. 2011;24(6):766-71. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-21002011000600006. Acesso em: 2 ago 2016.

New treatment approaches for relapsing/refractory Hodgkin's lymphoma: An overview of the Brazilian scenario

Novas abordagens de tratamento para o linfoma de Hodgkin recidivante/refratário: uma revisão

Guilherme Fleury Perini¹, Valeria Buccheri², Talita Bueno da Silveira³, Adriana Marques Damasco Penna⁴, Juliano Julio Cerci⁵, Carlos Eduardo Bacchi⁶, Luciana Fanti⁷, Tânia Barreto⁸

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p190-197

Keywords:

Hodgkin's lymphoma, unmet medical needs, treatments

Palavras-chave:

linfoma de Hodgkin, necessidades médicas não atendidas, tratamentos

ABSTRACT

Hodgkin's lymphoma (HL) is a B-cell malignancy with a classical bimodal distribution with incidence peaking in the third and sixth decades of life. The purpose of this review is to describe the current unmet medical need for relapsing/refractory HL and the main data of emerging treatments, including brentuximab vedotin, the immune checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab, as well as other compounds in development. Available guidelines for relapsing/refractory HL are discussed.

RESUMO

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia de células B com distribuição bimodal clássica com pico de incidência na terceira e sexta décadas de vida. O objetivo desta revisão é descrever as atuais necessidades médicas não atendidas dos pacientes com LH recidivante/refratário e os dados principais dos tratamentos emergentes, incluindo brentuximabe vedotina, os inibidores do ponto de verificação imunológico, nivolumabe e pembrolizumabe, bem como outros compostos em desenvolvimento. Além disso, discutem-se as diretrizes disponíveis para LH recidivante/refratário.

Received on: 08/05/2018. Approved for publication on: 10/07/2018

1. Hospital Albert Einstein, São Paulo, SP, Brazil.
2. Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (Icesp), São Paulo, SP, Brazil.
3. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.
4. Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brazil.
5. Quanta, Curitiba, PR, Brazil.
6. Laboratório Bacchi, Botucatu, SP, Brazil.
7. Evidências – Kantar Health, São Paulo, SP, Brazil.
8. Takeda Pharma Brazil, São Paulo, SP, Brazil.

Funding: This study was supported by Takeda Pharmaceutical, São Paulo, Brazil.

Reprint requests and correspondence should be addressed to: Tânia Barreto. Rua Estilo Barroco, 721, São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04709-011. Telephone: (+55 11) 5188-4508. E-mail: tania.barreto@takeda.com

Declaration of interest: Tânia Barreto is currently a Takeda employee. Luciana Fanti is currently an Evidências-Kantar Health consultant. Carlos Bacchi is the medical director of Laboratório de Patologia Bacchi. Guilherme Perini has a first-degree relative in Merck and a financial relationship with Takeda and Janssen. Valeria Buccheri presents lectures for Takeda. The other authors declared no conflicts of interest.

Acknowledgments: The authors are grateful to Eloisa S. Moreira, from Evidências - Kantar Health, for collaboration in the development of the review.

Authors' contributions: Guilherme Fleury Perini, Adriana Damasco Penna, Talita Bueno da Silveira, Ricardo De Sa Bigni, Valeria Buccheri, Juliano Cerci, Carlos Bacchi, Flavia Fernandes Pimenta, Luciana Fanti and Tania Barreto have participated in the literature review and manuscript development.

Hodgkin's lymphoma: Do we still have remaining unmet medical needs?

Hodgkin's lymphoma (HL) is a B-cell malignancy separated into two major subtypes: Nodular Lymphocyte Predominant (NLP) and Classical Hodgkin Lymphoma. (Kuppers *et al.* 2012) NLP is characterized by the presence of lymphocyte-predominant cells (known as popcorn cells), whereas CHL – which accounts for 95% of the cases – shows the presence of characteristic neoplastic cells, known as Reed-Sternberg cells and Hodgkin cells, respectively. (Kuppers *et al.* 2012) In both diseases, the neoplastic cells are scattered in a background of non-neoplastic cells that differ in each subtype. HL affects mainly the lymph nodes, but extra-lymphatic organs such as bone marrow, liver and lungs can also be involved. (Kuppers *et al.* 2012)

While the cause of HL remains unknown, familial history, viral infections and immune suppression are known to increase the risk of the disease. A classical bimodal distribution is observed, with a first peak of incidence in the third decade of life and a second peak after the age of 50. The US National Cancer Institute estimates 8,260 new cases of HL in 2017, representing 0.5% of all new cancer cases. The last prevalence data estimated 204,065 people living with the disease in the US during the year of 2014 (National Cancer Institute 2017). In Brazil, there are few epidemiologic data; the National Institute of Cancer (Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA) 2018) estimated 2,530 new cases in 2018, affecting 1,480 men and 1,050 women.

HL has been a field for extensive research and clinical improvements over the last several years and is currently considered to be a cancer with a high probability of control and cure. In fact, the National Cancer Institute shows that the percentage of HL patients surviving 5 years, between 2007 and 2013, was 86.4%—including patients with advanced disease at presentation (National Cancer Institute 2017)—and shows that currently more than 80% of all newly diagnosed HL patients aged 60 years or less are likely to be cured following front-line therapy consisting of multi-agent chemotherapy and radiotherapy. (Ansell Stephen 2012, Borchmann *et al.* 2012)

However, despite a high likelihood of success with front-line treatment, approximately 5% to 10% of cases of HL may be refractory to the initial chemotherapy or radiation therapy and approximately 10% to 30% may experience relapse after a complete initial response to treatment. (Horning 2000, Diehl *et al.* 2001) Both groups represent a challenging population to treat, with less well-defined prognostic models and poor therapeutic results. (Collins *et al.* 2014) Primary resistance is generally considered to be of poor prognosis; many patients do not undergo autologous stem cell transplantation (ASCT) due to rapidly progressive disease, poor performance status or other comorbidities, and until recently, virtually no patient

(0–8%) survived more than 8 years using conventional chemotherapy alone. (Longo *et al.* 1992, Bonfante *et al.* 1997, Josting *et al.* 2000) Relapsed disease is also associated with worse prognosis in the long term, especially if relapse occurs early following response to first-line therapy. A large retrospective analysis performed by the German Hodgkin Study Group (GHSg) identified that failure to attain a temporary remission on first-line treatment in addition to the low-performance status at the time of progression and age above 50 years predicted poor 5-year freedom from second failure (FF2F). (Josting *et al.* 2000) Other studies also showed that relapsing within 12 months of first-line therapy leads to worse prognosis (Brice *et al.* 1997, Wheeler *et al.* 1997, Sureda *et al.* 2001) compared to an 80% chance of a second remission for patients with a late relapse. (Longo *et al.* 1992)

In general, the treatment of R/R HL starts with salvage chemotherapy, followed by HDT and ASCT. Nevertheless, long-term results are still suboptimal even with this approach: approximately 50% of HL patients relapse after ASCT (Sureda *et al.* 2005, Majhail *et al.* 2006) and their prognosis is generally poor, with a median survival of 25 months (Moskowitz *et al.* 2009), with only a minority or no patients being cured. (Arai *et al.* 2013, Martinez *et al.* 2013). To manage this unmet medical need, new therapeutic approaches have been implemented in recent years, with the development of brentuximab vedotin and checkpoint inhibitors. Most of these innovative therapies have recently been approved for HL treatment and have been implemented in international guidelines.

Guidelines for Treatment of Relapsing/Refractory Hodgkin Lymphoma

The 2017 edition of the NCCN guidelines (National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2017) recommends that patients with primary refractory or relapsed disease should start second-line systemic therapy, which includes several cytotoxic multidrug regimens; patients should be then re-staged and referred to HDT and ASCT if responding; treatment with brentuximab vedotin for one year as a consolidation therapy after ASCT should be considered, especially for patients with Deauville 4 prior to ASCT. PD-1 blocking antibodies should be used after BV. The European recommendations were last updated in 2014 (Eichenauer *et al.* 2014); they also recommended HDT and ASCT for patients with R/R disease, and even tandem ASCT for high-risk patients. BV was recommended in patients failing ASCT or at least two lines of previous therapy if they are not candidates to ASCT.

Although international guidelines provide orientation on disease management, there are no current national treatment guidelines in Brazil for the treatment of Hodgkin's lymphoma.

Therefore, we reviewed the clinical information of these innovative therapies for the management of R/R HL.

Brentuximab Vedotin

Brentuximab vedotin (BV) is an antibody-drug conjugate (ADC) comprising an anti-CD30 antibody conjugated by a protease cleavable linker to the potent antimicrotubule agent, monomethyl auristatin E (MMAE). It selectively binds to the CD30 receptor, a member of the tumor necrosis factor (TNF) superfamily, expressed by malignant RS cells. After binding to the cell surface, the ADC-CD30 complex initiates internalization and trafficking to the lysosomal compartment, releasing MMAE via proteolytic cleavage. Binding of MMAE to tubulin disrupts the microtubule network, induces cell cycle arrest, and results in apoptotic death of the CD30-expressing tumor cell. This is a targeted mechanism of action, as the normal CD30 expression is restricted to a relatively small proportion of activated B cells, T cells, and eosinophils. (Younes *et al.* 2012)

Brentuximab vedotin was originally granted accelerated approval by the Food and Drug Administration (FDA) in August 2011, by the European Medicines Agency (Moskowitz *et al.*) in 2012, and by the Brazilian Health Authority (ANVISA) in 2015. Brentuximab vedotin is approved in Brazil for HL patients that are relapsing or refractory after ASCT or at least two prior therapies, when ASCT or polychemotherapy is not an option, and as a consolidation therapy for patients at high risk of relapse or progression after ASCT. It is also approved for the treatment of adult patients with relapsed or refractory systemic anaplastic large cell lymphoma, both in Brazil and in the US. The main trials that investigated BV in HL are described below.

Pivotal phase II study in relapsing/refractory Hodgkin lymphoma

Younes and colleagues conducted the pivotal phase II, single-arm study that established the efficacy and safety of BV in patients with relapsed or refractory HL after ASCT. In the study, a total of 102 patients with histologically documented HL, measurable disease ≥ 1.5 cm by computed tomography (CT), PET (positron emission tomography)-positive disease and performance status of 0 or 1 were included. Overall, the study population comprised of patients with poor prognosis: 71% had a primary refractory disease and 42% had a disease that was refractory to the most recent prior therapy. The median number of previous chemotherapy regimens excluding ASCT was 3.5 and the median time to relapse after ASCT was only 6.7 months, with most patients (71%) having relapsed within a year of ASCT. All 102 patients were treated with at least one infusion of brentuximab vedotin 1.8 mg/kg every 3 weeks; in the absence of disease progression or prohibitive toxicity, patients received a maximum of 16 cycles. The overall response rate (ORR – primary endpoint) was 75%, with complete remission (Armand *et al.*) in 34% of patients. The median time to the

objective and to complete response were 5.7 and 12 weeks, respectively. The median duration of response was 6.7 months among all responders, while it was 20.5 months for those who achieved a CR. Responses occurred in different subgroups, including relapsed and primary refractory disease. The median progression-free survival (PFS) for all patients was 5.6 months and for patients who achieved a CR was 21.7 months. Median overall survival (OS) was 22.4 months, with an estimated 1-year survival rate of 89%. These responses seen with BV were superior to responses observed with other single agents. In addition, PFS was longer than the PFS observed with the previous systemic therapies (for patients who received systemic therapy following ASCT). Most adverse events (AEs) associated with BV were grade 1 or 2 and manageable through standard supportive care. They included peripheral sensory neuropathy, nausea, fatigue, neutropenia, and diarrhea. Neuropathy was the most clinically meaningful AE although it was largely reversible and considered to be a class effect of antimicrotubule agents. (Younes *et al.* 2012)

Follow-up data

At 5 years, patients from the pivotal phase II study of BV for R/R HL received a median of nine cycles of BV with an ORR of 72% and the CR rate of 33%. The median OS and PFS were 40.5 and 9.3 months, respectively, and the estimated 5-year OS and PFS rates were 41% and 22%. Interestingly, patients who had achieved a complete response with brentuximab (N = 34) had estimated 5-year OS and PFS rates of 64% and 52%, respectively, without achieving the median OS and PFS. This final analysis showed that 13 patients (38% of all CR patients) were still on follow-up and remission at study closure; 9 of them in sustained CR without receiving any further anticancer therapy (4 received allogeneic stem cell transplant [allo-SCT]). These patients in long-term remission represent 9% of the enrolled study population and provide a new perspective on the belief that allo-SCT was the only option for long-term disease control. The most common treatment-related AEs were peripheral sensory neuropathy, nausea, fatigue, neutropenia, and diarrhea. Grade 3 or higher AEs occurred in ≥ 5 percent of patients and included neutropenia, peripheral sensory neuropathy, thrombocytopenia, and anemia. Of the patients who experienced treatment-emergent peripheral neuropathy, 88% achieved either resolution (73%) or improvement (14%) in symptoms. (Chen *et al.* 2016)

The encouraging experience with BV in the setting of relapse or refractory disease led to its investigation in the consolidation of remission and prevention of relapse in high-risk patients following ASCT.

Brentuximab vedotin as consolidation following ASCT

Patients with HL who relapse after ASCT have a poor outcome with very few effective therapeutic options. A study in

this population showed a median time to progression after the next therapy of only 3.8 months and a median survival after the ASCT of 26 months. (Kewalramani *et al.* 2003) Patients who underwent a reduced-intensity allogeneic transplant had a treatment-related mortality at 1 year of 20% and a 2-year OS of 50%. (Robinson *et al.* 2002) In fact, no completed randomized trials of maintenance or consolidation therapy after ASCT had been reported and no treatment was approved in this setting, and the standard of care for these patients was observation and best supportive care until disease progression. The unmet need of this population coupled with the success of BV in the relapsed and refractory HL setting raised the prospect of its use in prolonging remission and preventing relapse in high-risk patients following ASCT.

The randomized, placebo-controlled Aethera trial (Moskowitz *et al.* 2015) investigated the use of BV after ASCT in 329 patients with a high risk of relapse following ASCT. Risk factors for relapse following ASCT were based on data from multiple series of ASCT patients and validated prognostic models and were defined as one of the following: primary refractory HL (failure to achieve complete remission), early relapsed disease (remission lasting less than 1 year) or the presence of extranodal disease at the start of salvage therapy. However, patients included had to have had at least stable disease after salvage. A standard regimen of BV was started 30–45 days after ASCT. CT scans were used to assess disease progression according to an independent review and the Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.

BV appeared to be well-tolerated in this setting, with nearly 50% of patients completing 16 cycles of therapy and a toxicity profile that was consistent with previous studies. Peripheral neuropathy was the most common AE, with resolution or improvement in most patients. Consolidation treatment with BV provided a statistically and clinically significant improvement in PFS versus placebo. After a median follow-up of 30 months, PFS was significantly improved in the BV group, with a 43% reduction in the risk of progression (HR: 0.57; 95% CI 0.40-0.81; $p=0.0013$). Median PFS with brentuximab vedotin was 42.9 months versus 24.1 months in the placebo group, with estimated 2-year rates of PFS of 63% and 51%, respectively. PFS was consistent across all subgroups. Overall, there was high concordance (87%) between central and investigator assessments with more progression events being recorded by the investigators (for 13% of the patients in the placebo group and 4% of the patients in the BV group). The authors recorded only four PFS events after the 24-month assessment period, encompassing 108 patient-years of follow-up.

There was no difference in OS between treatment groups in the interim analysis, probably due to the high crossover rate of patients in the placebo group. Although more follow-up data is needed to evaluate long-term survival, the authors

consider that many patients who were progression-free at 24 months might be cured, since relapse or progression after ASCT usually happens early (71% within 1 year and 90% within 2 years of ASCT). (Majhail *et al.* 2006, Arai *et al.* 2013) Lastly, a post-hoc analysis conducted by the authors showed that the PFS and OS benefits with BV increased with an increase in the numbers of risk factors for relapse after ASCT; however, further analysis of risk factors is needed to define better the population that is most likely to benefit from consolidation therapy with BV after ASCT.

At 3 years, in the Aethera trial follow-up, it was observed that the PFS rate was 61% (95% CI 53–68) for the BV arm and 43% (95% CI 36–51) for the placebo group. The PFS was similar to the one observed in the 2-year follow up, with a HR of 0.58 (95% CI 0.41–0.82). (Sweetenham 2016) Also, another study showed that BV presents a stronger impact in HL patients with more than 2 risk factors. (C. Moskowitz 2016)

Retreatment with Brentuximab Vedotin

Retreatment with BV in patients with HL ($n=20$) who had achieved CR or PR during initial BV therapy and subsequently relapsed was associated with a high overall objective response rate, with the same rate of CR and PR (both 30%) and 20% of patients experiencing stable disease as a best response. The median time between the last dose of BV given during the initial study and the first dose of retreatment was 11.4 months (range 4–45 months). No patients with HL were retreated with BV more than once (permitted if required). At this time point, the median OS had not yet been reached. (Bartlett *et al.* 2014)

Checkpoint Inhibitors

Over the past several years, a greater understanding of the regulatory pathways of the immune system and the mechanisms that allow tumor escape, including tumor augmentation of ligands to the T cell-programmed cell death 1 (PD-1) receptor known as PD-L1 and PD-L2 have led to the development of new immunotherapeutic options to treat solid tumors. This approach is especially interesting to treat hematologic malignancies based on the efficacy of immunologic approaches such as allogeneic transplantation, immunomodulatory drugs and adoptive cellular therapies (Tai *et al.* 2005, Maus *et al.* 2014) and the expression of PD-L1 and PD-L2. (Bryan and Gordon 2015) Specifically in HL, other factors provide further support to immunologic treatment such as the high expression of the immunoregulatory glycan-binding protein and galectin-1 (resulting in a type 2 T-helper cell and T-regulatory cell skewed tumor micro-environment), immunoregulatory gene alterations such as amplification at the 9p24.1 locus (resulting in increased JAK-STAT signaling and high expression of PD-L1 and PD-L2 on the tumor cell

surface) (Green *et al.* 2010) and the presence of latent Epstein–Barr virus infection in around 40% of HL cases, which is also thought to contribute to high expression of PD-L1 and PD-L2. (Paydas *et al.* 2015) Therefore, tumor-immune evasion through PD-1 augmentation appears to play a major role in the oncogenesis of HL and has consequently led to considerable interest in immune checkpoint inhibition using anti-PD-1 and anti-PD-L1 immunotherapy. Increasing data have been presented in the last few years about the use of checkpoint inhibitors, mainly on the anti-PD1 monoclonal antibodies nivolumab and pembrolizumab in the treatment of R/R HL.

Nivolumab

Nivolumab is a fully human monoclonal IgG4 antibody directed against PD-1. It has been approved by the FDA for HL adult patients who relapsed or progressed after hematologic stem cell transplantation (HSCT) and BV, or after at least 3 lines of systemic therapy, including HSCT. It has also been approved by the EMA for patients with relapsed or refractory HL after ASCT and BV. Nivolumab was approved by ANVISA in October 2017 for the treatment of patients with relapsing or refractory HL after ASCT followed by therapy with brentuximab vedotin.

Phase II: Nivolumab after failure of ASCT and brentuximab vedotin

The phase II CheckMate 205 study was a multi-cohort study evaluating nivolumab in HL; data from the cohort of patients with prior failure of both ASCT and subsequent BV has been published (Timmerman *et al.* 2016). Patients were included regardless of their PD-L1 status and received nivolumab 3mg/kg every 2 weeks. They were required to have received previous BV but were not required to be refractory to it. The median number of previous therapies was four. The median time between the most recent BV treatment and the first dose of nivolumab was 0.7 years, and the median time between HDT / ASCT and the first dose of nivolumab was 3.4 years.

At the time of analysis, 64% of patients remained on treatment and the median number of nivolumab doses received was 17. The primary outcome was ORR assessed by a central, independent review group. At a median follow-up of 8.9 months, 66.3% of the 80 patients achieved an objective response, which included CR in seven (9%) patients and PR in 46 (58%) patients. Overall, responses were quick, with a median time to first objective response of 2.1 months, and profound, with tumor reductions of at least 50% from baseline in all but one patient. The median duration of objective response was 7.8 months. Similar to what has been seen in solid tumors, there were some atypical response patterns to PD-1 blockade, including the appearance of new lesions followed by negative PET scan and responses after initial progression. Of

note, response to nivolumab was reported in more than two-thirds of patients who had not responded to the most recent BV treatment before trial enrolment. At 6 months, the PFS rate was 76.9% and OS rate was 98.7%. At 12 months, median PFS was 10.0 months (95% CI 8.41–not reached). Some patients discontinued treatment with nivolumab and were referred to stem cell transplant (5 allo-SCT and one ASCT); one of them was in CR by the time of referral, 2 were in PR and one in stable disease. All patients who had transplantation after nivolumab treatment were alive at the time of analysis; however, there is a risk of complication in patients receiving allo-SCT, and they should be monitored for complications such as hyperacute graft-versus host-disease (GVHD), grade 3–4 acute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, hepatic veno-occlusive disease, and other immune-mediated adverse reactions as four of five patients died from complications of allo-SCT in the phase 1 study. Overall, the most common drug-related AES ($\geq 15\%$ of patients) included fatigue (25%), infusion-related reaction (20%), and rash (16%), and the most common drug-related grade 3 or 4 AEs were neutropenia (5%) and increased lipase concentrations (5%). AEs of special interest, which are possibly inflammatory in nature and due to the enhancement of the immunologic activity following PD1 blockade were skin abnormalities (41%); gastrointestinal abnormalities (26%); hypersensitivity or infusion-related reaction (21%); and endocrine (18%), hepatic (10%), renal (5%), and pulmonary (1%) events. Pneumonitis was reported in two (3%) patients (one grade 2 and one grade 3) between the first dose and 35 days after the last dose; both cases were judged to be drug-related and both resolved with corticosteroid treatment. Most select AEs of special interest reported were of grades 1 or 2, and most were considered by the investigators to be drug-related.

Follow-up data

Follow-up data from CheckMate 205 has recently been presented. (Timmerman *et al.* 2016) For the cohort of patients who failed ASCT and BV, 43 patients (54%) remained on therapy after a median follow-up of 15.4 months. The ORR was 68%, with a CR rate of 8% and a PR rate of 60%. The median duration of response was prolonged to 13.1 months (95% CI, 8.7 months—not reached; range, 0.0–14.2 months) and the median duration of CR was not reached. Median PFS was 14.8 months; 12-month PFS was 54.6% and 12-month overall survival (OS) was 94.9%, with median OS not reached. The most common reasons for discontinuation were disease progression (24%), allogeneic SCT (9%) and AEs (6%). The most common drug-related AEs were fatigue (28%), infusion reaction (20%), arthralgia (15%), and rash (15%). Twenty-nine percent of patients had Grade 3–4 drug-related AEs; the most common were increased lipase (8%), neutropenia (5%), and increased aspartate aminotransferase (4%).

Pembrolizumab

Pembrolizumab is a humanized immunoglobulin G-1 kappa monoclonal antibody targeting the PD-1 receptor, which has also demonstrated a significant effect in HL. The FDA approved it for the treatment of adult and pediatric patients with refractory disease or who have relapsed after 3 or more prior lines of therapy. EMA has approved the drug for adult patients with R/R HL who have failed autologous ASCT and BV, or who are transplant-ineligible and have failed BV. Until the approval of this article for publication, pembrolizumab had not been approved for treatment of HL in Brazil.

Phase II: Pembrolizumab in different cohorts of relapsed/refractory patients

Keynote 087 was a single-arm phase II study which investigated pembrolizumab at the fixed dose of 200 mg every 3 weeks in 210 heavily pretreated patients with R/R HL. Patients were grouped in cohorts based on disease progression: if they had progressed after ASCT and subsequent BV (cohort 1), after salvage chemotherapy and BV (ineligible to ASCT—cohort 2) or after ASCT but without BV (cohort 3). The primary end points were ORR by central review and safety. The population included 35% of patients with primary refractory disease and 14% whose disease was chemo-refractory to all prior regimens; 61% had undergone prior ASCT and 83% had received prior BV at some point, including 41.7% of patients in cohort 3, who had received BV treatment before ASCT. Across all cohorts, 90% of the patients had some level of decrease in the tumor burden. Most responses were reported at the first assessment and ORR was 69%, with a CR rate of 22.4%. An analysis by cohort was prespecified; although the patients had received different prior treatments, their response rates were similar (from 64% for cohort 2 to 73.9% for cohort 1), as well as the rates of CR (20% to 25%). The median duration of response was not reached in any of the cohorts by the time of the analysis. At 6 months, the OS rate was 99.5% (median OS not reached) and the PFS rate was 72.4%. Due to the short follow-up, more accurate estimations of OS and PFS, as well as durability of response, are needed.

The safety profile was largely consistent with previous studies, with the most common treatment-related AEs being 11%, hypothyroidism 10.5%, diarrhea 6.7%, fatigue 6.7%, headache 6.2%, rash 6.2% and nausea 5.7%. Importantly, 14 patients in this study went on to receive a stem cell transplant, including 10 patients undergoing allogeneic SCT; one of these patients died due to graft-versus-host disease. Similar to nivolumab, it is recommended to monitor patients for complications of allo-SCT after treatment with pembrolizumab, including hepatic veno-occlusive disease, grade 3–4 acute GVHD, including hyperacute GVHD, steroid-requiring febrile syndrome, and other immune-mediated adverse reactions. (Chen *et al.* 2017).

Conclusion

HL is currently considered a cancer with a high probability of cure with front-line therapy based on multiagent chemotherapy and radiotherapy. However, up to 30% of patients will be refractory to frontline therapy or present with disease relapse following initial response to therapy. Salvage chemotherapy followed by high dose therapy and ASCT is the standard of care for this population, but outcomes are inferior to front-line therapy, with approximately half of the patients relapsing after ASCT. New therapies for R/R HL such as brentuximab vedotin and checkpoint inhibitors provide new therapeutic options for patients, with good tolerability, high response rates and promising survival results, even after failure of ASCT. For patients with a high risk of relapse following ASCT, the positive data of brentuximab vedotin in the consolidation setting also provides a new standard of care in the management of the disease.

Acknowledgments

The authors are grateful to Eloisa S. Moreira, from Evidencias - Kantar Health, for collaboration in the development of the review.

References

- Ansell Stephen, M. (2012). "Hodgkin lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk-stratification, and management." *American Journal of Hematology* 87(12): 1096–1103.
- Arai, S., M. Fanale, S. DeVos, A. Engert, T. Illidge, P. Borchmann, A. Younes, F. Morschhauser, A. McMillan and S. J. Horning (2013). "Defining a Hodgkin lymphoma population for novel therapeutics after relapse from autologous hematopoietic cell transplant." *Leuk Lymphoma* 54(11): 2531–2533.
- Armand, P., M. A. Shipp, V. Ribrag, J.-M. Michot, P. L. Zinzani, J. Kuruvilla, Y. Zhu, A. D. Ricart, A. Balakumaran and C. H. Moskowitz (2016). "Pembrolizumab in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma after Brentuximab Vedotin Failure: Long-term Efficacy from the Phase 1b Keynote-013 Study." *Blood* 128(22): 1108.
- Bartlett, N. L., R. Chen, M. A. Fanale, P. Brice, A. Gopal, S. E. Smith, R. Advani, J. V. Matous, R. Ramchandren, J. D. Rosenblatt, D. Huebner, P. Levine, L. Grove and A. Forero-Torres (2014). "Retreatment with brentuximab vedotin in patients with CD30-positive hematologic malignancies." *J Hematol Oncol* 7: 24.
- Bonfante, V., A. Santoro, S. Viviani, L. Devizzi, M. Balzarotti, F. Soncini, M. Zanini, P. Valagussa and G. Bonadonna (1997). "Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD." *J Clin Oncol* 15(2): 528–534.
- Borchmann, P., D. A. Eichenauer and A. Engert (2012). "State of the art in the treatment of Hodgkin lymphoma." *Nat Rev Clin Oncol* 9(8): 450–459.
- Brice, P., R. Bouabdallah, P. Moreau, M. Divine, M. Andre, M. Aoudjane, J. Fleury, B. Anglaret, A. Baruchel, L. Sensebe and P. Colombat (1997). "Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: Analysis of 280 patients from the French registry. Societe Francaise de Greffe de Moelle." *Bone Marrow Transplant* 20(1): 21–26.

- Bryan, L. J. and L. I. Gordon (2015). "Blocking tumor escape in hematologic malignancies: The anti-PD-1 strategy." *Blood Rev* 29(1): 25–32.
- C. Moskowitz, J. S., A. Chen, E. Ayala, T. Masszi, J. Holowiecki, P. Stiff, A. Carella, S. Viviani, V. Bachanova, A. Sureda, D. Huebner, S.-Y. Lee, N. Hunder, L. Thomas, M. Uttarwar, J. Walewski (2016). Brentuximab Vedotin After Autologous Stem Cell Transplant Yields the Strongest Benefit in Hodgkin Lymphoma Patients With ≥ 2 Risk Factors: Results of a Multivariate Analysis International Symposium on Hodgkin Lymphoma. Colonia: abstract 44.
- Chen, R., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. Huebner, A. Fong and A. Younes (2016). "Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma." *Blood* 128(12): 1562–1566.
- Chen, R., P. L. Zinzani, M. A. Fanale, P. Armand, N. A. Johnson, P. Brice, J. Radford, V. Ribrag, D. Molin, T. P. Vassilakopoulos, A. Tomita, B. von Tresckow, M. A. Shipp, Y. Zhang, A. D. Ricart, A. Balakumaran and C. H. Moskowitz (2017). "Phase II Study of the Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma." *J Clin Oncol* 35(19): 2125–2132.
- Collins, G. P., A. N. Parker, C. Pocock, I. Kayani, A. Sureda, T. Illidge, K. Ardeschna, D. C. Linch and K. S. Peggs (2014). "Guideline on the management of primary resistant and relapsed classical Hodgkin lymphoma." *Br J Haematol* 164(1): 39–52.
- Diehl, V., P. Mauch and N. Harris (2001). Hodgkin's disease. Principles and Practice of Oncology. H. S. In De Vita VT, Rosenberg SA. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 6th ed: 2339–2386.
- Eichenauer, D. A., A. Engert, M. Andre, M. Federico, T. Illidge, M. Hutchings and M. Ladetto (2014). "Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Ann Oncol* 25 Suppl 3: iii70–75.
- Green, M. R., S. Monti, S. J. Rodig, P. Juszczynski, T. Currie, E. O'Donnell, B. Chapuy, K. Takeyama, D. Neuberg, T. R. Golub, J. L. Kutok and M. A. Shipp (2010). "Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma." *Blood* 116(17): 3268–3277.
- Horning, S. (2000). Hodgkin's disease. Textbook of Medical Oncology. London: Martin Dunitz Publishers: 461–474.
- Instituto Nacional do Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA). (2018). Retrieved Jun 2018, 2018, from http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/linfoma_hodgkin.
- Josting, A., U. Rueffer, J. Franklin, M. Sieber, V. Diehl and A. Engert (2000). "Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: A report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group." *Blood* 96(4): 1280–1286.
- Kewalramani, T., S. D. Nimer, A. D. Zelenetz, S. Malhotra, J. Qin, J. Yahalom and C. H. Moskowitz (2003). "Progressive disease following autologous transplantation in patients with chemosensitive relapsed or primary refractory Hodgkin's disease or aggressive non-Hodgkin's lymphoma." *Bone Marrow Transplant* 32(7): 673–679.
- Kuppers, R., A. Engert and M. L. Hansmann (2012). "Hodgkin lymphoma." *J Clin Invest* 122(10): 3439–3447.
- Longo, D. L., P. L. Duffey, R. C. Young, S. M. Hubbard, D. C. Ihde, E. Glatstein, J. C. Phares, E. S. Jaffe, W. J. Urbani and V. T. DeVita, Jr. (1992). "Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: The low probability for cure." *J Clin Oncol* 10(2): 210–218.
- Majhail, N. S., D. J. Weisdorf, T. E. Defor, J. S. Miller, P. B. McGlave, A. Slungaard, M. Arora, N. K. Ramsay, P. J. Orchard, M. L. MacMillan and L. J. Burns (2006). "Long-term results of autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma." *Biol Blood Marrow Transplant* 12(10): 1065–1072.
- Martinez, C., C. Canals, B. Sarina, E. P. Alessandrino, D. Karakasis, A. Pulsoni, S. Sica, M. Trnny, J. A. Snowden, E. Kanfer, N. Milpied, A. Bosi, S. Guidi, C. A. de Souza, R. Willemze, R. Arranz, L. Jebavy, A. Hellmann, D. Sibon, R. Oneto, J. J. Luan, P. Dreger, L. Castagna and A. Sureda (2013). "Identification of prognostic factors predicting outcome in Hodgkin's lymphoma patients relapsing after autologous stem cell transplantation." *Ann Oncol* 24(9): 2430–2434.
- Maus, M. V., S. A. Grupp, D. L. Porter and C. H. June (2014). "Antibody-modified T cells: CARs take the front seat for hematologic malignancies." *Blood* 123(17): 2625–2635.
- Moskowitz, A. J., M. A. Perales, T. Kewalramani, J. Yahalom, H. Castro-Malaspina, Z. Zhang, J. Vanak, A. D. Zelenetz and C. H. Moskowitz (2009). "Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma." *Br J Haematol* 146(2): 158–163.
- Moskowitz, C. H., A. Nademane, T. Masszi, E. Agura, J. Holowiecki, M. H. Abidi, A. I. Chen, P. Stiff, A. M. Gianni, A. Carella, D. Osmanov, V. Bachanova, J. Sweetenham, A. Sureda, D. Huebner, E. L. Sievers, A. Chi, E. K. Larsen, N. N. Hunder and J. Walewski (2015). "Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial." *Lancet* 385(9980): 1853–1862.
- National Cancer Institute. (2017). "Cancer Stat Facts: Hodgkin Lymphoma." Retrieved Jun 2017, 2017, from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/hodg.html>.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). (2017). "Clinical Practice Guidelines in Oncology", Jun 2017, from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- Paydas, S., E. Bağır, G. Seydaoglu, V. Ercolak and M. Ergin (2015). "Programmed death-1 (PD-1), programmed death-ligand 1 (PD-L1), and EBV-encoded RNA (EBER) expression in Hodgkin lymphoma." *Annals of hematology* 94(9): 1545–1552.
- Robinson, S. P., A. H. Goldstone, S. Mackinnon, A. Carella, N. Russell, C. R. de Elvira, G. Taghipour and N. Schmitz (2002). "Chemo-resistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: An analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation." *Blood* 100(13): 4310–4316.
- Sureda, A., R. Arranz, A. Iriondo, E. Carreras, J. J. Lahuerta, J. Garcia-Conde, I. Jarque, M. D. Caballero, C. Ferrá, A. Lopez, J. Garcia-Larana, R. Cabrera, D. Carrera, M. D. Ruiz-Romero, A. Leon, J. Rifon, J. Diaz-Mediavilla, R. Mataix, M. Morey, J. M. Moraleda, A. Altes, A. Lopez-Guillermo, J. de la Serna, J. M. Fernandez-Ranada, J. Sierra and E. Conde (2001). "Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: Results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Espanol de Linfomas/Transplante Autologo de Medula Osea Spanish Cooperative Group." *J Clin Oncol* 19(5): 1395–1404.
- Sureda, A., M. Constans, A. Iriondo, R. Arranz, M. D. Caballero, M. J. Vidal, J. Petit, A. Lopez, J. J. Lahuerta, E. Carreras, J. Garcia-Conde, J. Garcia-Larana, R. Cabrera, I. Jarque, D. Carrera, J. C. Garcia-Ruiz, M. J. Pascual, J. Rifon, J. M. Moraleda, K. Perez-Equiza, C. Albo, J. Diaz-Mediavilla, A. Torres, P. Torres, J. Besalduch, J. Marin, M. V. Mateos, J. M. Fernandez-Ranada, J. Sierra and E. Conde (2005). "Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse." *Ann Oncol* 16(4): 625–633.
- Sweetenham, J. W. E. A. (2016). "Updated Efficacy and Safety Data from the AETHERA Trial of Consolidation with Brentuximab Vedotin after Autologous Stem Cell Transplant (ASCT) in Hodgkin Lymphoma Patients at High Risk of Relapse." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* Volume 22 (Issue 3): S36–S37.

- Tai, Y. T., X. Li, X. Tong, D. Santos, T. Otsuki, L. Catley, O. Tournilhac, K. Podar, T. Hideshima, R. Schlossman, P. Richardson, N. C. Munshi, M. Luqman and K. C. Anderson (2005). "Human anti-CD40 antagonist antibody triggers significant antitumor activity against human multiple myeloma." *Cancer Res* 65(13): 5898–5906.
- Timmerman, J. M., A. Engert, A. Younes, A. Santoro, P. Armand, M. A. Fanale, G. P. Collins, V. Ratanatharathorn, J. Kuruvilla, J. B. Cohen, K. J. Savage, M. Trneny, J. P. De Boer, M. A. Shipp, S. J. Rodig, K. Kato, A. Sumbul and S. Ansell (2016). "Checkmate 205 Update with Minimum 12-Month Follow up: A Phase 2 Study of Nivolumab in Patients with Relapsed/Refractory Classical Hodgkin Lymphoma." *Blood* 128(22): 1110.
- Wheeler, C., C. Eickhoff, A. Elias, J. Ibrahim, L. Ayash, M. McCauley, P. Mauch, G. Schwartz, J. P. Eder, R. Mazanet, J. Ferrara, I. J. Rimm, E. Guinan, B. Bierer, G. Gilliland, W. H. Churchill, K. Ault, S. Parsons, K. Antman, L. Schnipper, I. Tepler, L. Gaynes, E. Frei, M. Kadin and J. Antin (1997). "High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: A prognostic model for treatment outcomes." *Biology of blood and marrow transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 3(2): 98–106.
- Younes, A., A. K. Gopal, S. E. Smith, S. M. Ansell, J. D. Rosenblatt, K. J. Savage, R. Ramchandren, N. L. Bartlett, B. D. Cheson, S. de Vos, A. Forero-Torres, C. H. Moskowitz, J. M. Connors, A. Engert, E. K. Larsen, D. A. Kennedy, E. L. Sievers and R. Chen (2012). "Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma." *J Clin Oncol* 30(18): 2183–2189.

O modelo de remuneração definindo a forma de cuidar: por que premiar a ineficiência no cuidado ao idoso?

The remuneration model defining care: why is inefficiency in elderly care rewarded?

Martha Regina de Oliveira¹, Renato Peixoto Veras², Hésio Albuquerque Cordeiro³

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p198-202

Palavras-chave:

remuneração, assistência à saúde, eficiência organizacional

Keywords:

remuneration, health care delivery, organizational efficiency

RESUMO

O modelo hegemônico de remuneração dos serviços de saúde em muitos países, tanto em sistemas públicos quanto naqueles orientados ao mercado de planos privados de saúde, ainda é o de *fee-for-service*. Este se caracteriza, essencialmente, pelo estímulo à competição por usuários e remuneração por quantidade de serviços produzidos (volume). Não basta mudar o modelo de remuneração sem alterar o modelo assistencial e vice-versa, pois os dois são interdependentes. O importante na escolha de um modelo diferenciado de remuneração é que seja adequado ao tipo de assistência executada e ao objetivo que se deseja atingir. Ao longo de anos de aplicação de determinado modelo assistencial associado a um modelo de remuneração, todo um sistema de saúde fica moldado e programado para um fim. Essa é a principal discussão a ser feita atualmente. Alguns dos problemas do sistema de saúde brasileiro, em especial o suplementar, e que afetam primordialmente o idoso são consequência do modelo adotado há décadas. Para dar conta dessa nova e urgente demanda da sociedade, modelos alternativos de remuneração devem ser implementados para romper o círculo vicioso de sucessão de consultas fragmentadas e descontextualizadas da realidade social e de saúde da pessoa idosa, além da produção de procedimentos desconectados do desfecho esperado.

ABSTRACT

The hegemonic remuneration model in health services in many countries, both in public and private systems is still fee-for-service. This is characterized, essentially, by the stimulus to the competition for doing procedures and remuneration by quantity of services produced (volume). It is not enough to change the remuneration model without changing the care model, as both are interdependent. What is important in choosing a differentiated remuneration model is if it is appropriate to the type of assistance performed and the objective to be achieved. Throughout years of applying a particular care model associated to a compensation model, a whole health system is shaped and programmed to deliver this result. This is the main discussion to be made nowadays. Some of the problems that we have in our health system, especially the supplementary one, and that primarily affect the elderly, are a consequence of the model adopted decades ago. In order to deal with this new and urgent demand from society, alternative remuneration models must be implemented to break with the vicious circle of succession of fragmented health care of the elderly, as well as the production of procedures disconnected from the expected outcome.

Recebido em: 16/04/2018. Aprovado para publicação em: 30/07/2018.

1. Médica, doutoranda em Envelhecimento, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Professor-Associado do Instituto de Medicina Social, Diretor da Universidade Aberta da Terceira Idade, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UnATI/UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

3. Professor visitante do Instituto de Medicina Social e pesquisador da Universidade Aberta da Terceira Idade, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UnATI/UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi realizado: Universidade Aberta da Terceira Idade, Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UnATI/UERJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Fontes de financiamento: o estudo não recebeu fontes externas de financiamento.

Conflito de interesses: este artigo é parte integrante de tese de doutorado.

Autora correspondente: Martha Regina de Oliveira. Rua São Francisco Xavier, 524 – 10º andar - Bloco F – Maracanã – Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP 20550-110. Telefones: (21) 2334-0053/2334-0131. E-mail: martha@scaff.med.br

Introdução

Há mais de uma década, em um Relatório que se tornou referência mundial intitulado *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*, o Instituto de Medicina dos Estados Unidos declarou a necessidade de alinhamento da remuneração dos serviços de atenção à saúde a mecanismos de indução e medidas de mensuração da qualidade (Institute of Medicine, 2001). O modelo hegemônico de remuneração dos serviços de saúde em muitos países, tanto em sistemas públicos de saúde quanto naqueles orientados ao mercado de planos privados de saúde, ainda é o de *fee-for-service* (FFS). Este se caracteriza essencialmente pelo estímulo à competição por usuários e remuneração por quantidade (volume) de serviços produzidos (ANS, 2016).

Não basta mudar o modelo de remuneração sem modificar também o modelo assistencial e vice-versa. Os dois são interdependentes, caminham juntos e um reforça e é reforçado pelo outro ao longo dos anos. Além disso, qualquer modelo de remuneração que se adote precisa ter a modelagem baseada num modelo ganha-ganha, segundo o qual todos precisam ser beneficiados: pacientes, profissionais de saúde, prestadores de saúde e operadoras de planos de saúde.

O prolongado processo de transição epidemiológica no Brasil – quase simultâneo ao processo de transição demográfica – coloca para o país um dos seus maiores enfrentamentos futuros em termos de política pública, qual seja, responder às necessidades de atenção à saúde impostas pelas doenças crônicas não transmissíveis, tendo como pano de fundo a atual estrutura de serviços e a mesma dinâmica do modelo assistencial vigente, que em grande parte permanece fragmentária e desarticulada. Em resumo, caso não haja uma mudança radical na atual conformação do modelo de atenção e na prestação dos serviços de saúde, as doenças crônicas não transmissíveis – aliadas ao processo de envelhecimento populacional em curso – poderão obstruir o desenvolvimento econômico das nações, por impactar diretamente a capacidade produtiva, laboral e social das pessoas. Até 2050, o país terá aumento da participação de idosos na população da ordem de três vezes em relação ao cenário atual.

Quando se comparam as projeções de crescimento da população idosa com 80 anos e mais nos principais países da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico (OCDE) – organização internacional composta de 37 países – e no Brasil, percebe-se que nas próximas décadas o país envelhecerá de forma bem mais acelerada do que ocorreu na maioria desses países.

Metodologia

Para a descrição dos modelos de remuneração, suas aplicações e resultados, foi realizada uma vasta revisão bibliográfica

na bases SciELO e PubMed (modelos de remuneração). Depois disso, foi realizada uma reflexão sobre o modelo brasileiro, suas consequências e a importância dos modelos de remuneração para o redesenho de um sistema de saúde.

Os modelos de remuneração

Desde as reformas da década de 1990, países como Inglaterra, França, Alemanha, Austrália e Estados Unidos têm experimentado a transição do modelo FFS único para modelos mistos de remuneração que envolvem até o pagamento por desempenho de prestadores de serviços de saúde, conhecido como *pay for performance* (P4P) (Petersen *et al.*, 2006; Benzer *et al.*, 2014; Collier, 2012; Kecmanovic & Hall, 2015; Khullar *et al.*, 2015; Lester *et al.*, 2013). No Brasil, outras formas de remuneração representam apenas 5% do que é praticado pelo mercado de saúde suplementar e algumas experiências, no sistema público, de pagamento por orçamento global e por capitação foram implementadas nos últimos anos.

A literatura sobre o tema das formas de pagamento de prestadores de serviços de saúde apresenta distintos modelos de remuneração. Vale relatar experiências referentes aos *bundled payments for care improvement*, ao *capitation*, aos pagamentos globais e às *accountable care organizations*. Destaca-se que todas as abordagens foram, em um ou outro contexto, bem-sucedidas e amplamente adotadas em diferentes países. As características de cada método fazem com que sejam aplicáveis a todos os perfis da saúde ou a um âmbito particular.

O importante na escolha de um modelo diferenciado de remuneração é que seja adequado ao perfil do tipo de assistência executado e do objetivo que se deseja atingir. Deve-se pensar nos modelos como uma régua de risco, estando de um lado o *fee-for-service*, com o “risco” todo no pagador, e no outro extremo o *capitation*, com todo o “risco” no prestador. No meio estariam as formas de compartilhamento desse risco entre pagadores e prestadores de serviço.

Ao longo de anos de aplicação de um modelo assistencial associado a um modelo de remuneração, todo um sistema de saúde fica moldado e programado para determinado fim. Essa é a principal discussão a ser feita hoje. Alguns dos problemas presentes no sistema de saúde brasileiro, em especial o suplementar, e que afetam primordialmente o idoso, por acessar mais o sistema de saúde, são consequência do modelo adotado ao longo de décadas.

Como a essência do FFS é o pagamento por produção de procedimentos individuais, uma das principais desvantagens desse modelo é o estímulo à sobreutilização de serviços intermediários, principalmente os que proporcionam margens de lucro mais elevadas e, portanto, afetam de forma negativa a qualidade da atenção à saúde. Hoje o FFS é o

modelo mais associado na literatura ao aumento desnecessário no custo da assistência médica.

Vale destacar que o FFS não desaparecerá. Mesmo nos modelos nos quais se optou por um tipo diferente de remuneração, o FFS permaneceu isoladamente em alguns casos específicos ou em associação a outros métodos. O que se discute aqui é a necessidade de um modelo misto, que reforce e incentive características do modelo assistencial almejado, com qualidade, desfecho e satisfação do paciente (Tabela 1).

Mas o que isso tem a ver com o idoso? E por que mudar?

Em tese, não há que se falar em modelos de remuneração de serviços voltados a populações específicas como a dos idosos. Autores especializados no tema postulam que os modelos de remuneração são orientados ao contexto de sua implementação, quer seja o hospital, a atenção especializada, a atenção primária, quer um conjunto de profissionais de saúde.

Tabela 1. Tipologia e características das formas de remuneração da prestação de serviços de saúde

Forma de remuneração	Sinônimas	Alocação do recurso	Foco	Tipo de informação coletada
<i>Fee-for-service</i>	Por unidade de serviço Pagamento por ato médico (conta aberta)	Ex-Post	Faturamento	Custo unitário das unidades de serviço
	Preço fixo (pacotes de procedimentos e diárias hospitalares)	Ex-Ante	Custos	Custo unitário das unidades de serviços + Protocolos clínicos/cirúrgicos
Assalariamento	Remuneração por tempo	Ex-Post	Custos	Custos de transação e administrativos
Orçamento global	Transferência orçamentária	Ex-Ante	Desempenho do prestador conforme metas contratualizadas	Custos + metas por desempenho
Grupos de diagnósticos homogêneos (<i>diagnose related groups - DRG</i>)	Remuneração por caso (<i>Case-Mix</i>)	Ex-Post	<i>Case-Mix</i>	Custo por grupos de diagnóstico ajustados por risco
<i>Prepaid/capitation</i> (pagamento por usuário)	<i>Partial Capitation*</i>	Ex-Ante	Pessoas/Risco	Custo unitário das unidades de serviços + Protocolos clínicos/cirúrgicos + Incidência dos procedimentos hospitalares
	<i>Full Capitation</i>			
<i>Bundled payments for care improvement</i>	<i>Bundled payments for care improvement (BPCI); bundled payments for acute care (inpatient only); bundled payments for episodes of care (agudos ou crônicos); condition-specific budget (medical home)</i>	Maioria Ex-Post (EUA)	Caso Episódio clínico Condição de saúde	Custo + medidas de qualidade + coordenação do cuidado
<i>Shared savings programs</i>	Remuneração por economias geradas	Ex-Post	Relaciona pagamento-compartilhamento de risco a qualidade do cuidado prestado	Custo + medidas de qualidade + coordenação do cuidado
Pagamento por performance	<i>Pay-for-Performance (P4P)</i>	Ex-Post	Desempenho-metas do prestador qualidade do cuidado	Custo + medidas de qualidade/desempenho do prestador

* A Lei define que, no pagamento por Capitação Parcial, a ACO estaria sob risco financeiro para alguns itens e serviços cobertos pelas partes A e B do Medicare, por exemplo, para todas as consultas médicas ou todos os itens e serviços cobertos pela parte B.

Fonte: adaptada de ANS – Projeto Idoso Bem Cuidado – Idosos na saúde suplementar: uma urgência para a saúde da sociedade e sustentabilidade do setor, 2016.

Algumas características, no entanto, ressaltadas quando da construção de um modelo de cuidado, podem servir de parâmetro para que se possa refletir sobre a adequação desta ou daquela forma de remuneração da atenção ao idoso. A primeira delas é a reorganização dos arranjos assistenciais para prestação do cuidado às pessoas idosas. A principal diretriz dessas mudanças nos arranjos assistenciais, que também envolvem a remuneração dos serviços, deve ter em conta que a população idosa, mesmo saudável, possui algum grau de fragilidade. Assim, é necessário identificar esse risco de fragilização precocemente para que medidas preventivas possam ser estabelecidas, mantendo esse idoso, pelo maior tempo possível, numa condição de autonomia e independência. Para tanto, instrumentos de rastreamento dessa fragilidade, que possuam caráter multidimensional e não somente clínico, devem ser adotados para a realidade brasileira. A complexidade desse modelo mais integrativo e contínuo do cuidado em saúde, típico de populações mais sujeitas a doenças crônicas, requer profundas mudanças nos modelos de pagamento dos prestadores de saúde para que possam de fato acontecer atreladas às mudanças na lógica do modelo assistencial.

Outro aspecto a ser ressaltado é a necessidade de coordenação do cuidado, no sentido do estabelecimento de mecanismos de referência e contrarreferência, para que os dispositivos que compõem a rede assistencial estejam em sintonia e facilitem o itinerário do idoso por meio de suas diferentes estruturas [atenção primária, unidades de acolhimento (retaguarda), emergências, hospitais e serviços de cuidados prolongados e cuidados paliativos]. Esse novo desenho requer a adequação das estruturas da rede e dos profissionais que a integram, capacitando-os a reconhecer essa nova lógica de cuidado e construindo um sistema de informação em saúde que estabeleça os caminhos necessários para um cuidado mais integrativo.

Para dar conta dessa nova e urgente demanda da sociedade, modelos alternativos de remuneração devem ser implementados para romper o círculo vicioso de sucessão de consultas fragmentadas e descontextualizadas da realidade social e de saúde da pessoa idosa, além da produção de procedimentos desconectados do desfecho esperado, o que, para o idoso, pode trazer consequências ainda mais importantes do que para um jovem, ou seja, um novo paradigma no modelo assistencial.

Para entender a importância de um modelo de remuneração no reforço das estratégias de um modelo assistencial, será pontuada, a seguir, de que maneira a utilização do FFS de forma isolada durante décadas no Brasil trouxe consequências. Registra-se, ainda, onde é possível atuar para mudar ambos os modelos (assistencial e de remuneração), de modo a atingir os melhores resultados no sistema.

Na formação de profissionais da saúde

O modelo de remuneração vigente privilegia, como já relatado, a possibilidade de produção de procedimentos e o volume de produção. Assim sendo, ao longo dos anos, as especialidades que realizam procedimentos para além da consulta foram sendo “privilegiadas” em termos de remuneração. Hoje existe uma importante distorção na formação tanto de profissionais que têm especialidades com essas características quanto dos que não as têm. O melhor exemplo disso é a relação candidato/vaga de especializações e residências como Oftalmologia, Dermatologia e Cirurgias *versus* Clínica Médica, Geriatria ou Pediatria.

No equipamento em saúde disponível: paliativo e transição versus unidade de terapia intensiva (UTI)

Da mesma forma que a formação dos profissionais de saúde, a estrutura de equipamentos no sistema de saúde também foi desenhada através do tempo pelo que é ou não mais bem remunerado. Assim, encontram-se com facilidade aberturas de leitos de UTI, que representam tecnologia em saúde e que ao longo do tempo foram privilegiadas no modelo, enquanto praticamente há disponibilidade de leitos de cuidado paliativo, que são aqueles com muito menos tecnologia agregada e historicamente “desvalorizados” pelo atual sistema.

Ora, quanto maior o envelhecimento da população, maior a necessidade desse tipo de leito. Contudo, como incentivar sua existência se o modelo de remuneração pende totalmente para mais tecnologia?

A opção pela “boa morte”

Totalmente atrelada à discussão anterior, como é possível discutir o conceito de boa morte, principalmente na saúde suplementar brasileira, se não há instrumentos para isso? Teria hoje um paciente a possibilidade de ter uma morte diferente da morte invasiva e repleta de procedimentos? Isso tem influência direta da disponibilidade de serviços, mas também de conceitos culturais também moldados e influenciados durante anos pelo modelo de remuneração e assistencial vigentes.

A cultura dos pacientes sendo moldada pela lógica do sistema (consumo, imediatismo e utilização de tecnologia).

A mesma lógica que permeou a organização do sistema de saúde e seus profissionais também foi construindo a cultura da sociedade sobre o que seria um bom tratamento ou um bom sistema de saúde. Assim, a sociedade em geral também passou a valorizar consumo e tecnologia, pois foi isso que o próprio sistema de saúde lhe ensinou a desejar e a conhecer como valor nos seus cuidados. Também é necessário promover debates sobre educação em saúde, assim como valorizar o que é importante dentro do sistema.

Especialistas e hipermedicação

Como uma das consequências da desorganização do sistema, da falta de integração de informações e da busca por especialistas de forma desordenada, a hipermedicação é um dos maiores problemas no cuidado ao idoso.

Excesso de exames e procedimentos e o não “caminhar” no tratamento

Como consequência dos modelos atuais (assistencial e de remuneração), ocorre a sobreutilização de procedimentos. Além da própria sobreutilização, esse processo muitas vezes atrasa o caminhar do paciente em seu plano terapêutico, uma vez que repete várias vezes a mesma etapa, dificultando o acesso à próxima.

Urgência e emergência versus cuidados primários e prolongados

Da mesma forma como em outros pontos aqui destacados – a cultura do imediatismo e da produção de procedimentos –, a porta aberta da emergência faz mais sentido no atual sistema de saúde do que a organização e a continuidade de cuidado da atenção primária.

Conclusão

Os modelos assistenciais e de remuneração devem caminhar juntos. Ao mudar um, é preciso atentar para o outro, para que as ações se potencializem.

Alguns pontos merecem destaque na conclusão deste texto: não importa que modelo de remuneração seja escolhido, desde que seja pensado para reforçar o resultado assistencial que se deseja obter. Também não existe uma fórmula mágica para construir um modelo de remuneração, mas modelos que usam tipos mistos (exemplo: FFS + *performance*) e são aplicados de forma gradual; observando-se seus efeitos na área assistencial, eles apresentam melhores resultados.

Outro ponto importante a destacar, como cita o *Institute for Healthcare Improvement* ao descrever a situação dos sistemas de saúde: “Todo sistema é perfeitamente desenhado para atingir os resultados que atinge” (Berwick, 2011a, 2011b). É necessário que todos os atores de um sistema de saúde realmente queiram mudar o sistema. Mais uma vez, é reforçada a importância do sistema ganha-ganha.

Não é fácil mudar um sistema de saúde, mas vários outros países já provaram ser possível. A necessidade é real e urgente.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Saúde Suplementar. Projeto Idoso Bem Cuidado: “Idosos na saúde suplementar: uma urgência para a saúde da sociedade e sustentabilidade do setor”. Rio de Janeiro: ANS, 2016.
- Benzer JK, Young GJ, Burgess Jr JF, Baker E, Mohr DC, Charns MP, et al. Sustainability of quality improvement following removal of pay-for-performance incentives. *J Gen Intern Med.* 2014;29(1):127-32.
- Berwick DM. Launching accountable care organizations - The proposed rule for the Medicare Shared Savings Program. *N Engl J Med.* 2011a;364(16): e32.
- Berwick DM. Making good on ACOs' promise - The final rule for the Medicare shared savings program. *N Engl J Med.* 2011b;365(19):1753-6.
- Collier R. Professionalism: how payment models affect physician behaviour. *Can Med Assoc J.* 2012;184(12):E645-E646.
- Institute of Medicine. Committee on Quality of Health Care in America. Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century. Washington, DC: National Academy Press, 2001.
- Kecmanovic M, Hall JP. The use of financial incentives in Australian general practice. *Med J Aust.* 2015;202(9):488-91.
- Khullar D, Chokshi DA, Kocher R, Reddy A, Basu K, Conway PH, et al. Behavioral economics and physician compensation – Promise and challenges. *N Engl J Med.* 2015;372(24):2281-3.
- Lester H, Matharu T, Mohammed MA, Lester D, Foskett-Tharby R. Implementation of pay for performance in primary care: a qualitative study 8 years after introduction. *Br J Gen Pract.* 2013;63(611):e408-e415.
- Petersen LA, LeChauncy DW, Urech T, Daw C, Sookanan S. Does pay-for-performance improve the quality of health care? *Ann Intern Med.* 2006; 145(4):265-72.

Influência da estrutura de governança no desenvolvimento das competências organizacionais: estudo nos serviços de saúde

Influence of governance structure on organizational competency development: health services study

Djair Picchiai¹, Roseli Soligo²

DOI: 10.21115/JBES.v10.n2.p203-212

Palavras-chave:

custos de transação, estruturas de governança, competências organizacionais, serviços de saúde

Keywords:

transaction costs, governance structures, organizational skills, health services

RESUMO

O objetivo deste artigo foi identificar a influência da estrutura de governança no desenvolvimento das competências organizacionais, na perspectiva da Economia dos Custos de Transação (ECT). Analisaram-se duas empresas de uma corporação da área da saúde atuantes em Campinas e região. O portfólio de ambas são exames de diagnóstico por imagem (ressonância magnética [RM], tomografia, ultrassom e mamografia). O presente estudo caracterizou-se como um estudo de caso exploratório (Yin, 2001). Devido a um forte crescimento da demanda de exames de RM na matriz, foi necessária a contratação de um fornecedor especializado nessa modalidade, para quem foi transferida apenas e tão somente a atividade de laudos de baixa complexidade, e assim a estrutura de governança da matriz passou a ser híbrida. Os resultados do estudo apontaram que as estruturas de governança não somente influenciaram no desenvolvimento de novas, como interagiram para o fortalecimento e a eliminação de algumas competências organizacionais vigentes.

ABSTRACT

The objective of this paper was to identify the influence of the governance structure in the development of organizational skills from the perspective of Economics of Transaction Costs (ECT). Two companies were analyzed (corporation) in the city of Campinas and region. This study was characterized as an exploratory case study (Yin, 2001). The portfolio of both tests are diagnostic imaging (MRI, CT, ultrasound and mammography). Due to strong growth of magnetic resonance imaging in the matrix demand, hiring a specialized supplier in this mode to who was transferred was only necessary and only the activity of low complexity reports, and so the matrix governance structure has become hybrid. It was focused on this transaction that the study results showed that the governance structures not only influenced the development of new, as interacted for strengthening and elimination of some existing organizational skills.

Recebido em: 04/05/2018. Aprovado para publicação em: 06/08/2018

1. Professor doutor em Administração de Empresas pela Escola de Administração de Empresas de São Paulo da Fundação Getúlio Vargas (Eaes-p-FGV) e Centro Universitário Campo Limpo Paulista (UNIFACCAMP), Campo Limpo Paulista, SP.

2. Mestranda em Administração de Empresas pela Faculdade Campo Limpo Paulista (Faccamp).

Local onde o estudo foi realizado: Escola de Administração de Empresas de São Paulo da Fundação Getúlio Vargas (Eaes-p-FGV), São Paulo, SP.

Conflitos de interesse: Não há conflitos de interesse a serem declarados.

Autor correspondente: Djair Picchiai. Eaes-p-FGV. Rua Itapeva, 474, Bela Vista, São Paulo, SP. CEP: 01332-000. E-mail: djair.picchiai@fgv.br

Introdução

Diversos são os fatores que têm levado as empresas a optarem pela terceirização. Entre eles, destacam-se: especialização do prestador de serviço, aquisição e atualização de novas tecnologias, redução de custos, ausência de recursos internos, possibilidade de melhoria dos serviços prestados e aumento de produtividade.

Com a consolidação do novo modelo de trabalho construído com base na telerradiologia (sistemas de telecomunicações usados para transferir imagens radiológicas de um local para outro), normatizado no Brasil desde janeiro de 2009, novas oportunidades empresariais foram criadas. Essa tecnologia possibilitou que muitas empresas fossem criadas para oferecer serviço de laudo a distância.

Quando a demanda de exames excedeu a capacidade de sua equipe interna, essa nova modalidade de trabalho passou a ser uma alternativa para que as clínicas de diagnóstico por imagem ajustassem os picos de alta demanda contratando empresas especializadas na execução de laudo a distância, principalmente de exames de ressonância magnética (RM). O contratante tem como garantia a constância dos serviços prestados, com grandes expectativas de redução de custos, otimização na utilização dos recursos humanos e tecnológicos e aumento da produtividade.

A mão de obra médica para essa prestação de serviço é especializada. Há alguns anos, médicos radiologistas eram uma mão de obra muito escassa no mercado, o que dificultou a contratação e a retenção desses especialistas. A pressão por ganhos maiores cresceu exponencialmente e muitas clínicas foram obrigadas a rever suas estratégias.

É recomendável que principalmente clínicas de pequeno porte atuem com inteligência visando a interesses empresariais, mantendo-se presente em novos mercados que surgirem. Não cabe contar apenas com eficiência e competitividade perenes, pois a inovação incessante pode ameaçar a sobrevivência.

Neste contexto, o presente estudo tem como primeira intenção fortalecer o conhecimento sobre as relações entre abordagens da economia das organizações e capacitações organizacionais.

Procurou-se averiguar se e como a escolha da estrutura de governança pôde influenciar no desenvolvimento das competências organizacionais, considerando as dimensões dos custos de transação. O conjunto de atividades desempenhadas na corporação pode ser representado pela Figura 1.

A análise do fenômeno se dará em torno da terceirização da atividade de execução de laudos exclusivamente de RM.

Os exames de RM serão reclassificados por nível de complexidade (C1: baixa; C2: média; C3: alta) das partes do corpo humano, conforme mostra a Tabela 1.



Fonte: elaborada pelos autores (2016).

Figura 1. Representação do fluxo de valor comum para a corporação.

Fundamentação teórica

O referencial teórico que norteou essa pesquisa foi a Economia dos Custos de Transação (ECT), que se iniciou com Ronald Coase (1937), em seu clássico artigo *"The nature of the firm"*, ressaltando a importância da estrutura institucional da produção (firma) em detrimento da teoria econômica tradicional que estuda os modos de coordenação via preço (mercado). Segundo Fiani *et al.* (2002), antes de Coase (1937), supunha-se que os custos associados às transações eram negligenciáveis de tal forma que o que realmente importava eram os custos de produção.

Coase foi precursor da Nova Economia Institucional (NEI), que aborda a firma como um conjunto de variáveis influenciadas pelo ambiente externo e expõe-na a diversos cenários econômicos e a uma diversidade de competidores.

Em suma, os esforços de teorização desempenhados por Coase abririam caminho para estudos sistemáticos sobre as formas de organização das firmas e mercados segundo a perspectiva dos custos, vinculada à problemática da coordenação das atividades econômicas e ao papel das instituições (Pondé, 1994).

Para Williamson (1993), existem custos na utilização tanto do mecanismo de preço (estrutura de mercado) quanto na condução de contratos internos (estrutura das firmas), os quais mudam conforme as características da transação e do ambiente competitivo.

A ECT enfatiza o sistema produtivo essencialmente como um tecido de arranjos contratuais, entendendo, portanto, o problema da organização econômica como um problema contratual (Williamson, 1985).

Tabela 1. Identificação dos procedimentos de RM por nível de complexidade

Nível de complexidade	Procedimentos de RM
C1	Articulações, coluna, joelho e seios da face
C2	Abdome, crânio e pescoço, tórax
C3	Cardíaca, espectrorressonância, angiorressonância

Fonte: elaborada pelos autores (2016).

Assim, em termos gerais, a ECT propõe uma interpretação sobre o funcionamento das firmas e mercados, tendo a transação como unidade básica de análise. Essa última é definida como o evento em que um bem ou serviço é transferido por meio de uma interface tecnologicamente separável, sendo passível de estudo enquanto relação contratual, uma vez que envolve interações e compromissos intertemporais entre os agentes (Williamson, 1985).

Outro referencial teórico é o de competências organizacionais apoiado nos conceitos desenvolvidos por Prahalad e Hamel (1995), Ruas *et al.* (2005) e King (2002).

Economia do custo de transação

A ECT esclarece que as empresas possuem, além de custos de produção, custos de transação, o que significa que para o sistema econômico funcionar, é importante tanto os contratos via mercado como os coordenados pela empresa.

Fiani *et al.* (2002), baseando-se em Williamson e Coase, define custos de transação como aqueles gerados para organizar o funcionamento do sistema econômico, dada a divisão do trabalho – divisão das tarefas produtivas –, seja no interior de uma mesma unidade produtiva (dentro da própria empresa), seja entre diferentes unidades produtivas (entre empresas), ou seja, os custos de transação são aqueles resultantes quando um ativo, um recurso produtivo, atravessa uma interface tecnológica.

As transações apresentam diferenças nas suas características que afetam os custos de transação, fazendo com que em determinadas transações estes sejam mais importantes do que em outras. Nos casos em que os custos são elevados, o mercado não se mostra uma opção viável para a organização dos processos de produção, levando a empresa a recorrer a novas formas de organizar os processos produtivos (Fiani *et al.*, 2002).

Os custos de transação surgem principalmente em razão das dificuldades com que as transações lidam devido a fatores comportamentais dos indivíduos: a racionalidade limitada e o oportunismo, bem como os atributos e as características das transações (especificidade de ativos, frequência e incerteza), sendo possível escolher a estrutura de governança que proporcione o menor custo de transação (Williamson, 1979).

Segundo Williamson (1991), os custos de transação podem ser entendidos em três pontos fundamentais: I) as transações e seus respectivos custos definem os diferentes modos de estrutura institucional na organização das atividades econômicas; II) a tecnologia, mesmo sendo uma importante ferramenta de organização das atividades econômicas nas empresas, não é determinante desta; III) as falhas de mercado são centrais à análise da estrutura dos custos de transação, conferindo importância às formas institucionais.

De acordo com Williamson (1985), são três as estruturas básicas de governança de transações: mercado, híbrida e hierárquica.

Atributos das transações

Williamson (1985; 1991) define os seguintes atributos para as transações: I) frequência da transação: indica a frequência com que cada tipo de transação ocorre em um dado período; II) incerteza da transação: refere-se à possibilidade de ocorrência de situações não previstas que podem afetar a transação. Podem ser situações imprevistas ligadas ao risco de não fornecimento e ao conseqüente desabastecimento, à qualidade do ativo, à majoração inesperada de preços no mercado, de custos de logística, à entrada de produtos substitutos, de exigências legais etc.; III) especificidade dos ativos: situações muito particulares sobre o produto ou serviço; a continuidade da transação a qual ele é específico depende de sua utilização.

Williamson (1985) seleciona quatro fatores que podem determinar o surgimento de ativos específicos: I) especificidades de natureza locacional relacionada à exigência de proximidade geográfica entre as partes que transacionam, sob pena de se perderem os investimentos realizados em caso de troca de demandante ou ofertante; II) especificidades de ativos dedicados relacionadas à expansão de capacidade produtiva são direcionadas e dimensionadas unicamente para atender à demanda de um conjunto de transações, implicando uma inevitável ociosidade no caso de interrupção da relação; III) especificidades de ativos físicos relacionadas à aquisição de equipamentos dedicados a ofertar ou consumir os bens ou serviços transacionados, ou seja, unidades de capital fixo especializadas e que atendem a requerimentos particulares da outra parte envolvida na relação; IV) especificidades do ativo humano relacionadas a investimentos realizados na capacitação humana por meio de cursos formais ou aprender fazendo, que fazem com que demandantes e ofertantes de determinados produtos acabem se servindo mutuamente com mais eficiência do que poderiam fazer com novos parceiros.

Neste estudo, as especificidades consideradas foram a dos ativos humanos, pois os laudos emitidos pelos médicos radiologistas pressupõem certo grau de conhecimento específico.

Para compreender a ECT, Williamson (1993) definiu pressupostos comportamentais: I) racionalidade limitada: refere-se ao grau de limitações e conhecimentos dos agentes envolvidos na transação para tomada de decisões; II) oportunismo: refere-se a ações que resultam de assimetrias de informações associadas a esforços premeditados dos agentes da transação para enganar, deturpar, disfarçar, omitir e até manipular informações de interesse da outra parte. Parte-se de

um princípio de jogo não cooperativo, pois na impossibilidade de acesso de um agente sobre a realidade do outro, possibilita que uma parte desfrute de algum benefício exclusivo.

A presença do oportunismo e da racionalidade limitada nos indivíduos leva os agentes da transação a se resguardarem por meio de instituições chamadas de contratos.

Os estudos de Williamson (1985) destacam as seguintes estruturas de governança para as transações e suas características (Tabela 2).

Dimensões e competências nas organizações

Muitas empresas têm grandes dificuldades para identificar e avaliar as competências que possuem. A gerência de nível intermediário pode desempenhar um papel importante tanto para o desenvolvimento como para a manutenção das competências organizacionais. As competências são a combinação de conhecimentos e habilidades; representam tanto a base dos conhecimentos tácitos quanto o conjunto de habilidades necessários à realização de ações produtivas. Assumem caráter estratégico à medida que dispõem dos seguintes atributos: o caráter tácito, a robustez, a fixação e o consenso de gerências (King, 2002).

Prahalad e Hamel (1995) definem competências essenciais (*core competence*) como “um conjunto de habilidades e tecnologias que permitem a uma empresa oferecer um determinado benefício aos clientes”. Competências essenciais são habilidades ou capacidades, não são produtos ou serviços. Para esses autores, uma competência essencial da

organização deve: I) ser visível aos olhos do cliente e não às nuances técnicas, aportar uma contribuição importante e não apenas implícita ao benefício; II) mostrar diferenciação da empresa com seus concorrentes e ser difícil de copiar ou imitar; III) possibilitar a expansão, ou seja, viabilizar o acesso a diferentes mercados.

Com base nesses conceitos de Prahalad e Hamel (1995), Ruas *et al.* (2005) procuram adaptá-los à realidade das pequenas e médias empresas e propõem os seguintes conceitos: I) competências organizacionais: são competências coletivas que se distinguem sob a forma de processos e/ou atendimento e abrigam conhecimentos tácitos e explícitos, sistemas e procedimentos de trabalho, entre outros elementos intangíveis, como princípios, valores e cultura dominantes na organização; II) competências organizacionais básicas: são as competências coletivas desmembradas em toda organização que contribuem para a sobrevivência da organização, mas não para sua diferenciação; III) competências organizacionais seletivas: são competências coletivas que geram diferenciação.

Ao realizar escolhas, a empresa aumenta as chances de definir uma boa estratégia. O planejamento deve direcionar a organização à adoção de estratégias competitivas. Segundo Fleury e Fleury (2010), são três: I) excelência operacional: caracteriza empresas que buscam competir com base no custo, procurando oferecer a seus clientes um produto médio com o melhor preço e bom atendimento; II) inovação no produto: caracteriza empresas que procuram oferecer a seus clientes produtos de ponta, inovando sempre; III) orientada a servi-

Tabela 2. Estruturas de governança e suas características

Atributos			Comportamento		Estrutura de governança
Especificidade do ativo	Incerteza	Frequência	Racionalidade limitada	Oportunismo	
Baixa	Baixa	Baixa	Sem especificidades de ativos, não há assimetria de conhecimento, o que reduz o poder de decisão das partes	Tendência de não existir pela ausência de especificidades dos ativos	Mercado
Alta	Alta	Alta	Decisão de produzir internamente; neutraliza a assimetria de informações	Relacionamentos internos; gerenciar apenas possíveis conflitos; não há espaço para o oportunismo	Hierarquia
Média-alta	Média-alta	Média	Tendência de assimetria do nível de conhecimento e poder de decisão dos agentes	A assimetria de informações e o conhecimento são precedentes de comportamentos oportunistas	Híbrida

Fonte: elaborada pelos autores (2016).

ços: caracteriza empresas voltadas a atender o que clientes específicos desejam; especializam-se em satisfazer e até antecipar as necessidades dos clientes em razão de sua proximidade com eles.

A adoção da estratégia de competitividade orientada a serviços sugere a participação dos funcionários, tanto no desenvolvimento como na implantação das estratégias, pois o cliente está presente no ato da prestação do serviço.

As empresas com orientação a serviços devem valorizar a proximidade com o cliente, atender ao que clientes específicos desejam, além de especializar-se em satisfazer e até antecipar as necessidades deles (Fleury & Fleury, 2010).

Com base nessas referências literárias é que o referido estudo visa analisar as competências desenvolvidas nas empresas estudadas segundo as escolhas das estruturas de governança nas transações de terceirização de laudos de RM.

Metodologia

Com a finalidade de investigar o fenômeno dentro do seu contexto da vida real, a pesquisa empírica aconteceu por meio de dois estudos de caso (Yin, 2001) em duas empresas especializadas do setor de serviços, segmento de saúde humana, aqui denominadas Alfa e Beta. Ambas desenvolvem diagnósticos médicos por imagem. A empresa Alfa, que é de médio porte (190 funcionários), e a Beta, de pequeno porte (30 funcionários), estão localizadas na região de Campinas. O objeto desse estudo foi a terceirização da execução dos laudos exclusivamente de RM.

A escolha dos casos estudados baseou-se em uma das recomendações propostas por Gil (2010), que é a busca de caso típico em função de informações prévias disponíveis, isto é, na etapa de pré-teste das questões da entrevista com profissionais das empresas, soube-se que estas tinham alguns dos sócios em comum, mas que estes tinham visões e interesses distintos acerca de como configurar a oferta de serviços, no que tange a produzir laudos médicos internamente ou terceirizá-los. Essa informação, aliada à disponibilidade das duas empresas envolvidas em participar do estudo, foi decisiva para a escolha intencional, o que contribuiu para o melhor entendimento do problema de pesquisa (Creswell, 2010).

A título de planejamento do processo de coleta de dados, foi elaborado um protocolo em que se pretendeu elaborar um roteiro de entrevista e pedir autorização para realizar o trabalho nas respectivas empresas, já antecipando em termos gerais as informações de interesse da pesquisa, o tempo de duração das entrevistas, além de assegurar formalmente o compromisso de sigilo sobre os dados e informações coletados.

Os dados foram coletados por meio de duas fontes: entrevistas semiestruturadas e alguns documentos franquea-

dos pelos entrevistados. As entrevistas foram realizadas com quatro profissionais, incluindo um diretor clínico (sócio da empresa), um gerente e dois médicos das duas empresas. A escolha desses perfis profissionais foi intencional, considerando que as funções atribuídas a tais cargos pressupõem a fonte principal e imediata para obter informações sobre a estrutura de governança e as competências organizacionais.

A duração das entrevistas foi de aproximadamente 1 hora cada uma, e elas foram gravadas com autorização prévia dos entrevistados e posteriormente transcritas. Dados com interpretações ambíguas ou divergentes dos dados documentais foram retomados e esclarecidos aos entrevistados.

O objetivo do levantamento de dados foi capturar a avaliação dos profissionais envolvidos tanto nas decisões administrativas (diretores e gerentes) e técnicas (médicos) quanto na execução dos serviços essenciais de laudo (responsáveis pela realização dos exames e emissão de laudos para o cliente).

Além disso, para captar as competências desenvolvidas, analisaram-se as informações coletadas em pesquisa de satisfação dos níveis de serviço realizada pela equipe de *marketing* da corporação no primeiro semestre de 2015. Essa pesquisa foi primeiramente interna com funcionários das duas empresas, na qual, de forma espontânea, foram selecionadas as competências que eles julgavam presentes nas respectivas empresas e que pudessem ser percebidas pelos clientes-pacientes, e que, portanto, as diferenciavam da concorrência. Foram, então, entrevistados quase mil clientes – clientes-pacientes – durante os 30 dias úteis de abril de 2015.

Com o mesmo objetivo e no mesmo mês, foi enviado um questionário via *e-mail* para 30 médicos – clientes médicos solicitantes – com questões pertinentes aos médicos que nos últimos seis meses de 2014 solicitaram um mínimo de 15 exames de RM/mês. Esses questionários foram coletados 15 dias após, em visita feita pelo diretor clínico.

Análises

Descrição das empresas

A Alfa é uma empresa de médio porte, com fins lucrativos e de capital fechado, com sede na cidade de Campinas, podendo ser chamada também de matriz. Criada em 1993, passou por uma grande reestruturação administrativa e, em 1997, uma nova estrutura acionária foi formada por dois novos sócios, sendo um radiologista e outro patologista. Assumiram, então, o desafio de incorporar novos métodos ao diagnóstico com o uso de imagem.

Ao final de 2015, a empresa contava com um dimensionamento de 190 funcionários (administrativos, técnicos e de apoio), dos quais 23 médicos.

A empresa adquiriu equipamentos de ultrassom e tomógrafo helicoidal, sendo essas duas modalidades de exames

responsáveis por 70% do seu faturamento no período de 1997 a 2001.

Durante 18 anos (1997-2015) nesse ramo de negócio, a matriz construiu sua imagem e foi sendo reconhecida pelos clientes, estando consciente da necessidade permanente de se renovar nos relacionamentos com o mercado. Inicialmente, o foco foi dirigido para a utilização de técnicas modernas e tecnologia de ponta e, na sequência, deu-se a capacitação da equipe.

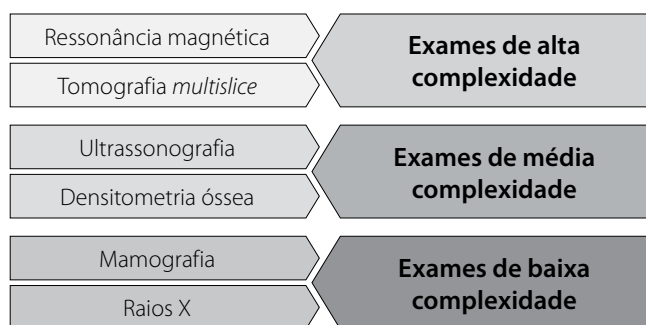
Os convênios, como um de seus maiores parceiros, direta ou indiretamente, a impulsionaram a tomar decisões em relação a estratégia de expansão das instalações e aquisição e atualização dos equipamentos, para, assim, atender à demanda efetiva dos serviços oferecidos em seu portfólio (Figura 2).

Ao final de 2002, a Alfa passa a operar o primeiro equipamento de RM, alavancando seu faturamento em valor e quantidade de exames. Por se tratar de exame de alta complexidade, o preço é muito superior ao dos demais do portfólio, passando a representar, até o final de 2004, 49% do faturamento anual total em valores.

No primeiro ano, tanto a implantação dos protocolos como a realização dos laudos para os três níveis de complexidade (C1, C2 e C3) dos exames de RM foram efetuadas por um médico especialista contratado para tal. Uma das exigências da diretoria da empresa era a exclusividade do médico na prestação de serviço, principalmente se a capacitação do profissional era para exames de complexidade C2 e C3, o que caracterizava o vínculo empregatício do médico com a empresa.

Diante da forte demanda a cada ano e impulsionado pelo aumento expressivo do faturamento, o proprietário passou a investir intensivamente em novos equipamentos de RM e, ao final de 2006, toda a produção de laudos passou a ser distribuída a uma equipe de quatro a cinco radiologistas que se desenvolveram e se capacitaram pela técnica "aprender fazendo", por meio de aprendizado supervisionado, e cada um a seu tempo também buscou aperfeiçoamento em cursos e congressos da especialidade.

Os laudos dos exames com nível de complexidade C1 foram realizados por apenas um ou dois médicos da equipe e os outros, distribuídos aos demais da equipe.



Fonte: elaborada pelos autores (2016).

Figura 2. Portfólio da empresa Alfa.

O prazo de entrega dos laudos aos respectivos pacientes ocorria no terceiro dia após a realização dos exames de baixa e média complexidades, podendo chegar até cinco dias para os de alta. A Tabela 3 demonstra a demanda média diária por nível de complexidade.

O volume de laudos disponibilizados diariamente para a equipe de radiologia crescia diariamente e a rotina dos médicos não se restringia à execução do laudo, mas a atender às contingências que envolviam pacientes, preparos de exames, orientações à equipe técnica que opera os equipamentos, mas principal e prioritariamente aos médicos solicitantes dos exames. Os equipamentos operavam no limite da capacidade disponível e a atividade de laudo era desenvolvida internamente, portanto havia integração vertical, ou seja, hierarquia.

Em 2009, operando com três equipamentos de RM, o nível de crescimento do faturamento comparativamente aos anos anteriores reduziu na quantidade e mais significativamente em valores, demonstrando uma forte volatilidade da receita devido à evolução diferente para preços e volumes. Esse cenário apontava para tendência de estabilização da demanda.

A mão de obra médica para essa especialidade no mercado era escassa e a contratação e a retenção dos profissionais eram um grande desafio, pois a pressão por ganhos melhores não cedia.

De qualquer modo, para enfrentar essa ameaça, a Alfa decidiu adquirir toda a tecnologia para implantação de telerradiologia e armazenamento de imagens, e nos três anos iniciais a empresa utilizou apenas o recurso de armazenamento.

Com o desequilíbrio cada vez maior entre mão de obra médica disponível e o volume de laudos, apesar da resistência da equipe médica, a terceirização do serviço de laudo ocorreu na Alfa no início de 2012, pelo menos para os exames de baixa complexidade (C1). Assim, a estrutura de governança passou a ser híbrida (contrato bilateral).

A indisponibilidade de especialistas no mercado para dividir a demanda de alta complexidade era uma constante, mas sobravam médicos para exames de baixa complexidade (C1).

Tabela 3. Demonstrativa da demanda média diária por nível de complexidade

Nível de complexidade	Número de médicos disponíveis	Quantidade de exames/dia	Prazo de entrega do laudo (dias)
C1	5	50	3
C2	2	25	3
C3	2	5	5
Total	5*	80	

* Equipe composta de cinco radiologistas, considerando que o médico para os níveis C2 e C3 atende a C1, mas o contrário não ocorre.

A equipe médica interna sempre resistiu à terceirização do serviço de laudo, pois tinha consciência de que estaria compartilhando e até transferindo competências desenvolvidas durante anos. A prontidão da equipe médica interna para esclarecimentos sobre achados clínicos aos colegas solicitantes sempre foi um diferencial, mas encontrava-se ameaçada agora pela terceirização, que impossibilitava o contato imediato, pois o médico assinante do laudo trabalha remotamente e o contato ocorreria em segunda instância.

As circunstâncias restringiam as alternativas e a equipe médica interna acabou optando pela terceirização dos laudos de complexidade C1, pois o risco de inconformidades seria menor. No início de 2012, assumiu os laudos C2 e C3.

Dessa forma, a estrutura de governança nessa transação que até 2011 era de integração vertical passou a ser um contrato bilateral (híbrida).

Em processo de crescimento, nenhuma empresa domina a totalidade dos conhecimentos necessários à realização do conjunto de atividades ao longo de sua cadeia produtiva. Todas elas devem, no mínimo, considerar a conveniência de especializar-se em algumas atividades e apoiar-se nas competências de outras empresas (Teixeira e Guerra, 2002).

A partir daquele ano, o diretor clínico instituiu a revisão de laudos e, semanalmente, por amostra aleatória, procedia a uma segunda leitura dos laudos da equipe médica terceirizada. Se houvesse qualquer inconformidade com o laudo padrão da Alfa, os prestadores eram advertidos e, na terceira reincidência, o médico prestador era substituído.

Paralelamente ao processo de evolução e crescimento das estruturas física e tecnológica, o proprietário decidiu como alternativa para fortalecer a marca e enfrentar essa realidade expandir o negócio com a abertura de uma nova unidade.

A Beta, também chamada de filial, foi inaugurada no início de 2012 como uma empresa de pequeno porte que ofereceria o mesmo portfólio de serviços da matriz em uma estrutura menor. Ao final de 2015, contava com 30 funcionários (técnicos, administrativos e de apoio), sendo quatro médicos, um deles radiologista.

Todos os equipamentos ociosos da matriz foram transferidos para a filial e um equipamento de RM da matriz oportunamente foi substituído por outro de última geração. Atualização da capacitação foi exigida das equipes médica e técnica, pois novos protocolos e procedimentos foram implantados, agora com mais complexidade.

No primeiro ano de funcionamento, os médicos radiologistas mais experientes da matriz revezavam-se diariamente na filial para implantar protocolos de exames de RM, causando um desfalque na Alfa, que enfrentava um forte crescimento de exames de alta e média complexidades (C2 e C3), por estar operando agora com um equipamento de ponta.

A manutenção da melhoria dos protocolos dos exames (imagens) e dos laudos sempre foi um diferencial perseguido. O padrão referenciado de laudo da corporação sempre foi desenvolvido e implementado pelo médico radiologista mais experiente com a equipe, que acumulava funções de executor de laudos e diretor clínico. Essa competência sempre ficou em desenvolvimento contínuo, pois, segundo o diretor clínico, exige persistência.

Um novo médico foi contratado para a Beta. As atividades de laudo foram, então, internalizadas, portanto ocorreu uma integração vertical, por meio de governança hierárquica. Os laudos desse médico eram submetidos à revisão conforme explicitado anteriormente.

Esse contexto mostra que aspectos internos à organização, como rotinas e competências, foram afetados pela estrutura de governança escolhida e vice-versa.

Após se constatar que a demanda da Beta não alavancou faturamento, o que de fato ocorreu foi uma transferência de demanda de Alfa. Os investimentos em soluções para telerradiologia que flexibilizariam a execução dos laudos a distância para essa unidade foram suspensos.

Estruturas de governança

A interação das características das transações (especificidades dos ativos, incerteza e frequência) com os pressupostos comportamentais (racionalidade limitada e oportunismo) pode indicar a estrutura de governança mais eficiente.

Neste estudo, as características das transações foram classificadas numa escala de níveis (baixo, médio e alto) e, posteriormente, as informações obtidas nas entrevistas com as empresas estudadas foram comparadas com o modelo de Brickely *et al.* (1997), citado por Zylbersztajn e Neves (2000) (Tabela 4), para verificar se as governanças observadas eram adequadas.

Tabela 4. Alinhamento dos contratos

		Incerteza		
		Baixa	Média	Alta
Especificidade dos ativos	Baixa	Mercado	Mercado	Mercado
	Média	Contrato	Contrato ou integração vertical	Contrato ou integração vertical
	Alta	Contrato	Contrato ou integração vertical	Integração vertical

Fontes: Brickely *et al.* (1997); Zylbersztajn e Neves (2000).

Especificidade de ativos

Para as duas empresas, o ativo específico é o humano, pois a atividade desenvolvida pelos profissionais requer conhecimento explícito e tácito, por isso a potencialidade da especificidade se define pela complexidade média ou alta do ativo (neste caso, o laudo) (Figura 1).

A especificidade dos ativos físicos e humanos encontrada para a corporação foi alta, pois o equipamento de acesso e transferência de imagens é a condição para acesso do laudo a distância e a atividade desenvolvida pelos profissionais requer conhecimento explícito, tácito e específico.

Tanto médicos como técnicos que operam os equipamentos de RM recebem treinamento no *site* para operar os equipamentos. Os médicos reconhecem o padrão dos protocolos dos exames e validam-nos, levando o tempo que for necessário e suficiente para um aprendizado satisfatório. Pode-se destacar como competência em desenvolvimento a capacitação da equipe médica reconhecida.

Os ativos dedicados têm especificidade média para Alfa e baixa para Beta, pois os recursos envolvidos têm dupla funcionalidade: acesso e transferência, como também armazenamento de imagens, então não tem exclusividade para as atividades de laudo. Assim, identifica-se como competência desenvolvida a tecnologia atualizada.

A locacional perde importância, já que a troca de dados é por transmissão. A Beta não dispõe desse recurso para acesso e arquivamento, sendo esse um dos motivos de internalização da atividade de laudo.

As informações quanto ao grau de especificidade por empresa constam na Tabela 5.

Riscos e incertezas

Por existirem muitas empresas que oferecem laudo a distância no mercado, a incerteza quanto à oferta é baixa para a corporação, o que se inverte quando o critério é qualidade, pois a corporação prioriza alta *performance*, qualidade acima da média e um laudo não só descritivo, mas conclusivo, sendo esse um dos diferenciais exigidos pelos médicos solicitantes e que define o grau máximo para Alfa, por realizar maior volume de exames de alta complexidade quando comparada a outras duas empresas. As competências em desenvolvimento apontadas são a confiança na precisão do laudo e a capacitação da equipe médica reconhecida.

Para os atributos riscos e incertezas, foram avaliadas a oferta e a qualidade do serviço prestado. Os resultados por empresa constam na Tabela 6.

Frequência

A Alfa tem frequência média-baixa e a necessidade de terceirização está relacionada à ausência de recursos internos em período de férias. A frequência é praticamente anulada

Tabela 5. Especificidades de ativos da corporação

Especificidade de ativos	Alfa	Beta
Físico	Alta	Alta
Humano	Alta	Alta
Dedicados	Média	Baixa
Locacional	Baixa	Baixa

Fonte: elaborada pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

Tabela 6. Riscos e incertezas

Riscos e incertezas	Alfa	Beta
Oferta	Baixa	Baixa
Qualidade	Alta	Média

Fonte: elaborada pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

na Beta em razão da especificidade alta de ativos, que a enquadra na estrutura de governança hierárquica. A frequência foi avaliada pelo volume de laudos enviados para a empresa contratada (Tabela 7). Os graus das três dimensões analisadas estão resumidos na Tabela 8.

O cruzamento das informações da Tabela 8 com a Tabela 4, conforme proposto pela metodologia, aponta para estruturas de governança mais adequadas nas transações de terceirização de laudos para cada empresa.

O formato de governança híbrida implicou terceirizar boa parte dos laudos, aliviando o risco de prorrogar o prazo de entrega dos laudos, um diferencial perante os concorrentes conquistado com muito esforço.

As formas de governança recomendadas na transação de terceirização dos serviços de laudo e a atualmente adotada em cada empresa analisada estão apontadas na Tabela 9.

Competências organizacionais

As competências identificadas nas pesquisas de satisfação dos níveis de serviço foram classificadas em categorias de

Tabela 7. Frequência

	Alfa	Beta
Frequência	Média	Baixa

Fonte: elaborada pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

Tabela 8. Resumo das dimensões dos custos de transação

Dimensões	Alfa	Beta
Especificidades de ativos	Alta	Alta
Riscos e Incertezas	Média	Média
Frequência	Média	Baixa

Fonte: elaborada pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

Tabela 9. Formas de governança recomendadas x observadas nas empresas

Formas de governança	Alfa	Beta
Mais adequada	Contrato (híbrida)	Contrato bilateral ou hierarquia
Observada	Contrato bilateral	Hierarquia

Fonte: elaborado pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

análise segundo as respectivas percepções: i) atendimento humanizado - foram consideradas as respostas que apontaram para limpeza do ambiente, conforto das instalações, receptividade, cordialidade nos atendimentos presencial e telefônico das atendentes; ii) tecnologia atualizada - consideraram-se as respostas quanto aos equipamentos médicos e computadores; iii) disponibilidade de conveniências - estacionamento com manobrista, entrega domiciliar dos resultados de exames, oferta de jejum e acesso; iv) agilidade na entrega dos laudos: tempo reduzido entre a data de realização e a disponibilização do resultado; v) capacitação da equipe técnica (técnicos e médicos): reconhecimento da equipe interna e externamente; vi) confiabilidade nos laudos: padronização no formato do laudo (descrição e conclusão); acesso ao médico assinante do laudo para esclarecimento de dúvidas; vii) horário de funcionamento: funcionamento aos sábados e feriados

As competências essenciais apuradas estão apontadas na Tabela 10.

A distância das instalações físicas entre Alfa e Beta é de 30 km, portanto atuam praticamente na mesma região. Dessa forma, as competências apuradas na pesquisa com os médicos solicitantes serão comuns a essas duas empresas, pois a fidelização deles ocorre com ambas. Essas competências apontadas na Tabela 11 se não essenciais, estão em desenvolvimento para tal. Estão relacionadas por ordem de importância definida pelos entrevistados.

Após apuração das competências que contribuíram para o valor percebido pelos principais clientes, as três melhores de cada perfil (de cliente) foram selecionadas como as potenciais competências a serem desenvolvidas e definidas como essenciais para as empresas: 1) atendimento humanizado; 2) agilidade na entrega dos laudos; 3) confiança na precisão do laudo; 4) capacitação da equipe médica reconhecida; 5) horário de funcionamento; 6) tecnologia atualizada.

Para verificar se tais competências atendem aos três critérios de competências essenciais, é preciso aplicar os conceitos conforme Prahalad e Hamel (1995), que são: i) aportar com uma contribuição importante ao valor percebido pelo cliente. Nesse critério, todas com diferentes intensidades representam a visão percebida pelos clientes; ii) contribuir para a expansão do negócio a médio e a longo prazo. Nesse critério, "confiança no médico solicitante" não depende do negócio, pois é um critério unilateral, ademais tem potencial

para contribuir para o crescimento; iii) contribuir para a diferenciação da empresa com seus concorrentes e ser difícil de ser copiada. Todas podem ser copiadas, umas mais rápidas, outras menos. O desafio fica na constância de propósito da empresa para que se sustentem como diferenciais.

Dessas seis competências selecionadas, duas são potenciais contribuições para o desenvolvimento da verdadeira competência essencial: "confiança na precisão dos laudos" e "capacitação da equipe médica reconhecida".

As demais competências são consideradas competências organizacionais seletivas (Ruas *et al.*, 2005), pois diferenciam a empresa dos concorrentes de acordo com os clientes, mas não atendem aos critérios totais de competência essencial. Sugere-se que a empresa continue com persistência a desenvolver essas seis principais competências organizacionais, e no caso das seletivas consideradas já desenvolvidas no ciclo de vida do negócio, que não as perca.

Para as duas competências organizacionais classificadas como essenciais, a empresa deve manter constância de propósito. No caso da competência que envolve confiança, sugerem-se a institucionalização dos protocolos de segunda leitura do laudo e a padronização de conteúdo não só descritivo (medidas e parâmetros da parte analisada), mas conclusivo (apontar e/ou sugerir a patologia relacionada com os achados nos laudos, dando sequência à investigação) também. Para a competência de capacitação, sugerem-se a ma-

Tabela 10. Competências essenciais na percepção dos clientes-pacientes

Público	Competências desenvolvidas por Alfa	%
Cliente-paciente	Atendimento humanizado	5
	Agilidade na entrega dos resultados	9
	Disponibilidade de conveniências	8
	Horário de funcionamento	6
Público	Competências desenvolvidas por Beta	%
Cliente-paciente	Atendimento humanizado	2
	Agilidade na entrega dos resultados	6
	Disponibilidade de conveniências	9
	Horário de funcionamento	8

Fonte: elaborada pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

Tabela 11. Competências essenciais na percepção dos clientes-médicos solicitantes

Público	Competências desenvolvidas
Cliente-médico solicitante	Confiança na precisão do laudo
	Capacitação da equipe médica
	Tecnologia atualizada
	Horário de funcionamento

Fonte: elaborada pelos autores conforme resultado da pesquisa (2016).

nutenção de forma cada vez mais efetiva, a participação dos médicos em congressos, jornadas, cursos específicos e apresentação de estudos de caso em grupos de estudos reconhecidos; exigência de certificações de especialista na área.

Resultados

este estudo tentou estabelecer com certo esforço as relações entre as abordagens da ECT e competências organizacionais, analisando a influência da estrutura de governança escolhida, no desenvolvimento de competências organizacionais em duas empresas do setor de saúde.

A estrutura de governança escolhida durante muitos anos pela corporação foi a hierarquia, cujo foco estava na atividade-fim da empresa. Durante o período dessa governança, muitas competências se desenvolveram, estabeleceram-se, fortaleceram-se, embora algumas possam até ter sido abandonadas.

Conclusão

Os estudos de Porter (1999) confirmam que “é difícil desempenhar todas as atividades com a mesma produtividade dos especialistas”. Tanto que a opção pela terceirização teve o reconhecimento crescente de que é difícil ser competente em tudo.

Quando a estrutura de governança da matriz passou a ser híbrida, de certa forma a empresa expôs suas necessidades, deficiências e competências ao mercado. Esse ponto foi muito explorado pelo proprietário na entrevista.

Internamente, conflitos de interesse se manifestaram, principalmente com os funcionários diretamente ligados às tarefas parcialmente terceirizadas no caso em estudo. Pode-se citar alguns: a) posturas individualistas de ambas as partes (o esforço para entrega de valor ao cliente diminui; as responsabilidades precisam ser claramente estabelecidas, se não fica “deixa que eu deixo”); b) valorização das competências individuais do funcionário quando o terceirizado não cumpre algo no contrato; c) desconstrução de competências (os laudos terceirizados contribuem para afastar o cliente médico fidelizado).

O estudo demonstrou que as estruturas de governança podem não só influenciar, mas também interagir com o desenvolvimento das competências organizacionais.

O estudo contribuiu para o entendimento do impasse pelo qual as empresas de serviço do ramo de diagnóstico vêm passando, que é a falta de disposição e interesse dos profissionais médicos em se manterem exclusivos a elas, principalmente se estas forem de pequeno e médio portes.

Radiologistas não interagem muito com o paciente, talvez sendo esse um fator contributivo e fortalecedor pelo interesse do trabalho a distância. Tal fato está na contramão da estratégia de empresas orientadas a serviços que reconhecem como uma das suas principais e importantes características estar próximas ao cliente.

Esse tem sido o maior desafio para os tomadores desse serviço que, muitas vezes pressionados pela falta de profissionais, acabam recorrendo a essa modalidade, terceirizando atividades importantes, sob o risco de terceirizar também competências que demoraram muito a ser desenvolvidas. Como administrar custos ocultos como esse? A realização de mais estudos e pesquisas contribuiria para aprofundar o conhecimento desse assunto.

Referências bibliográficas

- Coase RH. The nature of the firm. *Econômica*. 1937;4:386-405.
- Fiani R. Teoria dos custos de transação. In: Kupfer D, Hasenclever L. *Economia industrial – Fundamentos teóricos e práticos no Brasil*. Rio de Janeiro: Campus, 2002.
- Fleury A, Fleury MT. *Estratégias empresariais e formação de competências: um quebra-cabeça caleidoscópico da indústria brasileira*. São Paulo: Atlas, 2010.
- Gil AC. *Como elaborar projetos de pesquisa*. 5. ed. São Paulo: Atlas, 2010.
- King EA. Competências organizacionais e vantagem competitiva: o desafio da gerência intermediária. *RAE – Revista de Administração de Empresas*. 2002;42:36-49.
- Pondé JL. Coordenação, custos de transação e inovações institucionais. *Texto para Discussão, IE/Unicamp, Campinas*, n. 38, 1994.
- Porter ME. *Competição: estratégias competitivas essenciais*. 8. ed. Rio de Janeiro: Campus, 1999.
- Prahalad CK, Hamel G. *Competindo pelo futuro: estratégias inovadoras para obter o controle do seu setor e criar os mercados de amanhã*. Rio de Janeiro: Campus, 1995.
- Ruas RL, Antonello CS, Boff LH (orgs.). *Os novos horizontes da gestão: aprendizagem organizacional e competências*. Porto Alegre: Bookman, 2005.
- Teixeira F, Guerra O. Redes de aprendizado em sistemas complexos de produção. *ERA – Revista de Administração de Empresas*. 2002;42:93-105.
- Williamson OE. Transaction-cost economics: the governance of contractual relations. *The Journal of Law & Economics*. 1979;22(2):233-61. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1086/466942>. Acesso em: 13 ago 2018.
- Williamson OE. *The economic institutions of capitalism: firms, markets, relational contracting*. New York: The Free Press, 1985.
- Williamson OE. Comparative economic organization: the analysis of discrete structural alternatives. *Administrative Science Quarterly*. 1991;36(2):269-96.
- Williamson OE. Transaction cost economic and organization theory. *Journal of Industrial Corporate Change*. 1993;2(2):107-56.
- Yin RK. *Estudo de caso: planejamento e métodos*. Porto Alegre: Bookman, 2001.
- Zybersztajn D, Neves MF (orgs.). *Economia e gestão dos negócios agroalimentares*. São Paulo: Pioneira, 2000.

Errata

J Bras Econ Saúde. 2017;9(2):117-84.

O artigo *Indicadores para avaliação econômica da aquisição hospitalar de medicamentos* foi publicado em edição anterior com alguns erros nos valores apresentados em Resultados e na Tabela 1, ambos na página 180. A seguir reproduzimos as correções.

Onde se lê:

Resultados

Foi calculado o resultado econômico da aquisição de 51 apresentações classificadas como A e B, pois para 21 apresentações não havia valores tabelados pela CMED, por serem medicamentos específicos, tais como soluções fisiológicas, glicofisiológicas e de ringer. A economia total gerada na aquisição das 51 apresentações, considerando o consumo mensal de cada uma, foi de R\$ 2.188.120,59.

A mediana da economia total gerada calculada pelo *percentual econômico* foi de 41,6% (mínimo = -2008,6%, máximo = 99,3%, intervalo interquartil (IIQ 25-75%) = -15,2-54,9) e de 0,6 (mínimo = 0, máximo = 21,1, IIQ 25-75% = 0,5 - 1,2) calculada pela *razão econômica* (Tabela 1).

Os medicamentos anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml, ciprofloxacino injetável frasco ou bolsa 200 mg 100 ml e cefepima, clor. injetável foram os medicamentos que mais geraram economia (Tabela 1). Por outro lado, os medicamentos que mais geraram prejuízo foram manitol 20% injetável, oxacilina injetável frasco-ampola 500 mg e nalbufina, clor., injetável; ao todo, 16 medicamentos geraram prejuízo.

Leia-se:

Resultados

Foi calculado o resultado econômico da aquisição de 51 apresentações classificadas como A e B, pois para 21 apresentações não havia valores tabelados pela CMED, por serem medicamentos específicos, tais como soluções fisiológicas, glicofisiológicas e de ringer. A economia total gerada na aquisição das 51 apresentações, considerando o consumo mensal de cada uma, foi de R\$ 2.188.120,59.

A mediana da economia total gerada calculada pelo *percentual econômico* foi de 41,6% (mínimo = -2008,6%, máximo = 96,8%, intervalo interquartil (IIQ 25 - 75%) = -15,2 - 54,9) e de 0,6 (mínimo = 0, máximo = 21,1, IIQ 25 - 75% = 0,5 - 1,2) calculada pela *razão econômica* (Tabela 1).

Os medicamentos ciprofloxacino injetável frasco ou bolsa 200 mg 100 ml, cefepima, clor. injetável e meropenem injetável frasco-ampola 500 mg foram os medicamentos que mais geraram economia (Tabela 1). Por outro lado, os medicamentos que mais geraram prejuízo foram manitol 20% injetável, oxacilina injetável frasco-ampola 500 mg e nalbufina, clor., injetável; ao todo, 16 medicamentos geraram prejuízo.

Onde se lê:

Tabela 1. Apresentações farmacêuticas segundo categoria curva ABC, preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED, valor de aquisição unitário médio de todas as compras, percentual econômico e razão econômica realizada pelo Hospital Estadual de Américo Brasiliense (HEAB), no período de abril de 2015 a março de 2016. Em negrito medicamentos que apresentaram prejuízo no processo de compra

Apresentação	ABC	PMVG - CMED (R\$)	Valor unitário médio (R\$)	Economia ou prejuízo considerando consumo médio mensal (R\$)	Percentual econômico	Razão econômica
Anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml	A	1871,9	13,5	112687,1	99,3	0,01
...						
Mediana					41,6	0,58
Mínimo					-2008,6	0,01
Máximo					99,3	21,09
Intervalo interquartil (25-75%)					-15,2 - 54,9	0,45 - 1,15

ABC: Classificação ABC das apresentações; PMVG - CMED: preço máximo de venda ao governo tabelado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Leia-se:

Tabela 1. Apresentações farmacêuticas segundo categoria curva ABC, preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED, valor de aquisição unitário médio de todas as compras, percentual econômico e razão econômica realizada pelo Hospital Estadual de Américo Brasiliense (HEAB), no período de abril de 2015 a março de 2016. Em negrito medicamentos que apresentaram prejuízo no processo de compra

Apresentação	ABC	PMVG - CMED (R\$)	Valor unitário médio (R\$)	Economia ou prejuízo considerando consumo médio mensal (R\$)	Percentual econômico	Razão econômica
Anfotericina B complexo lipídico frasco-ampola 100 mg 20 ml	A	1871,9	690,0	53122,13	63,1	0,37
...						
Mediana					41,6	0,58
Mínimo					-2008,6	0,03
Máximo					96,8	21,09
Intervalo interquartil (25-75%)					-15,2 - 54,9	0,45 - 1,15

ABC: Classificação ABC das apresentações; PMVG - CMED: preço máximo de venda ao governo tabelado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

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 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

