

JBES

Jornal Brasileiro de
Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

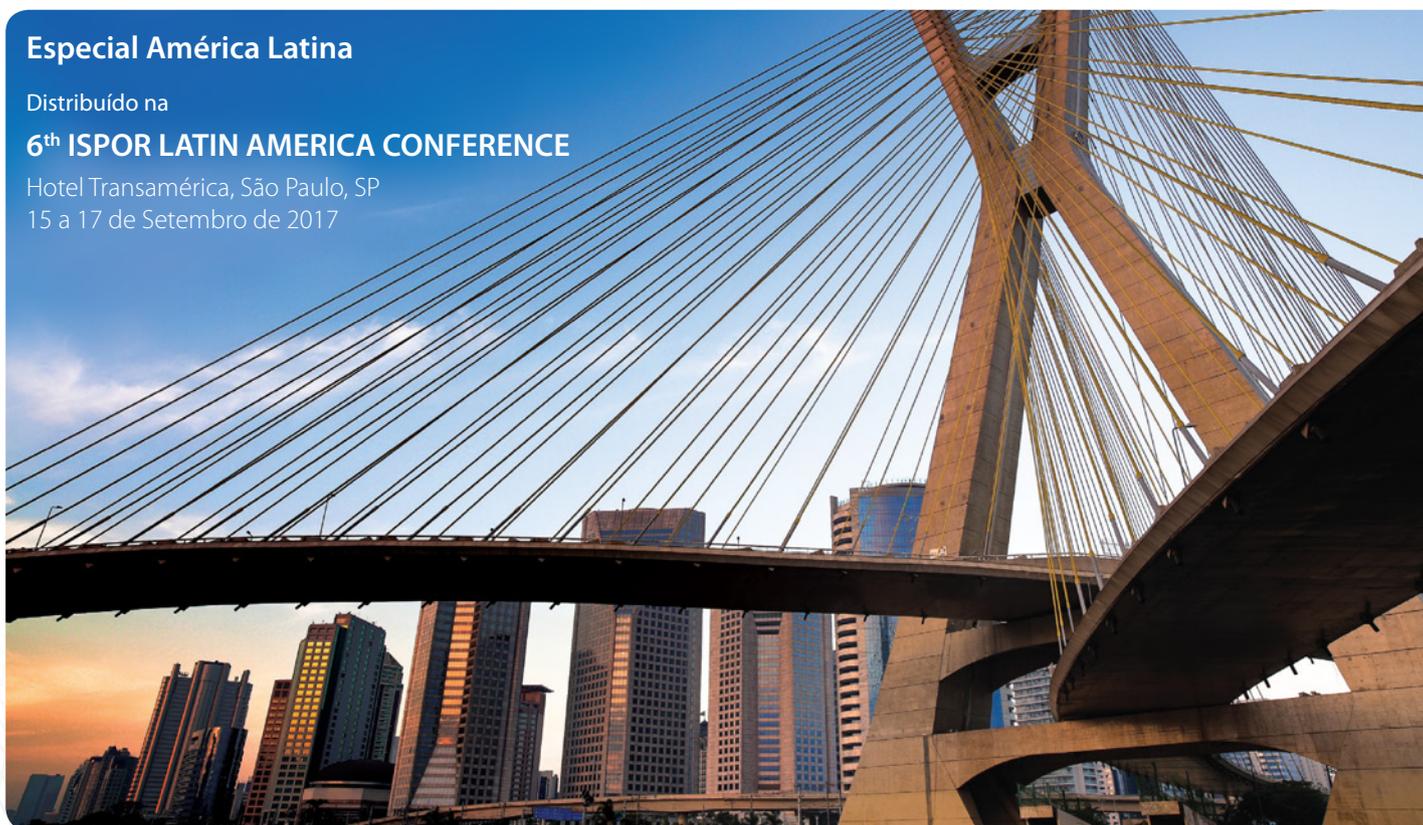
SETEMBRO 2017, VOLUME 9, SUPLEMENTO 1 | SEPTEMBER 2017, VOLUME 9, SUPPLEMENT 1

Especial América Latina

Distribuído na

6th ISPOR LATIN AMERICA CONFERENCE

Hotel Transamérica, São Paulo, SP
15 a 17 de Setembro de 2017



Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro

BID – Banco Interamericano de Desenvolvimento

Análise de custo-efetividade de obinutuzumabe associado à quimioterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfóide crônica não elegíveis ao tratamento baseado em fludarabina na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)
F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Cost variation of antipsychotics in the public health system in Brazil: the implication for health resource use

UNIFESP – Universidade Federal de São Paulo

The economic impact of providing dengue vaccination in the workplace in Brazil

Sanofi Pasteur

Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil

Sense Company

Custo-efetividade de terapias anti-PD-1 comparadas com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Bristol-Myers Squibb

Análise de custo-efetividade de pirfenidona em comparação a nintedanibe no tratamento de fibrose pulmonar idiopática na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro
F. Hoffmann-La Roche Ltd.

PROCOT – Desenvolvimento, resultados e avanços do Programa de Cooperação Técnica do Ministério da Saúde para informações técnico-econômicas em dispositivos médicos
OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde/OMS – Organização Mundial de Saúde

Gastos com saúde e ciclo econômico no Brasil: uma análise do período 1980-2015

The World Bank

O valor dos novos medicamentos: preços baseados em valor
Hospital do Câncer Mãe de Deus

A indústria de inovação em saúde e a mídia: preconceitos e desafios
Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa

Limiar de eficiência em avaliações de tecnologias em saúde
Evidências-Kantar Health

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

SETEMBRO 2017, VOLUME 9, SUPLEMENTO 1 | SEPTEMBER 2017, VOLUME 9, SUPPLEMENT 1

EDITOR (Editor)

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 (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 Polanczyk

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

Giácómo 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

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

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-coordenador do Especial América Latina: Wilson Follador

Editor Científico: Rogério Pietro Mazzantini

Produção: Maurício Domingues

Revisão: Glair Pícolo Coimbra

Impressão: Pigma Gráfica e Editora Ltda.

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

- 1 **Não jogar fora a criança com a água do banho**
Don't throw away the baby out with the bathwater
Wilson Follador

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 4 **Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro**
Health technologies prioritization: the Brazilian case
Denizar Vianna Araújo, Marcella de Souza Cruz Distrutti, Flávia Tavares Silva Elias
- 41 **Análise de custo-efetividade de obinutuzumabe associado à quimioterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfóide crônica não elegíveis ao tratamento baseado em fludarabina na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)**
Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab associated to chemotherapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia patients ineligible for fludarabine under the Brazilian Public Healthcare System (SUS)
Rodrigo Shimabukuro Ho, Camila Rufino Souza, Carolina Terumi Tsuchiya, Juliana Marques Lagrasta Biondo, Marcia Regina Dias Alves
- 49 **Cost variation of antipsychotics in the public health system in Brazil: the implication for health resource use**
A variação de custos de antipsicóticos no sistema público de saúde do Brasil: as implicações para o uso de recursos
Denise Razzouk
- 58 **The economic impact of providing dengue vaccination in the workplace in Brazil**
O impacto econômico da vacinação contra dengue no local de trabalho no Brasil
Laure Durand, Louise Grailles, Christophe Boissière, Sophie Beucher
- 71 **Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil**
Cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA in the preventive treatment of chronic migraine under the Brazilian private health care system perspective
Elcio Juliato Piovesan, Patricia Cadecaro, Camila Pepe

81 **Custo-efetividade de terapias anti-PD-1 comparadas com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro**

Cost-effectiveness of anti-PD-1 therapies compared with ipilimumab for the treatment of advanced melanoma under the Brazilian supplementary health system perspective
Straus Tanaka, Guilherme Aratangy, Guareide Carelli, Lucas Fahham, Camila Pepe, Graziela Bernardino

89 **Análise de custo-efetividade de pirfenidona em comparação a nintedanibe no tratamento de fibrose pulmonar idiopática na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro**

Cost-effectiveness analysis of pirfenidone versus nintedanib on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in the perspective of the Brazilian private healthcare system
Rodrigo Shimabukuro Ho, Camila Rufino Souza, Cintia S. Kurokawa La Scala de Oliveira, Claudio Maurício Lisondo, Marcia Regina Dias Alves

OPINIÃO | OPINION

96 **PROCOT – Desenvolvimento, resultados e avanços do Programa de Cooperação Técnica do Ministério da Saúde para informações técnico-econômicas em dispositivos médicos**

PROCOT – Development, results and advances of the Technical Cooperation Program of the Ministry of Health for technical and economic information on medical devices
Murilo Contó

103 **Gastos com saúde e ciclo econômico no Brasil: uma análise do período 1980-2015**

Healthcare expenditures and economic cycle in Brazil:
a period analysis between 1980 and 2015
Andre Medici

108 **O valor dos novos medicamentos: preços baseados em valor**

The value of new medicines value based prices
Stephen Doral Stefani, Matheus dos Santos Ferla, Juliana Luz Scheffer

111 **A indústria de inovação em saúde e a mídia: preconceitos e desafios**

The innovative industry in health and the media: prejudgements and challenges
Otávio Nunes

115 **Limiar de eficiência em avaliações de tecnologias em saúde**

Efficiency frontier in health technologies assessments
Ricardo Saad, Teresa Lemmer, Otávio Clark

Não jogar fora a criança com a água do banho

Don't throw away the baby out with the bathwater

Esta edição do JBES é dedicada à *ISPOR 6th Latin America Conference*, que mais uma vez vem trazer a sua contribuição para o desenvolvimento da Farmacoeconomia e Análise de Desfechos no nosso continente.

Em comemoração a mais essa oportunidade, esta edição traz vários artigos sobre Farmacoeconomia aplicada e também alguns artigos com importantes contribuições de líderes de opinião, que vão agregar conhecimentos importantes para todos.

Entre eles, há uma publicação feita pelo BID (Banco Interamericano de Desenvolvimento) que apresenta um excelente estudo sobre ATS na América Latina, cujo capítulo sobre o Brasil foi escrito por dois membros do Conselho Editorial do JBES, Denizar Vianna e Flávia Elias, em conjunto com Marcella Distrutti. Também merecem destaque os artigos de opinião desenvolvidos por Andre Medici (Banco Mundial), Murilo Contó (PAHO), a equipe formada por Stephen Stefani (Editor-Chefe do JBES), Matheus Ferla e Juliana Scheffer (ambos do Hospital do Câncer Mãe de Deus), e ainda a equipe formada por Otávio Clark, Teresa Lemmer e Ricardo Saad (Evidências Consultoria). Todos dão enormes contribuições para o debate sobre a economia da saúde no Brasil.

Muito se fala a respeito da certeza de que os sistemas de saúde se tornarão financeiramente inviáveis dentro de poucas décadas. Longe de mim querer contestar esse prognóstico, até mesmo porque os fatos falam por si: a inflação média na área da saúde supera com larga folga qualquer indicador econômico existente, em todo o mundo.

O que é repetido como um mantra é que as tecnologias em saúde, entre medicamentos e dispositivos & equipamentos médicos, são as grandes vilãs dessa situação. Não é difícil realizar essa afirmação quando se observa que várias tecnologias estão sendo lançadas no mercado com preços que chegam a casa das centenas de milhares de reais por paciente a cada ano de aplicação. E, infelizmente, algumas delas apresentam benefícios cuja relevância não pode justificar preços tão elevados. Os países da América Latina são bastante vulneráveis a essa situação, dada a dependência tecnoló-

gica que apresentam em relação aos países desenvolvidos e o ambiente de transição socioeconômica, que acarretam outras transições nas necessidades em saúde.

Quando se aborda a necessidade de novas tecnologias em saúde sob o aspecto médico, os avanços continuam sendo absolutamente essenciais, já que ninguém pode dizer que já alcançamos o estado da arte em relação a efetividade e segurança em qualquer condição médica que se observe pelos âmbitos da prevenção, diagnóstico, tratamento e palição. Não se pode prometer inovações disruptivas ou miraculosas em curto e médio prazos. Portanto, as inovações em saúde continuam sendo imprescindíveis, mesmo quando trazem apenas pequenos avanços a cada passo, pois, quando bem utilizadas, elas irão, progressivamente, melhorando resultados e obtendo mais eficiência médica e – espero – econômica (pensando em rendimento de processos). Talvez até possam melhorar a sustentabilidade dos sistemas de saúde, questão que, apesar de controversa, não deixa de ser uma possibilidade. No entanto, a equação continuará a ser complexa, na medida em que há uma relação entre os avanços tecnológicos em saúde, as mudanças socioeconômicas, o avanço da expectativa média de vida e outros fatores.

Por outro lado há, sem dúvida, um abismo de diferenças entre os interesses econômicos das indústrias e dos pacientes. Não raro observamos relatos de famílias que perderam todos os seus bens e se endividaram para tratar da saúde de seus entes queridos, assim como nos preocupamos (ou revoltamos) quando vemos os planos de saúde reajustarem seus prêmios em percentuais acima dos nossos aumentos salariais. As tecnologias em saúde fazem parte importante desses custos, mas não são vilãs e nem são únicas.

Em primeiro lugar há de se questionar a razão pela qual as novas tecnologias emergem em preços tão elevados. Uma das justificativas mais comuns oferecidas pelas indústrias inovadoras são os custos de P&D (Pesquisa e Desenvolvimento), que de fato têm se elevado constantemente, em função da dificuldade em descobrir inovações e, mais do que isso, inovações que façam significado para a medicina. Já foi ex-

plorada a maioria do que existia “à disposição” dos cientistas, e agora cada novidade precisa ser procurada em cavernas cada vez mais fundas, como quem procura diamantes em garimpos já esgotados. A mais recente revolução em tecnologias farmacológicas é o uso de medicamentos biológicos, cujos resultados são mais eficientes, mas os custos de desenvolvimento são 10 a 50 vezes mais dispendiosos.

Além disso, as exigências regulatórias para o lançamento comercial de uma inovação exigem evidências de eficácia e segurança que demandam estudos de altíssimo nível de dificuldade técnica e incrementam custos. Há, por exemplo, fortes reclamações sobre o fato de que os novos medicamentos biológicos contra o câncer sejam adicionados à terapêutica tradicional, e não a substitua. No entanto, não se pode fazer ensaios clínicos avaliando o medicamento biológico *versus* placebo, o que exige o processo aditivo. E não haverá substituição enquanto houver “apego” a tecnologias mais antigas; pergunto: até que ponto é necessário realizar exames de raios-X que não sejam realmente excludentes, se depois os resultados deverão ser confirmados por tomografias ou ressonâncias magnéticas?

E o acesso ao mercado é a barreira que vem mudando de maneira mais significativa, com diversos obstáculos à incorporação. Tudo isso se traduz em risco ao negócio e o mercado é implacável: onde o risco é alto, o preço o acompanha; ninguém quer receber pouco quando o risco de ter prejuízo é alto, e ninguém consegue lucrar de forma adequada (*lato sensu*) quando o preço é alto demais. No entanto, eu entendo que há uma falha na relutância das indústrias e todos os *players* em saúde em apresentar números para poder comprovar as razões de seus preços; isso só favorece a percepção de que o preço de produtos e serviços segue a única lógica do “espremer o cliente até onde for possível”, mesmo quando se está espremendo apenas o bagaço (o paciente). Se essa rota continuar, o caminho levará ao abismo: estagnação do mercado de inovações e comoditização das tecnologias existentes, com perdas para todos (incluindo o paciente, que ficará refém de tecnologias potencialmente aperfeiçoáveis).

No entanto, os maiores índices de consumo das inovações tecnológicas ocorrem nos primeiros anos após o lançamento e se verificam nos países desenvolvidos, particularmente nos Estados Unidos. Quando tais tecnologias chegam efetivamente aos países desenvolvidos, já tem um maior cabedal de informações e, por vezes, já estão com seus preços atingidos pela concorrência, embora seus preços ainda estejam elevados para o poder aquisitivo das populações latino-americanas. Alguns países, como é o caso do Brasil, ainda impõem a carga tributária, que faz aquilo que já seria caro tornar-se ainda mais caro.

Entretanto, é necessário olhar para todos os lados. Cada um dos partícipes do sistema de saúde aponta seu dedo para outro e diz “aquele é o culpado”, e muitos até admitem que também erram, mas raros são aqueles que estão dispo-

tos a fazer algum sacrifício em prol de uma causa mais ampla. Em várias regiões da América Latina, observa-se que muitos dos mesmos *players* que se queixam da inutilidade relativa das onerosas tecnologias em saúde fazem fortes investimentos em aparência ou até patrocinam clubes de futebol. Fosse isso feito sob a observação de que suas estruturas estão completas e adequadas, seria absolutamente compreensível, mas quando se constata que a maioria não tem ideia dos indicadores de morbimortalidade associados aos serviços que prestam, sobrevém a pergunta: “o que é mais caro? A tecnologia ou não saber se os seus pacientes estão sofrendo reinternações e adversidades que seriam controláveis?”. Curioso é saber de onde provém a percepção de “baixa relação custo-efetividade”, já que pouco que se sabe em termos de desfechos (clínicos, econômicos e de qualidade de vida) nos sistemas de saúde brasileiros, seja no curto prazo ou, ainda pior, no longo prazo. A Medicina Baseada em Evidências e a Farmacoeconomia são ótimas ferramentas, mas há gente as utilizando sem obedecer às melhores técnicas, a conceitos adequados e talvez nem mesmo a ditames éticos; há também muito desconhecimento a respeito da interpretação de estudos e resultados. E tudo isso é utilizado por vendedores e compradores para exigir vantagens, às vezes inaceitáveis, maximizando suas posições na “pirâmide alimentar” da cadeia da saúde.

Já que estou buscando observar todos os lados, o modelo econômico-financeiro das grandes corporações mundiais, com base no mercado acionário, desempenha um papel notório. Não cabe entrar em detalhes, mas esse modelo viabiliza a persistência dos esforços inovadores, enquanto torna as companhias reféns da percepção do valor das ações e seus dividendos. E que não se diga que isso é culpa dos grandes investidores individuais, porque boa parte do mercado acionário é pulverizado entre milhares de indivíduos, os quais dependem, muitas vezes, dos rendimentos dessas ações. Todos vivem como um hamster girando em uma rodinha que lhe fornece o alimento: se parar, morre de fome – ou talvez nem morra, mas, na incerteza, continue girando...

Profissionais de saúde também têm comportamentos curiosos: não raro, ouço algum médico cuja preço da consulta se registra em três dígitos (antes da vírgula) dizer que “os preços estão muito altos”, referindo-se a uma tecnologia médica. Não estou criticando o mérito, mas sim a incoerência. Isso também pode ser visto por gestores em geral e até mesmo por cidadãos comuns. Quantas pessoas não se queixam de preços de medicamentos – às vezes até relativamente baratos – enquanto estão trocando seus telefones celulares e automóveis por algo mais moderno?

E, conforme comentado em vários tratados sobre economia da saúde, o comportamento dos indivíduos muda de universo de acordo com a sua posição em frente ou atrás da mesa do decisor. Quando está na posição de decisor, muitos dizem: “esta tecnologia não é melhor do que eu já forneço”, e

às vezes até complementam com a frase “o risco é maior do que o que eu já tenho no meu arsenal”. Mas recorrem a essas mesmas tecnologias, com o pagamento de seus planos de saúde, quando estão na posição do paciente. Se uma tecnologia (medicamento, material ou procedimento) é menos eficiente e segura do que outra, por que aceitar (ou exigir) que ela seja usada em si mesmo ou em seus entes queridos?

Os sistemas de saúde e seus partícipes precisam de mais do que críticas aos defeitos e elogios às superficialidades. É preciso que cada um faça a sua parte e dê a sua cota de sacrifício, sem renegar ao mérito devido aos melhores resultados. Pacientes devem cuidar melhor de seus tratamentos, para não deixar toda a responsabilidade nas mãos do sistema e de suas tecnologias. Profissionais e organizações, incluindo as empresas que pagam pelos planos de saúde de seus funcionários, precisam estar mais atentos para as relações entre benefícios, riscos e custos.

Há movimentos muito salutarés em direção a novos modelos de prestação de serviços e reembolso, tais como o “pagamento por *bundles*”. Quiçá sejam exitosos, pois o tempo está se esgotando. E também merece menção a discussão sobre os limites da vida: até onde devemos postergar a sobrevivência de pessoas desenganadas? Certamente há limite para isso, mas se essa mesma pergunta fosse feita há 20 a

30 anos, será que estaríamos vivendo até os 70 a 80 anos, atualmente?

OK, estou sendo muito crítico, pois nem todas as pessoas têm os defeitos que comentei e nem eu mesmo estou livre de apresentá-los, em maior ou menor grau. Mas escrevo este texto porque é necessário fugir de respostas simples e buscar alternativas que distribuam custos e benefícios de maneira razoavelmente equilibrada. Assumir a meritocracia, mas sem exageros. Condenar o erro, mas buscar as causas para evitá-lo. Punir quem se usa das fragilidades dos processos para se locupletar à custa do sofrimento alheio. Lançar o olhar e as ações apenas sobre os preços das tecnologias terá apenas o efeito de jogar fora o bebê junto com a água do banho – ou seja, lançar fora aquilo que é o bem mais precioso, na tentativa exagerada de se livrar da sujeira.

Espero que os leitores desta edição especial do JBES possam aproveitar do seu conteúdo e que mantenham seus olhos abertos para todos os fatos, acima das interpretações – incluindo as minhas.

Wilson Follador

*PhD, MScD, PharmD – Sócio-proprietário da
TechValue Consultoria em Saúde*

Editor-coordenador da Edição Suplementar América Latina

Priorização de tecnologias em saúde: o caso brasileiro

Health technologies prioritization: the Brazilian case

Denizar Vianna Araújo, Marcella de Souza Cruz Distrutti, Flávia Tavares Silva Elias

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.4-40

Palavras-chave:

priorização, priorização do gasto, gasto em saúde, gasto público, tecnologias em saúde, avaliação de tecnologias em saúde, SUS, saúde no Brasil, judicialização, RENAME, RENASES, CONITEC.

RESUMO

Hoje em dia, os governos enfrentam brechas cada vez maiores entre as necessidades de saúde da população e os recursos disponíveis para financiar a saúde. Isso acontece por diversos motivos, incluindo a transição demográfica e epidemiológica, os avanços tecnológicos, a oferta contínua e crescente de novos tratamentos médicos, o aumento da expectativa da população em relação aos seus direitos e, em países como o Brasil – em que o direito universal à saúde é garantido constitucionalmente – a judicialização da saúde. Nesse contexto, os mecanismos de priorização explícita em saúde ganham cada vez mais força. Segundo Michael Rawlins, nenhum país do mundo possui os recursos necessários para financiar todas as tecnologias disponíveis para todos os cidadãos com os máximos padrões de qualidade (2010); por esse motivo, os países precisam definir critérios técnicos, regras e processos sistemáticos, explícitos e transparentes para apoiar os processos de decisão de cobertura. Esse conjunto de critérios, regras e processos recebe o nome de priorização de tecnologias em saúde. Esta nota técnica analisa o sistema de priorização de tecnologias em saúde no Brasil, com o objetivo de avaliar seu desempenho e identificar oportunidades de melhora nos processos de decisão de cobertura e alocação de recursos públicos em saúde. Essa análise está baseada em um marco conceitual desenvolvido pela rede de conhecimento CRITERIA: Priorização e Planos de Benefício de Saúde, do Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID), que propõe um enfoque sistêmico para a priorização em saúde.

Esta nota técnica é uma adaptação do capítulo referente ao Brasil no livro "Passo a passo da priorização em saúde: como se articulam os processos no México, no Brasil e na Colômbia", sob licença e autorização do BID – Banco Interamericano de Desenvolvimento, conforme termos e condições da Creative Commons License IGO 3.0 Attribution-NonCommercial-No Derivative Work (CC-IGO 3.0 BY-NC-ND). Os termos e condições completos da licença podem ser localizados por meio do seguinte link: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/igo/legalcode>. **Classificação JEL:** I1, I14, I18, H51

Introdução

A priorização em saúde, por meio de mecanismos explícitos, é um conceito relativamente novo que começou a ser discutido na década de 1980. Nasce da necessidade dos governos de definir quais tecnologias deveriam ser financiadas com os recursos públicos disponíveis, de modo a beneficiar o maior número possível de pessoas (Giedion, Muñoz e Ávila 2012). A priorização explícita pode ser definida como uma estratégia de apoio às decisões de cobertura de forma sistemática, técnica e transparente, envolvendo todas as partes interessadas e levando em consideração os valores da sociedade (Sourdis *et al.* 2012). O termo “explícito” se refere à existência de processos e critérios para a seleção das tecnologias que serão ofertadas à população, em contraponto ao conceito de priorização “implícita”, em que as decisões de cobertura ocorrem por meio de listas de espera, negação de serviços nos pontos de atenção ou pagamentos diretos, entre outros (Giedion, Muñoz e Ávila 2012).

Hoje em dia, diante da tendência de envelhecimento da população observada na maior parte dos países, o aumento da prevalência das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), as inovações tecnológicas na área da saúde e o aumento da expectativa dos usuários em relação aos seus direitos, as pressões financeiras sobre os sistemas de saúde são crescentes. Nesse contexto, as discussões em relação à priorização em saúde ganham cada vez mais destaque.

No Brasil a situação não é diferente. Entre 2000 e 2014, o gasto público em saúde no país passou de R\$ 34 para R\$ 215 bilhões, o equivalente a 3,9% do Produto Interno Bruto (PIB) em 2014 (2,95% em 2000)¹. O gasto público com medicamentos para o consumo² subiu de R\$ 3,8 em 2005 para R\$ 8,5 bilhões em 2013³; aumentos significativos que devem continuar crescendo nos próximos anos, devido à transição demográfica e epidemiológica, aliada ao crescimento exponencial das inovações tecnológicas⁴. O envelhecimento da população deverá contribuir com o aumento da carga de doenças, em especial as doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), com um impacto esperado no incremento dos gastos⁵. Estima-se que, em 2050, as pessoas com mais de 65

anos representem 22,71% da população, *versus* 6,5% em 2008 (Brasil 2008a). Por esses motivos, fortalecer os processos de priorização em saúde e, em consequência, do gasto público em saúde, é fundamental para garantir a eficiência, a equidade e a sustentabilidade do Sistema Único de Saúde (SUS) nos próximos anos.

A priorização em saúde começou a ser discutida no Brasil nos anos 1990, a partir de um debate mais amplo sobre ciência e tecnologia no âmbito do SUS. Em 1994, na I Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde, foi defendida a formulação de uma política pública setorial para a saúde (Brasil 1994). A realização dessa tarefa dependia da inclusão de uma área técnica dedicada ao tema no organograma do Ministério da Saúde, o que se tornou realidade em 2000, com a estruturação do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) (Andrade e Carvalho 2014). Em 2003, o DECIT instituiu o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CCTI), com a atribuição de “definir diretrizes e promover a avaliação tecnológica visando à incorporação de novos produtos e processos pelos gestores, prestadores e profissionais dos serviços no âmbito do SUS” (Brasil 2009, pág. 17). Uma das primeiras iniciativas do CCTI foi a criação do Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT/ATS) para desenvolver estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) (Brasil 2010a).

A partir desse momento, “uma série de ações passam a ser desenvolvidas pelo DECIT (...) para subsidiar o processo de incorporação e monitoramento de tecnologias em uso no SUS” (Brasil 2009, pág. 17). Em 2006, essas ações culminaram com o estabelecimento da Comissão para Incorporação de Tecnologias no Ministério da Saúde (CITEC), que, em 2011, foi substituída pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC).

A CONITEC assemelha-se ao Comitê de Avaliação de Tecnologias do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) do Reino Unido. O NICE, assim como a pioneira *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), iniciada em 1989, é uma instituição que foi criada para conduzir os processos de decisão de cobertura no Reino Unido, um modelo bem-sucedido que tem sido replicado por muitos países.

Esta nota técnica sobre a priorização em saúde analisa o sistema de priorização de tecnologias em saúde no Brasil, com o objetivo de avaliar seu desempenho e identificar oportunidades de melhora nos processos de decisão de cobertura e alocação de recursos públicos em saúde. Esta nota é uma adaptação do capítulo referente ao Brasil no livro “Passo a passo da priorização em saúde: como se articulam os processos no México, no Brasil e na Colômbia”, publicado pelo Banco Interamericano de Desenvolvimento (BID) em 2017. O livro faz parte da rede de conhecimento CRITERIA: Priorização e Planos de Benefício de Saúde, substituída pelo BID em 2011 com o objetivo de colaborar com

1 Dados do Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde (SIOPS/Ministério da Saúde).

2 Medicamentos dispensados à população, ou seja, excluindo-se medicamentos utilizados na prestação assistencial nos serviços de saúde.

3 Contas satélite de Saúde: Brasil 2005 – 2007; Brasil 2007 – 2009; e Brasil 2010 – 2013.

4 Em 2007, as DCNT foram responsáveis por mais de 70% das mortes no país (Brasil 2011a).

5 Em 2007, por exemplo, 12,7% das hospitalizações não relacionadas a gestações e 27,4% das internações de indivíduos com 60 anos ou mais foram causadas por doenças do aparelho circulatório (Brasil 2011a).

os países da América Latina e do Caribe na construção da evidência e da institucionalidade necessárias para decidir quais serviços e tecnologias devem ser financiados com recursos públicos.

A produção de conhecimento a partir das experiências de políticas públicas dos países é um eixo fundamental do trabalho desenvolvido pela rede CRITERIA. Nesse contexto, a rede propôs um marco conceitual para a análise dos sistemas de priorização dos países da região. Este referencial teórico, elaborado a partir de uma avaliação dos sistemas de priorização de distintos países, propõe que essa estratégia possua um enfoque sistêmico. Para Sourdis *et al.*, um "sistema" se refere a um conjunto de partes que interagem e formam uma unidade maior (2012). Nesse sentido, pensar a priorização como um sistema permite identificar as partes, compreender as inter-relações entre elas e observar como essa dinâmica determina o resultado final: a definição das tecnologias sanitárias que serão cobertas com recursos públicos, e sob quais condições. As partes incluem as instituições e os atores envolvidos na priorização, com suas diferentes funções, enquanto as inter-relações compreendem a forma como eles se articulam e coordenam o trabalho.

O estudo da priorização em outros países revelou que os sistemas de priorização, em geral, estão organizados em diferentes processos, como se pode observar na Tabela 1.

Para que o sistema de priorização funcione adequadamente, é importante que existam, no interior de cada processo e entre os processos, regras coerentes e bem definidas, organização e coordenação, parâmetros técnicos robustos, mecanismos inclusivos para garantir a participação dos interessados, espaços para a discussão e o consenso e transparência. Também é fundamental que todo o sistema esteja orientado ao cumprimento de um objetivo comum (Sourdis *et al.* 2012).

Objetivos e metodologia

Este estudo analisa o sistema de priorização de tecnologias em saúde do Brasil, com base no marco conceitual desenvolvido pelo BID. Essa análise inclui o mapeamento das instituições envolvidas em cada um dos processos da priorização (apresentados na Tabela 1), incluindo uma descrição de suas funções e responsabilidades; e uma avaliação dos resultados alcançados pelo sistema em cinco áreas consideradas relevantes para o bom desempenho de um sistema de priorização, de acordo com o marco conceitual do BID: coerência, eficácia e eficiência, robustez técnica, legitimidade e transparência. A avaliação também identificou oportunidades de melhora em cada uma dessas áreas e realizou recomendações aos formuladores de políticas públicas em saúde.

Tabela 1. Principais processos de um sistema de priorização em saúde

| Nome do processo | Descrição |
|--|---|
| 1. Aprovação para comercialização | Autorizar a comercialização de um produto em um país ou jurisdição determinada, com base em avaliações de segurança e qualidade, entre outras. |
| 2. Seleção para avaliação | Definir quais tecnologias serão avaliadas, com base em critérios previamente definidos (em geral, seria inviável para um país avaliar todas as tecnologias disponíveis no mercado). |
| 3. Avaliação | Avaliar sistematicamente as propriedades, os efeitos e/ou os impactos das tecnologias, a partir de critérios técnicos previamente definidos. |
| 4. Deliberação | Reunir as opiniões de todos os atores e especialistas no tema para realizar uma recomendação final, com base nestes pontos de vista e na evidência científica provida pela avaliação das tecnologias. |
| 5. Decisão | Decidir quais tecnologias serão cobertas pelo sistema de saúde, em que condições e para quem, cuidando para que as decisões estejam em sintonia com a política sanitária e não afetem a sustentabilidade do sistema. |
| 6. Apelação ou recurso | Proporcionar aos atores que não concordem com os resultados da decisão a oportunidade de se manifestarem antes da finalização do processo. |
| 7. Monitoramento e avaliação | Avaliar o cumprimento dos processos e os resultados da priorização. |
| Processos transversais | |
| 8. Gestão da informação | Definir a informação e os sistemas de informação que serão utilizados, de forma sistemática, nos processos da priorização. |
| 9. Gestão da comunicação e dos grupos de interesse | Definir os canais de comunicação, a periodicidade e os conteúdos mínimos que devem ser compartilhados com os atores envolvidos e/ou interessados no sistema de priorização. Gerenciar a participação dos distintos grupos de interesse. |

Fonte: Sourdis *et al.* 2012 e Galan-Sarmiento *et al.* 2014.

Diversas fontes de informação foram utilizadas nesse estudo, entre as quais se destacam:

- Bibliografia nacional e internacional sobre o tema da priorização em saúde;
- Leis e normas brasileiras;
- Bibliografia cinzenta de entidades e atores envolvidos nos processos da priorização em saúde no Brasil, como documentos de política pública e páginas-web institucionais; e
- Entrevistas semiestruturadas com atores-chave.

A análise documental apoiou o mapeamento das instituições envolvidas e a descrição de suas funções e responsabilidades. As entrevistas foram essenciais para a formulação da seção analítica, em conjunto com o exame dos marcos legal e institucional. No total, foram realizadas 22 entrevistas, conforme detalhado na Tabela 2⁶. Os questionários incluíram questões referentes às funções de cada instância (a partir da informação identificada na análise documental), à identificação das principais características do sistema de priorização com enfoque sistêmico, à análise dos processos adotados no Brasil, incluindo pontos positivos e limitações, e à proposição de recomendações para fortalecer os processos de priorização de tecnologias em saúde no SUS.

Estrutura

Este documento está estruturado em quatro capítulos. O Capítulo 1 descreve a organização e o funcionamento do SUS, principalmente em relação aos aspectos mais importantes para a compreensão do sistema de priorização. O Capítulo 2 descreve o marco legal e o marco institucional da priorização em saúde no Brasil, incluindo um mapeamento dos atores e das instituições envolvidas, e também incluindo funções e responsabilidades. O Capítulo 3 realiza uma análise crítica da priorização, levando em consideração as dinâmicas no interior e entre cada processo e critérios para a avaliação do desempenho do sistema, do ponto de vista sistêmico. Finalmente, o Capítulo 4 inclui recomendações e conclusões, com base na discussão ocorrida na seção anterior.

6 As entrevistas foram realizadas entre 10 de outubro e 10 de novembro de 2013. Originalmente estavam previstas 39 entrevistas, mas, por limitações de tempo, apenas 22 foram realizadas. Foram assinados “Termos de Consentimento Livre e Esclarecido” entre entrevistadores e entrevistados. Os questionários foram validados na Oficina Internacional “Diretrizes Clínicas Baseadas em Evidências: estratégias para elaboração e implementação no SUS”, promovida pelo Instituto Nacional de Cardiologia do Ministério da Saúde em 10 e 11 de outubro de 2013.

Tabela 2. Perfil dos entrevistados segundo categorias selecionadas

| Categorias | Tipo de atuação institucional | |
|--|-------------------------------|---------------------|
| | Direta* | Rede colaborativa** |
| Instituição de vínculo | | |
| Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) | 7 | |
| Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) | 2 | |
| Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) | 2 | |
| Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) | 1 | |
| Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS) | 1 | |
| Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) | 1 | |
| Secretaria Estadual de Saúde (SES) | | 4 |
| Instituições de Ensino e Pesquisa | | 4 |
| Tempo de atuação | | |
| Até 2 anos | 4 | 3 |
| De 3 a 5 anos | 4 | 1 |
| Acima de 5 anos | 4 | |
| Sem informação | 2 | 4 |
| Etapas nas quais atuam | | |
| Aprovação para comercialização | | |
| Seleção para avaliação | 6 | 4 |
| Avaliação | 10 | 7 |
| Deliberação | 9 | 1 |
| Monitoramento e avaliação | 6 | 3 |
| Gestão da informação | 4 | 2 |
| Comunicação com grupos de interesse | 4 | |

* Integrante do governo.

** Integrante da REBRATS ou da Rede Sentinela.

1. O Sistema Único de Saúde – principais conceitos para a priorização em saúde

O Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil, instituído pela Constituição Federal de 1988⁷, é público, universal e gratuito.

7 Segundo o Art. 196 da Constituição, a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante o acesso universal e igualitário às ações e serviços de saúde. As ações e serviços públicos de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada, organizada de acordo com as diretrizes de descentralização, atendimento integral e participação da sociedade (Art. 198).

Cerca de 72% da população depende essencialmente das ações e dos serviços de saúde⁸ do SUS (essas pessoas também podem utilizar o setor privado por meio de gastos privados diretos). Todas as ações e serviços de saúde são ofertados aos usuários de maneira gratuita, incluindo os medicamentos ambulatoriais e hospitalares⁹. O restante da população (27,9%) possui planos de seguro privados de saúde, em caráter suplementar¹⁰. No entanto, esse grupo também é beneficiado pelas ações e pelos serviços de saúde coletivos do SUS. Além disso, quando os planos de seguro privados de saúde não cobrem medicamentos de alto custo e procedimentos de alta complexidade, muitos desses pacientes recorrem ao SUS.

Governança e gestão

A gestão do SUS é realizada de maneira tripartite pelas três esferas de governo (federal, estadual e municipal), em linha com o princípio da descentralização e respeitando o caráter federativo do país. O Ministério da Saúde é responsável pela formulação da política sanitária nacional – incluindo o planejamento estratégico do SUS – e por acompanhar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde (o organograma da instituição está no Anexo II). As 27 Secretarias Estaduais de Saúde (SES)¹¹ são responsáveis por coordenar o processo de implantação do SUS em cada Estado, incluindo apoio técnico e financeiro aos municípios. A responsabilidade principal pela prestação de serviços é competência das 5.571 Secretarias Municipais de Saúde (SMS). A maior parte das decisões é negociada e consensuada na Comissão Intergestores Tripartite (CIT), na qual participam as três esferas de governo, ou nas Comissões Intergestores Bipartites (CIB), nas quais participam estados e municípios¹².

8 As ações e os serviços de saúde incluem atividades de promoção, prevenção, atenção e recuperação da saúde, além de atividades de vigilância, regulação de produtos e serviços, educação continuada, pesquisa, inovação e produção de insumos estratégicos, entre outras.

9 Apesar da oferta gratuita, os gastos privados diretos da população são altos, em especial com medicamentos. Entre os fatores que explicam os elevados gastos com medicamentos estão a falta de medicamentos nas unidades de saúde (quando o/a paciente os necessitam), a utilização de medicamentos que não estão na lista do SUS (RENAME) e a automedicação, entre outros (Gragnotati *et al.* 2013).

10 Dados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. O setor é regulado pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

11 Incluindo a SES do Distrito Federal.

12 CIT é uma instância de articulação e pactuação nacional conformada por 15 membros: cinco indicados pelo Ministério da Saúde, cinco pelo Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde (CONASS) e cinco pelo Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS). A representação de estados e municípios é regional, sendo um representante para cada uma das cinco regiões do país. As decisões são tomadas por consenso (Brasil 2009, pág. 81). As CIB são espaços estaduais de articulação e pactuação política

Outro princípio muito importante do SUS é a participação social, que “se concretiza por meio de Conferências de Saúde e pelos Conselhos de Saúde” (Brasil 2003, pág. 21). As Conferências de Saúde são realizadas a cada quatro anos com a participação de representantes de distintos segmentos da sociedade, “com o objetivo de avaliar a situação de saúde e propor as diretrizes para a formulação das políticas de saúde nos níveis correspondentes. Essas conferências se realizam em um processo ascendente, desde Conferências Municipais de Saúde, passando por uma Conferência Estadual de Saúde em cada Estado e culminando em uma Conferência Nacional de Saúde” (Brasil 2003, pág. 21).

Os Conselhos Nacional, Estaduais e Municipais de Saúde reúnem, em cada esfera, representantes do governo, prestadores de serviços, trabalhadores da saúde e usuários. Os Conselhos participam da discussão das políticas de saúde, aprovam os projetos que serão encaminhados ao Legislativo, acompanham a execução das ações e dos serviços de saúde e fiscalizam o uso dos recursos públicos.

Financiamento

O financiamento do SUS também é tripartite, com os recursos federais provendo de impostos e contribuições sociais e os estaduais e municipais provendo de transferências do nível central e de tributos locais. Em 2012, foram definidos percentuais mínimos de aplicação de recursos na saúde¹³, por esfera do governo: 15% dos recursos públicos municipais, 12% dos recursos públicos estaduais e, no âmbito nacional, o valor aplicado no ano orçamentário anterior ajustado pela variação nominal do PIB (Brasil 2015c). O governo federal provê cerca de 43% dos recursos, enquanto os governos estaduais e municipais proveem o restante (27% e 30%, respectivamente)¹⁴.

A alocação de recursos do Ministério da Saúde para as SES e SMS se produz por meio de seis blocos de financiamento: (i) atenção básica; (ii) atenção de média e alta complexidade, ambulatorial e hospitalar; (iii) vigilância em saúde; (iv) assistência farmacêutica; (v) gestão do SUS; e (vi) investimentos (Portaria MS/GM 204/2007). Em cada bloco, os fundos são transferidos para estados e municípios com base em diferentes fórmulas, incluindo um valor *per capita* na atenção básica e pagamentos por procedimentos na atenção espe-

que visam orientar, regulamentar e avaliar a descentralização das ações de saúde. São constituídas por representantes do governo estadual e dos secretários municipais de saúde (Conselho de Secretarias Municipais de Saúde – COSEMS). Os secretários municipais de saúde, por meio de seus espaços de representação, debatem entre si os temas estratégicos, antes de apresentar suas posições na CIB (Brasil 2009, pág. 82).

13 Por meio da regulamentação da Emenda Constitucional 29 pela Lei Complementar 141/2012 e pelo Decreto 7.827/2012.

14 Dados SIOPS.

cializada. Em estados e municípios a alocação de recursos é baseada em prioridades definidas nos planos estaduais e municipais de saúde e na Programação Geral das Ações e Serviços de Saúde (PGASS)¹⁵.

No bloco de assistência farmacêutica existem três componentes – básico¹⁶, especializado¹⁷ e estratégico. A Tabela 3 mostra a responsabilidade de cada ente federado na aquisição, no financiamento e na dispensação dos medicamentos pertencentes a cada categoria:

O gasto público em saúde no Brasil (3,6% do PIB em 2013) é semelhante ao gasto de outros países latino-americanos, como o Chile (3,4% do PIB), mas está abaixo da média dos países da OCDE (6,7%). O setor público é responsável por cerca de 46% do gasto total em saúde, enquanto o privado é responsável por 54% (Gragnotati *et al.* 2013; dados de 2009). Destes, cerca de 30% são referentes a gastos privados diretos e o restante corresponde a gastos com planos privados de saúde (*ibid*).

Priorização em saúde

A priorização em saúde é definida como o processo de avaliação de quais tecnologias, entre todas as demandas de incorporação, maximizarão os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis. É um conceito relativamente novo no Brasil, que começou a ser discutido e analisado com maior ênfase a partir do ano 2000. Em 2011 a Lei 12.401 alterou a Lei 8.080/1990, uma das bases legais do SUS, e definiu que os medicamentos e os produtos de interesse para a saúde deveriam ser avaliados quanto a sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade. A lei atribuiu a responsabilidade pela incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos ofertados pelo SUS¹⁸, bem como a constituição ou a alteração dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)¹⁹, ao Ministério

da Saúde, com o apoio da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC). A lei definiu que a dispensação dos medicamentos e produtos deveria ocorrer com base na relação de medicamentos instituída pelo gestor federal do SUS – a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)²⁰. No caso de procedimentos, a normativa também estabeleceu que os mesmos deveriam constar na Relação Nacional das Ações e Serviços de Saúde (RENASES)²¹.

A RENAME e a RENASES são listas positivas que definem na esfera nacional os medicamentos, os produtos e os procedimentos que devem ser ofertados à população pelo sistema público de saúde²². À diferença da experiência anterior, essas listas integraram procedimentos e medicamentos definidos e inseridos nas ações programáticas do SUS. Os gestores do SUS, nos três níveis de gestão, pactuam a responsabilidade pelo fornecimento dessas tecnologias na CIT, de acordo com

evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha (Lei 12.401/2011).

- 20 A RENAME “compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para o atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS” (Decreto 7.508/2011, art. 25). Regulamentada pela Portaria MS/GM 533/2012.
- 21 A RENASES “compreende todas as ações e serviços que o SUS oferece ao usuário para atendimento da integralidade da assistência a saúde” (Decreto 7.508/2011, art. 21). Regulamentada pela Portaria MS/GM 841/2012.
- 22 Listas oficiais de medicamentos existem no Brasil desde 1964; em 1975, a lista recebeu a denominação de RENAME pela primeira vez. Tanto a Política Nacional de Medicamentos (1998) quanto a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (2004) ressaltam a importância da RENAME como “instrumento racionalizador das ações no âmbito da Assistência Farmacêutica” (Brasil 2014, pág. 7). Em 2011, com a Lei 12.401, foi definido que a incorporação, exclusão ou alteração de itens na RENAME seria realizada pelo Ministério da Saúde, assessorado pela CONITEC. A proposta da RENASES, por sua vez, tem sua origem na tabela de procedimentos financiados pelo SUS, uma herança da época da previdência social, que utilizava a tabela para o reembolso de provedores (procedimentos ambulatoriais e hospitalares). Em 2007, a Portaria 321 instituiu a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Medicamentos – OPM do SUS. Na normativa foi definido que as alterações, inclusões ou exclusões de procedimentos na Tabela seriam uma responsabilidade da SAS, e que estas deveriam ser amparadas por critérios técnicos baseados em evidência científica e diretrizes clínicas, bem como de estudo de custo, sob a responsabilidade de cada área técnica proponente do Ministério da Saúde. A primeira RENASES, publicada em 2012, constituiu uma somatória de todas as ações e serviços ofertados pelo SUS na data de publicação do Decreto 7.508/2011, constantes na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM. Neste mesmo ano, a Lei 12.401 definiu que a incorporação, exclusão ou alteração de itens na RENAME seria realizada pelo Ministério da Saúde, assessorado pela CONITEC.

15 O PGASS é um instrumento de planejamento pelo qual os gestores definem e quantificam, física e financeiramente, as ações e os serviços de saúde a serem desenvolvidos para a população de seu território (Distritti 2012, Brasil 2013).

16 Portaria GM/MS 1.555/2013.

17 Portaria GM/MS 1.554/2013 e Portaria GM/MS 1.996/2013.

18 A Lei definiu produtos como órteses, próteses, bolsas coletoras e equipamentos médicos, e procedimentos como todo procedimento terapêutico ofertado em regime domiciliar, ambulatorial e hospitalar, realizados no território nacional por serviço próprio do SUS, conveniado ou contratado.

19 Documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS (Lei 12.401/2011). Os PCDT devem estabelecer os medicamentos e os produtos necessários nas diferentes fases

Tabela 3. Componentes da assistência farmacêutica e responsabilidades de cada ente federado

| Componentes | Tipo de medicamento | Aquisição | Fonte de financiamento | Dispensação |
|---|--|--|--|--|
| Básico | Medicamentos e insumos farmacêuticos para os agravos prioritários da atenção básica | Descentralizada (âmbito municipal) ou centralizada (âmbito estadual ou regional) | Tripartite (federal, estadual e municipal) | Municipal |
| | Medicamentos para diabetes (insulina) e métodos contraceptivos | Centralizada no âmbito federal | Federal | Municipal |
| Estratégico | Medicamentos e insumos para doenças de perfil endêmico, impacto socioeconômico ou que acometem populações vulneráveis* | Centralizada no âmbito federal | Federal | Estadual ou municipal |
| Especializado (medicamentos ambulatoriais para as linhas de cuidado, garantindo uma atenção integral)** | Grupo 1A – medicamentos para tratamentos complexos/de alto custo/segunda ou terceira linha de tratamento | Centralizada no âmbito federal | Federal | Estadual (pode ser municipal se pactuado na CIB) |
| | Grupo 1B – medicamentos para tratamentos complexos/de alto custo/segunda ou terceira linha de tratamento | Centralizada no âmbito estadual (pode ser federal, se pactuado na CIT) | Federal | Estadual (pode ser municipal se pactuado na CIB) |
| | Grupo 2 – medicamentos para tratamentos de menor complexidade/segunda linha de tratamento | Centralizada no âmbito estadual | Estadual | Estadual (pode ser municipal se pactuado na CIB) |
| | Grupo 3 – demais medicamentos*** | Descentralizada no âmbito municipal | Tripartite (federal, estadual e municipal) | Municipal |

Fonte: Elaboração própria com base na normativa do Ministério da Saúde.

* Tuberculose, hanseníase, malária, leishmaniose, doença de Chagas, cólera, esquistossomose, filariose, meningite, oncocercose, peste, tracoma, micoses sistêmicas (e outras doenças decorrentes e perpetuadoras da pobreza), medicamentos para influenza, HIV/AIDS, doenças hematológicas, tabagismo e deficiências nutricionais, além de vacinas, soros e imunoglobulinas.

** As linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde.

*** Compõem parte do elenco do componente básico; referem-se principalmente aos medicamentos da primeira linha de cuidado definidas nos PCDT.

as regras de financiamento do sistema. O Ministério da Saúde consolida e publica as atualizações dessas listas a cada dois anos. No entanto, essas listas não são exaustivas; devido às diferenças regionais no perfil epidemiológico da população (Vieira e Zucchi 2007) e ao grau de autonomia financeira e de gestão de estados e municípios, estes podem adotar relações complementares de medicamentos, produtos e procedimentos (Decreto 7.508/2011).

No caso da *RENAME*, a própria Lei 12.401/2011 define que a dispensação de medicamentos nos âmbitos estadual e municipal será realizada, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores estaduais e municipais, pactuadas nas CIB e nos Conselhos Municipais de Saúde, respectivamente. O que a Lei não define é a necessidade de esses medicamentos, adicionados às listas de estados e municípios, serem avaliados pela CONITEC; dessa

forma, os entes subnacionais podem adotar critérios e arranjos institucionais próprios para definir as relações estaduais e municipais de medicamentos²³.

- 23 Por exemplo, no Município de São Paulo, a Portaria SMS.G 2.748/2002 instituiu uma Comissão Farmacoterapêutica na Secretaria Municipal de Saúde, composta por diversos profissionais, para estabelecer a Relação Municipal de Medicamentos Essenciais (REMUME). Segundo a Portaria, a elaboração da REMUME terá como referência a última lista de medicamentos essenciais da OMS, a *RENAME* (nacional), os protocolos de tratamento publicados pelo Ministério da Saúde e entidades científico-profissionais nacionais e internacionais, e os diversos trabalhos de revisão da farmacoterapia baseada em evidência, publicados por instituições e centros de reconhecida competência e pela colaboração de médicos, farmacêuticos e demais profissionais de saúde, com sua experiência prático-teórica. A REMUME seguirá os seguintes parâmetros: (i) seleção de medicamentos

De acordo com Santos, o Decreto 7.508/2011, em seu art. 25 e 28, “cuidou da RENAME e impôs algumas exigências para o acesso a medicamentos no SUS, que são cumulativos: a) estar o cidadão assistido no SUS; b) ter o medicamento sido prescrito por profissional de saúde do SUS; c) estar a prescrição em conformidade com a RENAME (e suas expressões subnacionais²⁴) e os PCDT; e d) ter sido dispensado nas unidades de saúde do SUS” (2011, pág. 7). A normativa estabeleceu duas exceções a essa regra. A primeira diz respeito aos medicamentos “que os entes federativos, por razões de saúde pública, queiram tornar aberto o acesso, independentemente de o cidadão estar em tratamento no SUS, como acontece com os de hipertensão, diabetes e AIDS” (Santos 2011, pág. 7). A segunda exceção se refere aos medicamentos de caráter especializado, “que podem ser prescritos por médicos que não pertencem aos quadros do SUS ante a ausência de especialistas no próprio serviço público de saúde. Nesse caso, a receita privada poderá ser admitida pelos profissionais de saúde do SUS”²⁵.

No caso da *RENASES*, a Portaria MS/GM 841/2012 estabelece que os estados e os municípios devem submeter à CONITEC os pedidos de incorporação e alteração de tecnologias em saúde para complementar a lista nos âmbitos estadual ou municipal. No entanto, a evidência anedótica disponível indica que muitas SES e SMS incorporam procedimentos diretamente e não compartilham esse processo decisório com a CONITEC; como nesses casos não há contrapartida financeira do gestor federal, estados e municípios não são incentivados a envolver a Comissão.

com eficácia comprovada e documentação consistente na literatura internacional; (ii) indicação em mais de uma doença; (iii) disponibilidade no mercado nacional; (iv) considerações críticas quanto ao perfil de interação, segurança, relação risco/benefício, possibilidade de ampliar a adesão ao tratamento; (v) facilidade de administração, manuseio, comodidade posológica e condições de armazenagem e estabilidade; (vi) restrição, quando possível, da inclusão de fármacos de descoberta recente e insuficiente experiência clínica, para os quais não foram definidas ainda a eficácia e efetividade por ensaios clínicos comparados efetuados mediante metodologia adequada; e (vii) decisões baseadas em custo apenas após a segurança, eficácia e necessidades terapêuticas serem estabelecidas. No Município de Campo Grande (MS), também foi estabelecida uma Comissão de Farmacoterapêutica para selecionar os medicamentos da REMUME, de acordo com critérios de qualidade, segurança, eficácia e custo (informação disponível em <<http://www.pmcg.ms.gov.br/cartadeservicos/relacao-municipal-de-medicamentos-essenciais-remume>>. Acessado em 9 de julho de 2015).

24 Nota dos autores.

25 Informação disponível em <<http://blogs.bvsalud.org/ds/2012/09/19/direto-a-saude-e-a-renases-%E2%80%93-relacao-nacional-de-aco-es-e-servicos-de-saude>>. Acessado em 9 de julho de 2015.

As ações e serviços de saúde constantes da *RENASES* são oferecidos de acordo com os regramentos do SUS no tocante ao acesso (constantes na Política Nacional de Regulação), aos critérios de referência e contrarreferência da rede de atenção à saúde, e aos PCDT (Portaria MS/GM 841/2012). Essas ações e serviços estão disponíveis para consulta no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Medicamentos do SUS (SIGTAP).

É importante lembrar que os medicamentos e insumos de uso hospitalar, incluindo os de urgência e emergência, estão contemplados na *RENASES* (o financiamento ocorre por meio do procedimento hospitalar), e não na *RENAME*. Dessa forma, uma vez garantido o acesso ao procedimento, garante-se também o acesso ao medicamento necessário (Portaria MS/GM 533/2012).

No Brasil, não existem listas negativas que determinem medicamentos, produtos ou procedimentos que não podem ser financiadas pelo sistema público de saúde. A exceção é que as esferas de gestão do SUS não podem dispensar, pagar, ressarcir ou reembolsar medicamentos, produtos e procedimentos (clínicos ou cirúrgicos) de uso não autorizado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), assim como medicamentos e produtos, nacionais ou importados, sem registro na ANVISA (Lei 12.401/2011). Teoricamente, se uma tecnologia não consta na *RENAME* ou na *RENASES*, e em nenhuma de suas expressões subnacionais, o paciente do município em questão não poderia ter acesso a ela por meio do SUS. No entanto, na prática existem alguns cenários diferentes.

Por exemplo, os hospitais universitários gerenciam recursos próprios para assistência, ensino e pesquisa, o que possibilita a aquisição de novas tecnologias para procedimentos especializados ou cirurgias, que não estão incluídos nas relações mencionadas anteriormente. No âmbito da pesquisa, os hospitais universitários importam produtos e notificam a ANVISA, iniciando um processo de avaliação que pode culminar na aprovação para sua comercialização no mercado brasileiro.

Outro caso é o da judicialização do direito à saúde, um fenômeno cada vez mais comum, e crescente, nos países da América Latina e do Caribe, nos quais o direito universal à saúde é garantido constitucionalmente (lunes *et al.* 2012). Com base neste princípio e no princípio da integralidade da assistência²⁶, os tribunais de justiça, quando questionados pela população, têm concedido o direito de ter acesso a medicamentos, produtos e procedimentos que não estão in-

26 No Brasil, o conceito de integralidade é compreendido como o direito do cidadão a ter suas necessidades atendidas pelo sistema de saúde, incluindo as ações de promoção, prevenção, tratamento e reabilitação, em todos os níveis de complexidade (Brasil 2009, pág. 192).

cluídos nos planos de benefício explícitos²⁷. No Brasil, o Judiciário, com frequência, emite pareceres favoráveis ao acesso da população às tecnologias que não estão incluídas na RENAME e na RENASES (BID 2014) e, inclusive, que não contam com a autorização e/ou registro na ANVISA. A judicialização vem aumentando no país nos últimos anos, contribuindo para incrementar, de maneira indiscriminada, o gasto público em saúde.

A judicialização da saúde

Uma rápida pesquisa realizada no site Jus Brasil com o termo “direito à saúde no SUS”, nos Tribunais de Justiça dos Estados, identificou 28.772 processos judiciais entre janeiro e julho de 2015. No âmbito federal, um levantamento realizado pela Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (CONJUR/MS), em 2013, identificou 13.051 novos processos judiciais neste ano, um aumento de 24% em relação a 2009 (10.486). Segundo o mesmo relatório, o gasto do Ministério da Saúde com medicamentos cuja provisão foi determinada por ordem judicial passou de R\$ 2,5 milhões em 2005 para aproximadamente R\$ 288 milhões em 2012 (Advocacia-Geral da União e Ministério da Saúde, 2012).

Em 2014, a Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Sul, um dos estados com o maior número de casos de judicialização no país, expediu 17 mil decisões judiciais relativas ao direito à saúde. Nesse mesmo ano, a SES gastou R\$ 235 milhões para fornecer medicamentos a 61 mil pacientes, incluindo o cumprimento dessas 17 mil ações e outras que foram decretadas em anos anteriores, que envolvem pacientes portadores de doenças que demandam tratamento continuado. Entre janeiro e abril de 2015, a justiça já havia deferido 5.000 ações judiciais no estado²⁸.

Alguns estudos mostram que há uma porcentagem da judicialização que se refere a tecnologias que constam na RENAME e na RENASES, mas que o/a demandante não tem conseguido acessar nos serviços de saúde, incluindo vagas em unidades de cuidado intensivo e cirurgias (Pepe *et al.* 2010, Ruas *et al.* 2011); uma realidade que também ocorre em outros países da região (Revez *et al.* 2013). No entanto, uma parte significativa dos processos judiciais demanda ao SUS medicamentos caros que não são cobertos pelo sistema, remédios *off-label* para indicações não prescritas em bula, e drogas com eficácia e segurança ainda não comprovadas; ou

seja, tecnologias que não atendem aos critérios de seleção definidos pelo sistema de saúde.

Uma importante estratégia do setor para enfrentar esse componente da judicialização tem sido a realização de parcerias entre órgãos do Judiciário e do Executivo para alcançar soluções extrajudiciais para as demandas em saúde e o fortalecimento da priorização em saúde, que é essencial para informar as decisões dos juízes, apoiar a alocação de recursos financeiros e garantir a sustentabilidade financeira do sistema (BID 2014). Os resultados alcançados por essas estratégias serão abordados nas seções 3 e 4 deste documento.

2. O sistema de priorização em saúde no Brasil

Os primeiros passos em direção a um sistema de priorização em saúde no Brasil foram dados no ano 2000, com a criação do Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) do Ministério da Saúde. Na época, no Brasil ocorria um debate mais amplo sobre o papel da ciência e a tecnologia em saúde²⁹. Assim, o DECIT foi estruturado com a missão de apoiar e fomentar o desenvolvimento de pesquisas científicas e tecnológicas e de definir normas e guias para orientar o processo de incorporação de tecnologias ao SUS³⁰.

Os anos seguintes à criação do DECIT foram marcados por avanços normativos sucessivos. Em 2003 foi criada a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), à qual o DECIT foi vinculado. Nesse mesmo ano o Departamento instituiu o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (CCTI) (Portaria 1.418/2003), com a atribuição

29 Como mencionado anteriormente, o debate sobre a importância do desenvolvimento científico e tecnológico na saúde ganhou destaque em 1994, na I Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde. A Constituição Federal, em seu Art. 200, “define o Estado como responsável pela promoção e incentivo ao desenvolvimento científico e tecnológico, competência que, na área da saúde, é atribuída ao SUS” (Brasil 2010b, pág. 6). Nesse momento, no entanto, o papel do Ministério da Saúde nesta área era reduzido (o Ministério da Ciência e Tecnologia foi criado em 1985 para gerenciar o Sistema Nacional de Ciência e Tecnologia – SNC&T –, que nascia junto com a redemocratização do país; nesta etapa, uma parte dos programas de incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento em saúde era coordenada pelo SNC&T) (Brasil 1994). A I Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde foi promovida com os objetivos de, entre outros, aproximar as iniciativas das áreas de ciência e tecnologia e saúde e discutir as bases de uma nova Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS) que definisse as diretrizes para o setor. Na Conferência também foi proposta a criação de uma Secretaria de Ciência e Tecnologia no âmbito do Ministério da Saúde, o que foi alcançado em 2003 com a criação da SCTIE.

30 Informação disponível no site da REBRATS, no endereço eletrônico <<http://rebrats.saude.gov.br/>>. Acessado em 4 de maio de 2015.

27 Judiciário interpreta que qualquer cidadão pode exigir judicialmente o direito à saúde (ou tratamento, consulta e/ou medicamento específico que a pessoa comprove que necessite).

28 Informação disponível no site do Conselho Nacional de Justiça (CNJ), em <<http://www.cnj.jus.br/noticias/cnj/79376-rio-grande-do-sul-se-articula-para-frear-a-judicializacao-da-saude>>. Acessado em 21 de julho de 2015.

de “definir diretrizes e promover a avaliação tecnológica visando à incorporação de novos produtos e processos pelos gestores, prestadores e profissionais dos serviços no âmbito do SUS” (Brasil 2009, pág. 17). Uma das primeiras iniciativas do CCTI foi a criação do Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde (GT/ATS) para desenvolver estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS).

Em 2006 foram instituídos a Comissão para Incorporação de Tecnologias no Ministério da Saúde (CITEC) (Portaria 3.323/2006) e o fluxo para a avaliação e a incorporação de tecnologias ao SUS (Portaria 152/2006). Alguns anos mais tarde, em 2009, foi publicada a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) (Portaria 2.690/2009). A publicação dessa política foi o resultado de quatro anos de discussão entre os principais atores do sistema. A PNGTS representou um marco importante para o setor, ao definir diretrizes para orientar a implantação e a institucionalização dos processos de avaliação, incorporação e gestão de tecnologias no SUS e na saúde suplementar, com base em critérios e processos explícitos.

Em 2011, foi promulgada a Lei 12.401, que alterou a Lei 8.080/1990, uma das bases legais do SUS, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde. A lei alterou aspectos importantes do fluxo instaurado em 2006, ao definir prazos para a avaliação de incorporação de novas tecnologias (máximo 180 dias, prorrogável por 90 dias), estabelecer o recurso da apelação a instância superior, quando o interessado julgar pertinente, e determinar um limite para que a nova tecnologia seja disponibilizada no SUS (180 dias)³¹. Além disso, tornou obrigatória a realização de consulta pública sobre as matérias avaliadas.

A lei também definiu o conceito de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para a dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde e estabeleceu que esses medicamentos e produtos deveriam ser avaliados quanto a sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade. A lei atribuiu a responsabilidade pela incorporação, exclusão³² ou alteração de medicamentos, produtos e procedimentos ofertados pelo SUS ao Ministério da Saúde, com o apoio da CONITEC, em substituição à CITEC. A CONITEC possui um número muito maior de representantes no Plenário – 13 em relação aos cinco titulares que existiam na CITEC³³. Além disso, como

será discutido com mais detalhes neste documento, possui uma Secretaria-Executiva exercida por uma área técnica do Ministério da Saúde, com profissionais qualificados para analisar os estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS).

Em 2012, foram estabelecidas a RENAME e a RENAME, que definem quais são os medicamentos, produtos e procedimentos financiados pelo SUS. Mais recentemente, em 2013, o Decreto 8.065/2013 redefiniu as competências das unidades gerenciais do Ministério da Saúde, incluindo a SCTIE e o DECIT³⁴. No que tange à priorização em saúde, como será discutido nas próximas subseções deste documento, cabe à SCTIE coordenar o processo de incorporação e desincorporação³⁵ de tecnologias, e ao DECIT coordenar a formulação e a implementação de políticas, programas e ações de avaliação de tecnologias no âmbito SUS. O Decreto também criou o novo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias (DGITS), vinculado à SCTIE. O DGITS possui diversas competências, entre as quais estão acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da CONITEC (exerce a Secretaria-Executiva da Comissão), apoiar a estruturação e a qualificação de instituições de ensino e pesquisa na área de incorporação de tecnologias e coordenar ações de monitoramento de tecnologias novas e emergentes no setor saúde para a antecipação de demandas.

É importante enfatizar que todos esses avanços ocorreram de maneira simultânea à realização de diversos seminários e conferências nacionais sobre o tema da ciência e da tecnologia em saúde, em consonância com um dos princípios mais importantes do SUS – o da participação social na construção do sistema de saúde. Esses eventos abriram o espaço para a participação da sociedade no processo de formulação de políticas e na definição de um marco legal que respaldasse os futuros investimentos do SUS nessa área.

seguintes instituições: Conselho Federal de Medicina (CFM), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional das Secretarias Estaduais de Saúde (CONASS), Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e ANVISA.

- 34 Entre as principais competências do Departamento, destacam-se: (i) coordenar a formulação e a implementação de políticas, programas e ações de avaliação de tecnologias; (ii) coordenar o processo de gestão do conhecimento em ciência e tecnologia; e (iii) promover a realização de pesquisas estratégicas em saúde.
- 35 O desempenho das tecnologias incorporadas ao sistema deve ser avaliado de maneira contínua. Se o resultado dessa avaliação mostrar que a tecnologia não está produzindo os resultados esperados (por exemplo, menor efetividade ou segurança), deve-se iniciar um processo de desinvestimento e reinvestimento para o melhor uso dos recursos disponíveis; em outras palavras, deve-se interromper ou diminuir os investimentos na tecnologia previamente incorporada (Brasil 2016).

31 Informação disponível no site da CONITEC, no endereço eletrônico <<http://conitec.gov.br/index.php/mudancas-da-citec-para-a-conitec>>. Acessado em 2 de agosto de 2015.

32 A decisão do Ministério da Saúde de excluir determinada tecnologia em saúde não configura uma lista negativa porque algumas instituições públicas (hospitais universitários, centros de pesquisa, centros de excelência) podem oferecer a tecnologia, pois possuem outras fontes de financiamento.

33 Um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde (sete no total) mais um representante de cada uma das

Atualmente, o sistema de priorização no Brasil envolve diversas instituições e áreas técnicas do Ministério da Saúde e se encontra em uma etapa importante de aperfeiçoamento e consolidação. A seguir, será discutido, com detalhes, cada processo do sistema de priorização. A Tabela 4 apresenta uma síntese das instâncias envolvidas e de suas principais áreas de competência.

Os processos transversais da priorização – gestão da informação e gestão das comunicações e dos grupos de interesse – contam com diversos sistemas de informação e instrumentos para apoiar o cumprimento de seus objetivos. Esses aspectos serão abordados nas subseções 2.8 e 2.9.

Tabela 4. Instituições envolvidas em cada processo do sistema de priorização

| Processo | Instituição | Competências |
|---------------------------------|--|--|
| 1. Aprovação da comercialização | Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) | Concede o registro de medicamentos e produtos sujeitos à vigilância sanitária e autoriza a comercialização no Brasil. |
| | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) | Determina o preço do medicamento no mercado. |
| 2. Seleção para avaliação | Secretaria Executiva da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) | Recebe solicitações de incorporação de tecnologia por parte da sociedade (indústria farmacêutica, sociedades médicas, organizações de pacientes e entidades governamentais, entre outros). |
| | Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) | Define tecnologias para avaliação em “Oficinas de Definição de Prioridades”, nas quais participam áreas técnicas do Ministério da Saúde, gestores estaduais e municipais do SUS e pesquisadores, entre outros atores. |
| 3. Avaliação | Secretaria Executiva da CONITEC | Analisa os estudos de ATS apresentados pela instituição que está solicitando a incorporação de uma tecnologia, com o apoio das áreas técnicas do Ministério da Saúde. |
| | DECIT/SCTIE | Produz estudos de ATS complementários por solicitação da CONITEC, com o apoio das áreas técnicas do Ministério da Saúde. Elabora guias metodológicas para a elaboração de estudos de ATS e publica editais de pesquisa aos quais aplicam as instituições interessadas em realizar os estudos de ATS. |
| | Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) | Apoia o DECIT/SCTIE na elaboração de guias metodológicas e na formação de recursos humanos para conduzir estudos de ATS; as instituições da Rede têm prioridade nos processos seletivos conduzidos pelo DECIT/SCTIE. |
| 4. Deliberação | Plenário da CONITEC | Avalia a solicitação de incorporação da tecnologia, os estudos de ATS apresentados e a opinião de todos os atores (por meio de consulta pública) e emite um parecer conclusivo. |
| 5. Decisão | Secretário da SCTIE | Avalia o parecer conclusivo, realiza ou não uma audiência pública com o requerente para discutir o pleito e toma uma decisão. |
| 6. Apelação | Secretário da SCTIE | Avalia o recurso apresentado pelo requerente e emite um parecer. |
| | Ministro da Saúde | Avalia a decisão original, o recurso apresentado pelo requerente e o parecer do Titular da SCTIE e toma uma decisão. |
| 7. Monitoramento e avaliação | ANVISA | Monitora a qualidade, a eficácia e a segurança de medicamentos e produtos sujeitos à vigilância sanitária. |
| | CONITEC | Monitora o desempenho dos processos de incorporação de tecnologias. |
| | DECIT | Coordena a formulação e a implementação de políticas, programas e ações de avaliação de tecnologias no SUS. |
| | REBRATS | Monitora a qualidade dos estudos de ATS. |
| | Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias (DGITS/SCTIE) | Monitora a efetividade das tecnologias incorporadas ao SUS. |

2.1. Aprovação para comercialização

O processo de aprovação para a comercialização de uma tecnologia em saúde no Brasil é competência da ANVISA³⁶, uma autarquia vinculada ao Ministério da Saúde³⁷ que tem por finalidade a regulamentação, o controle e a fiscalização de produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública (Lei 9.782/1999)³⁸. A ANVISA é dirigida por um colegiado de cinco diretores, um dos quais é seu diretor-presidente, que supervisiona diretamente a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED).

De acordo com a Lei 6.360/1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária de medicamentos, drogas, insumos farmacêuticos, cosméticos e saneantes, entre outros, “nenhum dos produtos de que trata a lei, inclusive importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde”. Portanto, todos os produtos citados na lei devem ser registrados na ANVISA antes da comercialização.

Entre as principais competências da agência, destacam-se:

- Autorizar e suspender o funcionamento de empresas de fabricação, distribuição e importação dos produtos;

- Conceder e cancelar o certificado de cumprimento de boas práticas de fabricação (CBPF);
- Conceder registros de produtos³⁹;
- Autorizar e proibir a comercialização de produtos e serviços;
- Coordenar e executar o controle da qualidade de bens; e
- Autorizar ou deferir solicitações de alteração pós-registro do produto.

Apesar de a lista de produtos sujeitos à vigilância sanitária ser extensa, os medicamentos são o foco do registro de novas tecnologias no Brasil. Há regulamentações diferentes para o registro dos distintos tipos de medicamentos, como biológicos, genéricos e similares⁴⁰; em consequência, há algumas diferenças nos processos de análise adotados para o registro de cada um deles. A Figura 1 descreve as principais etapas referentes ao registro de um novo medicamento (sintético e semissintético), incluindo a aprovação para comercialização.

O registro de novos medicamentos é conduzido por técnicos da ANVISA, da Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC) e consultores externos. Segundo Nishioka (2006), a análise da *qualidade* dos medicamentos ou *análise farmacotécnica* é realizada internamente por farmacêuticos⁴¹. Essa avaliação inclui uma parte processual, relacionada à conformidade documental (por exemplo, “formulários de petição de registro, comprovante de recolhimento da taxa

36 Criada pela Lei 9.782 de 1999.

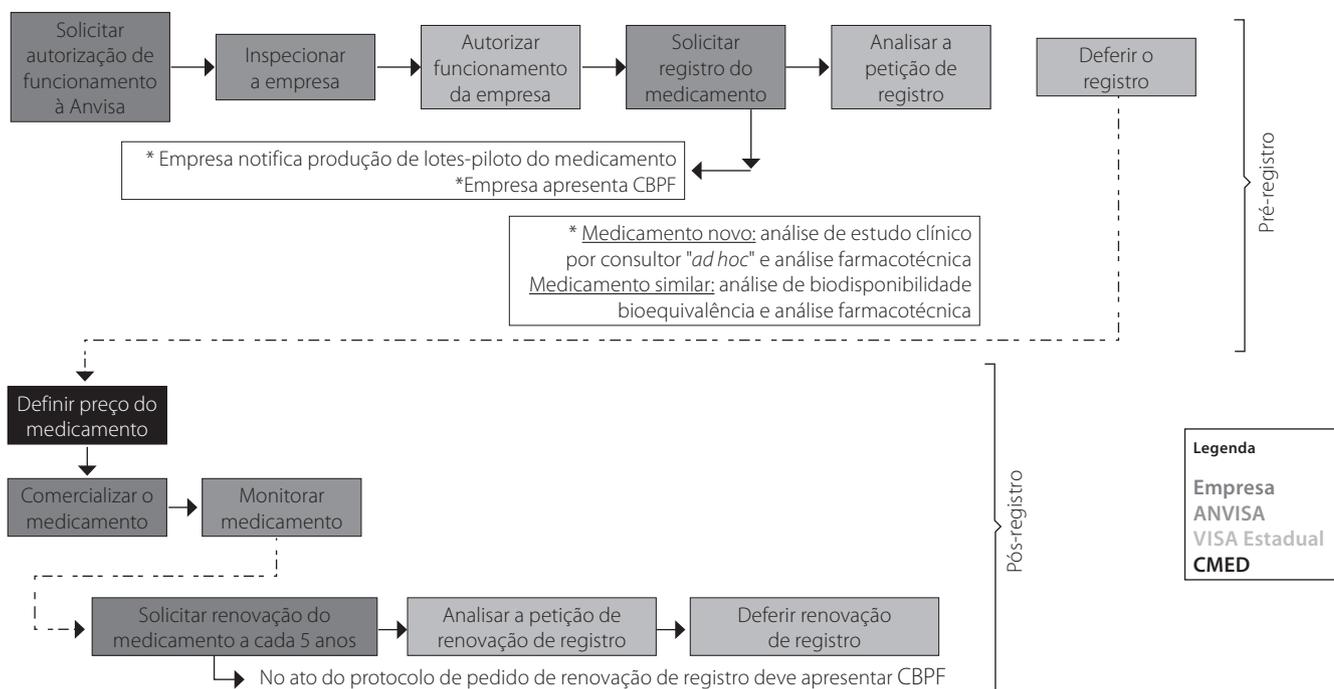
37 Uma autarquia sob regime especial, caracterizada pela independência administrativa, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira (Lei 9.782/1999).

38 Consideram-se *bens* e *produtos* sujeitos ao controle e à fiscalização sanitária pela Agência (Lei 9.782/1999): (i) medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias; (ii) alimentos, inclusive bebidas, águas envasadas, seus insumos, suas embalagens, aditivos alimentares, limites de contaminantes orgânicos, resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários; (iii) cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes; (iv) saneantes destinados a higienização, desinfecção ou desinfestação em ambientes domiciliares, hospitalares e coletivos; (v) conjuntos, reagentes e insumos destinados a diagnóstico; (vi) equipamentos e materiais médico-hospitalares, odontológicos e hemoterápicos e de diagnóstico laboratorial e por imagem; (vii) imunobiológicos e suas substâncias ativas, sangue e hemoderivados; (viii) órgãos, tecidos humanos e veterinários para uso em transplantes ou reconstituições; (ix) radioisótopos para uso diagnóstico *in vivo* e radiofármacos e produtos radioativos utilizados em diagnóstico e terapia; (x) cigarros, cigarrilhas, charutos e qualquer outro produto fumífero, derivado ou não do Tabaco; e (xi) quaisquer produtos que envolvam a possibilidade de risco à saúde, obtidos por engenharia genética, por outro procedimento ou ainda submetidos a fontes de radiação. Consideram-se serviços sujeitos ao controle e à fiscalização sanitária pela ANVISA: (i) aqueles voltados para a atenção ambulatorial, seja de rotina ou de emergência, os realizados em regime de internação, os serviços de apoio diagnóstico e terapêutico, bem como aqueles que impliquem a incorporação de novas tecnologias; e (ii) as instalações físicas, equipamentos, tecnologias, ambientes e procedimentos envolvidos em todas as fases de seus processos de produção dos bens e produtos submetidos ao controle e à fiscalização sanitária, incluindo a destinação dos respectivos resíduos.

39 O registro de medicamentos é concedido por cinco anos, devendo ser renovado após esse período, o que deve ser realizado após reavaliação do processo pela ANVISA (Nishioka 2006).

40 Os medicamentos biológicos novos (biossimilares) são regulados pela Resolução RDC no. 55 da ANVISA, de 17 de dezembro de 2010. Os produtos biológicos podem ser registrados pela via de desenvolvimento individual ou pela via de desenvolvimento por comparabilidade (com outro biológico já registrado pela Agência por meio da via individual). No caso individual, a empresa deve apresentar à ANVISA um dossiê contendo: (i) cópia da licença de funcionamento da empresa; (ii) cópia do Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) expedido pela Anvisa; (iii) cópia do CBPF emitido pela autoridade sanitária competente do país onde se localiza o fabricante do princípio ativo, do produto biológico a granel, do produto biológico em sua embalagem primária, do produto biológico terminado, do diluente e do adjuvante; (iv) cópia do comprovante de registro no país de origem do produto biológico, emitido pela respectiva Autoridade Sanitária competente; e (v) um relatório técnico contendo, entre outros, o histórico de desenvolvimento (estudo de estabilidade, estudos pré-clínicos e clínicos) e informações sobre o controle de qualidade (incluindo a descrição de todos os testes de controle de qualidade realizados, desde o princípio ativo até o produto terminado).

41 No caso de medicamentos biológicos, conta-se com o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) para avaliação do controle de qualidade (Nishioka 2006, pág. 15).



Fonte: Tribunal de Contas da União (2011) com modificações próprias.

Figura 1. Fluxo do registro de novos medicamentos e autorização para a comercialização

de fiscalização, licença de funcionamento da empresa, certificado de responsabilidade técnica e notificação de produção de lotes piloto – no caso de produtos nacionais” [pág. 14]), e uma parte técnica, relacionada às características de fabricação do produto. Elementos importantes dessa avaliação incluem o “CBPF⁴², as informações técnicas sobre os princípios ativos e os testes de estabilidade, a partir dos quais se determina o prazo de validade do produto” (pág. 15)⁴³.

Segundo Nishioka (2006), a avaliação da *eficácia* e da *segurança* dos medicamentos novos sempre havia sido delegada a consultores externos; no entanto, em 2003 esse modelo foi alterado. Atualmente, os próprios técnicos da ANVISA realizem essa função, com o apoio de especialistas externos. Parte do dossiê de registro (por exemplo, relatório técnico, estudos clínicos e não clínicos, bula original e proposta de bula nacional) é enviada para a análise de consultores *ad hoc* que integram a base de dados da agência ou para sociedades de especialidades médicas, para identificarem potenciais colaboradores. Em ambos os casos, procuram-se profissionais com o conhecimento técnico necessário para realizar o trabalho e que não possuam conflitos de interesse que os impeçam de realizar o serviço.

“Os consultores recebem um roteiro de análise com os pontos principais a serem contemplados em suas avaliações” (Nishioka 2006, pág. 15). Na fase final da análise farmacotécnica e de eficácia e segurança, quando os pareceres internos e externos estão prontos, “a GEPEC tem organizado encontros com as empresas que estão pleiteando o registro de novas moléculas. Nessas reuniões as empresas têm a oportunidade de apresentar seu produto ao corpo técnico da gerência, com ênfase nos ensaios clínicos. Tais reuniões têm sido úteis para o esclarecimento de dúvidas e para a definição do texto das indicações terapêuticas e advertências a serem incluídas na bula” (Nishioka 2006, pág. 15).

Em 2003 a ANVISA também criou a Câmara Técnica de Medicamentos (CATEME), uma instância colegiada vinculada à GEPEC e à GGMed que tem por finalidade assessorar a etapa de registro de novos medicamentos. Cabe à CATEME, em caráter consultivo, emitir recomendações sobre aspectos envolvendo a análise de eficácia e segurança de medicamentos, incluindo o desenvolvimento de pesquisas clínicas e não clínicas.

Como resultado das atividades da ANVISA, no ano 2012, por exemplo, foram concedidos 523 registros de medicamentos. A Tabela 5 sumariza o quantitativo de petições de registro, pós-registro⁴⁴ e renovação de medicamentos em 2012; a Tabela 6 mostra o número de registros concedidos por categoria de medicamento.

42 Emitido pela Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos (GGIMP) da ANVISA (Nishioka 2006, pág. 15).

43 Os testes de biodisponibilidade relativa são conduzidos por outra Gerência da ANVISA, responsável pela análise de medicamentos genéricos (Nishioka 2006, pág. 15).

44 Pós-registro caracteriza-se pela autorização de comercialização concedida ao medicamento que sofre modificação após o registro inicial.

Tabela 5. Petições de registro, pós-registro e renovação de medicamentos em 2012

| Categorias de medicamentos | Petições que entraram em análise em 2012 | Petições publicadas em 2012 (deferidas e indeferidas) | Total de petições em 2012 |
|-----------------------------------|---|--|----------------------------------|
| REGISTRO | | | |
| Biológicos | 13 | 25 | 38 |
| Dinamizados | 8 | 11 | 19 |
| Específicos | 40 | 40 | 80 |
| Fitoterápicos | 13 | 24 | 37 |
| Genéricos | 147 | 246 | 393 |
| Similares | 89 | 172 | 261 |
| Inovadores | 47 | 33 | 80 |
| Novos | 34 | 29 | 63 |
| PÓS-REGISTRO | | | |
| Biológicos | 66 | 139 | 205 |
| Dinamizados | 51 | 42 | 93 |
| Específicos | 176 | 194 | 370 |
| Fitoterápicos | 153 | 107 | 260 |
| Genéricos | 511 | 784 | 1295 |
| Similares | 446 | 1377 | 1823 |
| Novos | 474 | 346 | 820 |
| RENOVAÇÃO | | | |
| Biológicos | 61 | 16 | 77 |
| Dinamizados | 7 | 10 | 17 |
| Específicos | 99 | 22 | 121 |
| Fitoterápicos | 37 | 34 | 71 |
| Genéricos | 321 | 54 | 375 |
| Similares | 468 | 208 | 676 |
| Novos | 157 | 20 | 177 |
| TOTAL | 3418 | 3933 | 7351 |

Fonte: Brasil 2013c.

Tabela 6. Número de registros concedidos

| Categorias de medicamentos | Número de registros concedidos (deferidos e publicados) |
|-----------------------------------|--|
| Biológicos | 14 |
| Dinamizados | 4 |
| Específicos | 20 |
| Fitoterápicos | 24 |
| Genéricos | 221 |
| Similares | 165 |
| Inovadores | 32 |
| Novos | 22 |
| Genéricos inéditos | 21 |
| TOTAL | 523 |

Conforme demonstrado na Figura 1, a autorização de comercialização de medicamentos depende não só do seu registro, mas também do acordo sobre seu preço. Na etapa de registro, a empresa apresenta informações econômicas preliminares, que posteriormente serão utilizadas como base para a fixação do preço, como o valor de aquisição da substância ativa, o custo do tratamento por paciente, o número potencial de pacientes a ser tratado, o preço do produto em outros países e a lista de preço que se pretende praticar no mercado interno (Lei 10.742/2003).

Posteriormente, antes de ser concedida a autorização para a comercialização, é definido o preço de entrada do produto no país, uma atividade realizada pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁴⁵. A CMED é uma Câmara Interministerial composta pelos Ministros da Saúde, Justiça, Fazenda e Casa Civil que tem por objetivo promover a assistência farmacêutica à população por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor. A ANVISA ocupa a Secretaria-Executiva da CMED e é quem subsidia tecnicamente a Câmara na negociação com as empresas farmacêuticas sobre o preço de novos medicamentos (Nishioka 2006).

A Resolução CMED 02/2004⁴⁶ estabelece os critérios para a definição dos preços de produtos novos e novas apresentações de que trata a Lei 10.742/2003⁴⁷. Essa legislação prevê que os medicamentos a serem lançados no Brasil sejam classificados em seis categorias, com diferentes regras para a atribuição de preços, que podem ser divididas em dois grupos: o de novas moléculas (Categorias I e II) e o de novas apresentações (Categorias III, IV, V e VI)⁴⁸. Os produtos são classificados nas seguintes categorias:

- 45 Todos os medicamentos que recebem o registro na ANVISA têm o preço de entrada no país definido pela CMED, para poder ser comercializado. A CMED também define o percentual de reajuste anual dos medicamentos que já se encontram no mercado.
- 46 Alterada pela Resolução CMED nº 4, de 15 de junho de 2005, e pela Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006.
- 47 Para produtos das categorias I, II e V (*vide* página 10), o preço de fábrica não pode ser superior ao menor preço praticado para o mesmo produto nos seguintes países: Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e no país de origem do produto. Para a categoria III, o preço não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações com a mesma forma farmacêutica, já comercializadas pela empresa. Na categoria IV, o preço não pode ultrapassar o preço médio das apresentações com o mesmo princípio ativo disponíveis no mercado, na mesma forma farmacêutica. Na categoria IV, o preço não pode ser superior a 65% do preço do medicamento de referência correspondente (ANVISA 2013b).
- 48 Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos, "Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil" (2005). Disponível em: <www.anvisa.gov.br>.

- **Categoria I:** produto novo com molécula que seja objeto de patente no país e que traga ganho para o tratamento em relação aos medicamentos já utilizados para a mesma indicação terapêutica (maior eficácia, mesma eficácia com diminuição dos efeitos adversos ou mesma eficácia com redução do custo global de tratamento).
- **Categoria II:** produtos novos que não se enquadrem na definição de Categoria I.
- **Categoria III:** nova apresentação de medicamento já comercializado pela própria empresa, em uma mesma forma farmacêutica.
- **Categoria IV:** nova apresentação de medicamento que se enquadrar em uma das situações: medicamento que seja novo na lista dos comercializados pela empresa ou medicamento já comercializado pela empresa, em nova forma farmacêutica.
- **Categoria V:** medicamento que se enquadrar em uma das seguintes situações: nova forma farmacêutica no país ou nova associação de princípios ativos já existentes no país.
- **Categoria VI:** medicamento classificado como genérico (Lei 9.787/1999).

Para produtos das categorias I, II e V o preço de fábrica não pode ser superior ao menor preço praticado para o mesmo produto nos seguintes países: Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal e no país de origem do produto. Para a categoria III, o preço não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações com a mesma forma farmacêutica,

já comercializadas pela empresa. Na categoria IV, o preço não pode ultrapassar o preço médio das apresentações com o mesmo princípio ativo disponíveis no mercado, na mesma forma farmacêutica. Na categoria IV, o preço não pode ser superior a 65% do preço do medicamento de referência correspondente (ANVISA 2013b).

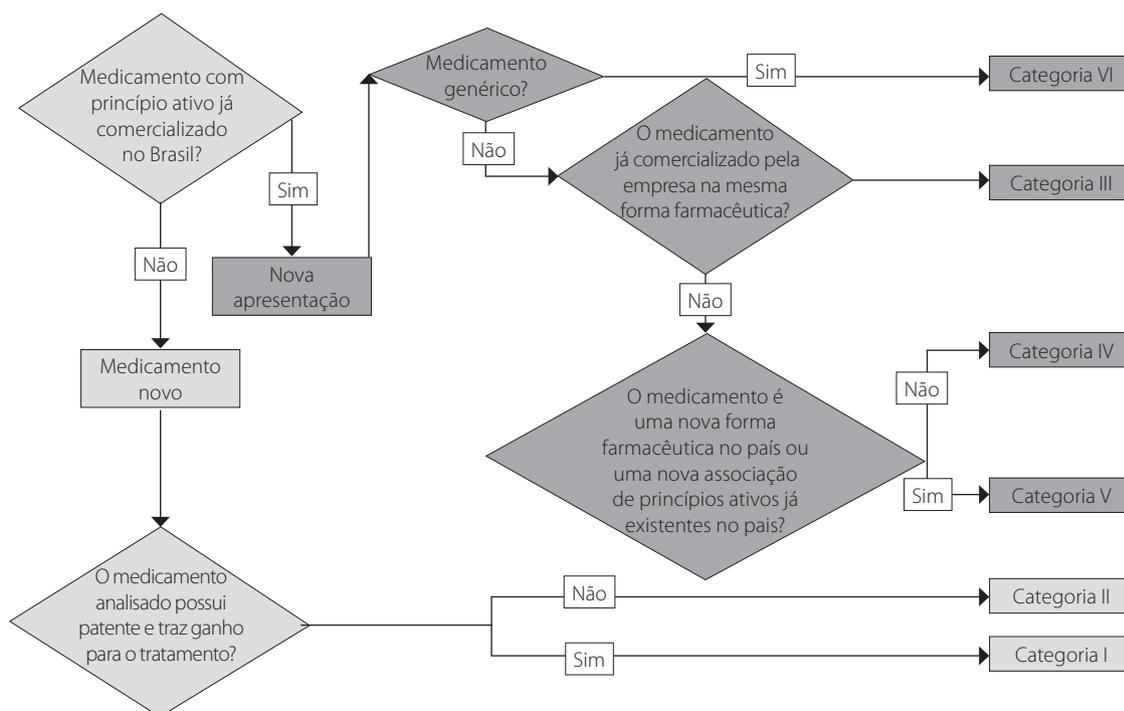
A Figura 2 apresenta o Fluxo para a classificação dos medicamentos em cada uma das categorias previstas pela Resolução CMED 02/2004.

Em 2013, foram analisados os preços de 1.791 apresentações, e, em 2014, de 1.910 apresentações. Na tabela 7 são descritas as apresentações analisadas e os processos de definição de preços realizados, conforme a categoria de classificação.

Tabela 7. Apresentações analisadas e processos de definição de preços de medicamentos

| Categorias | Apresentações | | Processos | |
|--------------------------|---------------|-----------|-----------|-----------|
| | 2013 | 2014 | 2013 | 2014 |
| Caso omissso | 1 | 51 | 1 | 7 |
| I | 12 | 26 | 7 | 8 |
| II | 58 | 83 | 18 | 22 |
| III | 414 | 568 | 213 | 291 |
| IV | 690 | 375 | 228 | 154 |
| Sem classificação | 12 | 54 | 9 | 22 |
| V | 33 | 43 | 16 | 17 |
| VI | 571 | 710 | 203 | 199 |
| Total | 1791 | 1910 | 695 | 720 |

Fonte: Brasil 2015d.



Fonte: Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias (2003)

Figura 2. Fluxo para classificação dos medicamentos em categorias de preço

Um estudo realizado pela Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias (GERAE) da ANVISA mostrou que, entre 2004 e 2011, 67% dos preços de apresentações pleiteadas pelas empresas foram negados pela CMED, por duas razões principais: ou o preço pleiteado foi superior ao preço de fábrica de entrada no mercado, apurado pelo Núcleo de Assessoramento Econômico de Regulação (NUREM) da GERAE, ou o preço solicitado não foi considerado em conformidade com a legislação vigente (Brasil 2013).

De maneira geral, pode-se dizer que o registro de medicamentos evoluiu muito nos últimos anos e que o Brasil conta com boas experiências para serem difundidas para outros países, como o método de fixação de preços e o apoio de consultores externos na avaliação da *eficácia* e da *segurança* dos produtos, o que não apenas agilizou o processo de registro e reduziu a demanda reprimida (que existia), mas também contribuiu para fortalecer o papel regulador da ANVISA.

2.2 Seleção de candidatos para avaliação

Uma vez registrada pela ANVISA e, no caso de medicamentos, “precificada” pelo CMED, são selecionadas as tecnologias que serão avaliadas para sua potencial inclusão, exclusão ou alteração no âmbito do SUS. Esses processos são conduzidos, de forma complementar, pela CONITEC e pelo DECIT/SCTIE.

Todas as solicitações de incorporação⁴⁹ devem ser apreciadas: primeiro com base na conformidade de documentação e, depois, com base na avaliação crítica das informações científicas e econômicas apresentadas pelos interessados.

A seleção das tecnologias que serão avaliadas ocorre mediante dois métodos: (i) um *reativo*, quando o Ministério da Saúde, por meio da CONITEC, recebe as solicitações de incorporação de novas tecnologias ao SUS diretamente do proponente; e (ii) um *ativo*, quando o DECIT organiza reuniões com diversos atores ou busca evidências para definir prioridades de avaliação que sejam condizentes com a carga de doença e as ações programáticas da política de saúde (Brasil 2011b).

No método *reativo*, a CONITEC recebe solicitações de incorporação de tecnologias por parte da indústria farmacêutica, das sociedades médicas, das organizações de pacientes, de entidades governamentais e dos órgãos do próprio Ministério da Saúde. Segundo uma análise recente das demandas submetidas à Comissão, as três primeiras (indústria, sociedades médicas e organizações de pacientes), aliadas às solicitações de órgãos do poder judiciário, representaram 44% das demandas entre janeiro de 2012 e julho de 2015 (Rabelo *et al.* 2016). Todas as solicitações que chegam à CONITEC são

protocoladas e, segundo a normativa, têm que ser analisadas em um prazo de até 180 dias (prorrogável por 90 dias). Nesse sentido, não existe um processo de seleção das tecnologias que serão avaliadas, pois todas as solicitações devem ser analisadas (a Comissão recebe cerca de 150 solicitações ao ano)⁵⁰. Como será mostrado na próxima subseção deste documento, cabe aos requerentes a apresentação dos estudos de ATS.

Na época da CITEC, as solicitações de incorporação de tecnologia eram protocoladas pela SCTIE⁵¹ e encaminhadas à CITEC para a análise de sua admissibilidade. Nessa época, existia um processo de seleção com base na relevância e no potencial impacto da incorporação ao SUS; a CITEC encaminhava o processo às demais secretarias do Ministério da Saúde para uma análise preliminar do mérito da solicitação. Nos casos de conclusão positiva, prosseguia-se à realização dos estudos de ATS⁵². Os prós e contras dessa mudança, realizada para tornar o processo mais participativo e inclusivo, serão discutidos com mais detalhes na seção 3 deste documento.

No método *ativo*, o DECIT/SCTIE organiza reuniões periódicas entre áreas técnicas do Ministério da Saúde, gestores estaduais e municipais do SUS, investigadores e profissionais da saúde, entre outros atores, para definir prioridades de ATS (Brasil 2011b). As prioridades identificadas são analisadas com base nos seguintes critérios (Brasil 2011b, pág. 14):

- Relevância epidemiológica – estima a magnitude do problema ou a carga de doença, por meio da utilização de métodos já padronizados. Analisa os fatores de risco responsáveis pela persistência das doenças, agravos ou problemas;
- Relevância para os serviços/políticas – probabilidade de redução de custos e aumento do acesso. Refere-se às possíveis alterações, de aumento ou redução, nos custos de procedimentos e intervenções devido a incorporação, exclusão ou alteração de uma tecnologia. Também analisa o potencial aumento de acesso aos serviços;
- Fase do conhecimento – suficiente disponibilidade de evidência científica. Refere-se à análise da

50 Informação disponível em <<http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cdc/audiencias-publicas-1/realizadas-em-2014/medicamentos-nao-autorizados/apresentacao-ministerio-da-saude>>. Acessado em 8 de agosto de 2016.

51 Inicialmente esse processo era uma responsabilidade da SAS, mas após alguns anos ela foi transferida para a SCTIE.

52 Nos casos de conclusão positiva, a Comissão solicitava ao DECIT/SCTIE a realização de estudos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS). O DECIT/SCTIE adotava as providências necessárias para a contratação, o financiamento e o desenvolvimento dos estudos de ATS. Então, os estudos eram validados pelo Departamento e encaminhados com recomendação para a CITEC, que tinha um prazo de 90 dias para concluir o processo e elaborar um parecer recomendando ou não a incorporação da tecnologia (Fonte: Portaria Ministério da Saúde/GM 152/2006).

49 A maior parte dos processos se refere exclusivamente à inclusão de tecnologias, com os casos de exclusão e alteração em geral vinculados a este primeiro. Para facilitar a leitura deste documento, se utilizará, de maneira geral, apenas o termo “inclusão”.

disponibilidade de estudos de qualidade na área (baseada em uma revisão da literatura nacional e internacional) e da necessidade de realização de novos estudos;

- Viabilidade operacional – calcula e identifica a quantidade de recursos (financeiros, humanos e de infraestrutura) atualmente disponíveis para um grupo de doenças e agravos, para uma doença específica, ou para fatores de risco; e
- Demanda social/judicial – exigência de ações do Estado. Refere-se à análise da existência de pressão política (associações de portadores de doenças, pesquisadores, Ministério Público, Judiciário, organismos internacionais, países do MERCOSUL etc.) e ações judiciais para que dada tecnologia seja avaliada ou rapidamente incorporada. Relaciona-se também à análise da necessidade de tomada de decisão reguladora, de incorporação ou de abandono da tecnologia, bem como sua consonância com a Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde⁵³.

Finalizada essa etapa, o DECIT/SCTIE elabora uma lista que é apresentada e discutida em “Oficinas de Definição de Prioridades”, nas quais também participam os principais atores do sistema. Nessas oficinas, são definidas as tecnologias que serão incluídas nos editais de pesquisa que são lançados anualmente (Brasil 2008b), como será discutido na próxima subseção deste documento. Por meio dessa estratégia, busca-se garantir a transparência na seleção de temas a serem definidos nas convocatórias públicas de ATS⁵⁴.

É importante observar que, no método *ativo*, existe um alinhamento entre o sistema de priorização e as metas sanitárias do país, não apenas porque o DECIT utiliza entre seus critérios o perfil epidemiológico do país e as políticas de saúde, mas também pela participação ativa das áreas técnicas do Ministério da Saúde no processo, como descrito no Box 1. No caso do método *reativo*, como não existe um processo de seleção das tecnologias que serão avaliadas, não há um alinhamento com as metas sanitárias.

53 A ANPPS foi publicada pela primeira vez em 2006, fruto de um amplo processo de consulta e discussão com pesquisadores, gestores e profissionais da saúde do SUS. Posteriormente, foi revisada em 2010. A ANPPS constitui um exercício macro de definição de prioridades de pesquisa para o país, incluindo estudos de ATS (Brasil 2008c). Dessa iniciativa derivam o Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS), que, por meio do mesmo processo participativo, define prioridades de pesquisa no âmbito local, e os encontros anuais de priorização conduzidos pelo DECIT. Espera-se que ambos os processos levem em consideração as prioridades macrodefinidas na ANPPS.

54 Informação disponível no site da REBRATS, em <<http://rebrats.saude.gov.br/>>.

BOX 1. Alinhamento das metas sanitárias com o sistema de priorização

No método *ativo*, as distintas áreas estratégicas do Ministério da Saúde participam nas reuniões com o DECIT/SCTIE e nas “Oficinas de Definição de Prioridades”. Dessa forma, existe um alinhamento entre as metas sanitárias do país e o sistema de priorização.

Por exemplo, a Secretaria de Atenção à Saúde (SAS) é a área estratégica do Ministério da Saúde responsável pela formulação, acompanhamento e avaliação da Política Nacional de Assistência à Saúde, que inclui todas as atividades da atenção básica e especializada, financiadas e implementadas de forma integrada por estados, municípios e uniões.

A Política Nacional de Assistência à Saúde, por sua vez, está alinhada à agenda de necessidades do SUS. Nesse sentido, no método *ativo* pode-se dizer que existe uma sintonia entre a seleção de tecnologias para sua potencial inclusão ao SUS e as prioridades do sistema de saúde, incluindo o setor privado.

A SAS, assim como as demais Secretarias do Ministério da Saúde, define suas prioridades e elabora seu planejamento com base nas metas do Plano Nacional de Saúde (PNS), que é construído de maneira participativa com a sociedade a cada quatro anos. O atual PNS possui 14 diretrizes estratégicas, que orientam a definição de todas as metas do SUS para o período 2012-2015*.

No caso do método *reativo*, como não existe um processo de pré-seleção e todas as demandas que chegam à CONITEC são analisadas, não existe, de antemão, um alinhamento entre a priorização e as metas sanitárias do país. Esse critério poderia ser utilizado no processo de deliberação conduzido pela Comissão; entretanto, como será discutido mais adiante, os parâmetros utilizados pela CONITEC para a deliberação não estão definidos (ainda) de forma explícita.

* O PNS é formulado a partir das diretrizes consensuadas nas Conferências de Saúde. As Conferências consistem em fóruns públicos que acontecem de quatro em quatro anos, por meio de discussões realizadas em etapas locais, estaduais e nacional, com a participação de segmentos sociais representativos do SUS (prestadores, gestores, trabalhadores e usuários), para avaliar e propor diretrizes para a formulação da PNS (Fonte: PenseSUS).

2.3 Avaliação

Uma vez selecionadas as tecnologias, procede-se à etapa de avaliação do sistema de priorização em saúde. No método *reativo*, este processo é conduzido, principalmente, pela CONITEC, por centros colaboradores da Comissão, e pelo DECIT/SCTIE, quando solicitado. No método *ativo*, pelo DECIT/SCTIE e pela REBRATS, por meio de editais e contratações diretas.

A REBRATS é uma rede de centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa que apoia o Ministério da Saúde na realização de ATS, na formulação de diretrizes e guias para a elaboração de ATS (incluindo a padronização de métodos), na disseminação de estudos de ATS e na formação/capacitação permanente de recursos humanos nesta área (Portaria 2.915/2011, Brasil 2010b).

No método *reativo*, a produção e a apresentação da evidência sobre a tecnologia proposta são uma responsabilidade da instituição solicitante, que deve apresentar, no

momento em que protocoliza a solicitação: (i) uma revisão sistemática da literatura ou um parecer técnico-científico⁵⁵ sobre a eficácia e a segurança da tecnologia; (ii) um estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia em questão com a(s) disponibilizada(s) no SUS; (iii) uma análise do potencial impacto orçamentário da incorporação da tecnologia ao sistema; e (iv) uma cópia da bula ou instrução de uso aprovada pela ANVISA.

A Secretaria-Executiva da CONITEC analisa os estudos apresentados, com o apoio das áreas estratégicas do Ministério da Saúde. Por exemplo, no caso de um estudo de impacto orçamentário de um medicamento, a CONITEC poderia solicitar o apoio do Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE). Se for necessário, a Comissão pode solicitar a realização de estudos complementares.

Os estudos de ATS são produzidos internamente, pelo DECIT/SCTIE, com o apoio das áreas estratégicas do Ministério da Saúde, ou externamente, por meio de concorrência pública ou contratação direta⁵⁶, no caso de projetos estratégicos. A maioria dos estudos de ATS das tecnologias selecionadas por meio do método *ativo* é produzida externamente, por intermédio de concorrência pública.

As concorrências públicas, conduzidas pelo DECIT/SCTIE, consistem na publicação de editais de pesquisa aos quais aplicam as instituições interessadas. Esses editais são financiados por meio de parcerias entre o Ministério da Saúde e instituições de fomento como o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e a Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP)⁵⁷, além de parcerias com os Estados, por meio do Programa Pesquisa para o SUS (PPSUS) e outras instituições nacionais e internacionais⁵⁸.

Como em todo processo licitatório, existem prós e contras neste processo; por um lado, abre-se espaço para que distintas instituições participem do processo e são fortalecidas iniciativas acadêmicas emergentes; por outro, as licitações são longas e, em geral, demora-se quase um ano entre a publicação do edital e a contratação da instituição (Brasil 2011b). As instituições vinculadas a REBRATS têm prioridade nos processos seletivos⁵⁹.

Desde a criação do DECIT/SCTIE em 2001, foram publicados 306 editais de pesquisa, que financiaram 5.062 projetos por um total de R\$ 971.401.693. Destes, R\$ 633.907.446 (65,3%) foram financiados por meio de fomento nacional, R\$ 222.230.826 (22,9%) pelo PPSUS e R\$115.263.419 (11,9%) mediante contratações diretas, em situações com características de urgência ou especificidade. Embora esses valores se refiram a diversos tipos de pesquisa e investigação, não apenas ATS, sabe-se que as instituições membro da REBRATS produziram, até 2015, 468 estudos de ATS⁶⁰.

Além de conduzir as concorrências públicas, o DECIT/SCTIE, com o apoio da REBRATS, vem trabalhando para padronizar cada vez mais a produção de ATS, por meio da elaboração de diretrizes metodológicas para a produção de pareceres técnico-científicos, avaliações econômicas, revisões sistemáticas e avaliações de impacto orçamentário. A definição de parâmetros para os estudos define padrões mínimos de qualidade e facilita a comparação das tecnologias.

Na opinião dos técnicos entrevistados sobre a priorização em saúde no Brasil, o processo de ATS tem gerado algumas inequidades. Por um lado, no processo *reativo*, a indústria farmacêutica, em geral, possui mais capacidade técnica e recursos para financiar a realização dos estudos necessários para a análise de uma tecnologia e, em consequência, para o envio de uma solicitação à CONITEC. Por outro lado, o método *ativo* é mais lento do que o *reativo*, e também há menos recursos para a realização dos estudos necessários. Ao final, uma grande parte das solicitações de tecnologias para avaliação não está sendo selecionada com base nos critérios de priorização definidos pelo Ministério da Saúde.

55 Método de revisão rápida da literatura (menos extensa e abrangente que uma revisão sistemática).

56 No caso de contratação direta, trata-se dos centros colaboradores da CONITEC, em sua maioria hospitais de ensino. Alguns são membros da REBRATS e/ou parte da rede sentinela da ANVISA.

57 Em julho de 2004, foi estabelecido um Termo de Cooperação Técnica entre o Ministério da Saúde e o Ministério da Ciência e Tecnologia – MCT. Esse Termo de Cooperação permitiu que o Decit passasse a operar por meio de canais consolidados de fomento e se beneficiasse da credibilidade adquirida pelas agências do MCT, entre elas o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e a Financiadora de Estudos e Projetos – FINEP, junto à comunidade científica brasileira. (Brasil 2008c).

58 O PPSUS é uma iniciativa de descentralização do fomento à pesquisa em saúde aos estados, para atender às peculiaridades e especificidades de cada unidade federada e contribuir para a redução das desigualdades regionais. O DECIT/SCTIE é o coordenador nacional do PPSUS, que conta com o apoio estadual das Fundações de Amparo/Apoio à Pesquisa (FAP), das SES e das Secretarias Estaduais de Ciência e Tecnologia (SECT). Informação disponível na página web do Ministério da Saúde, em <http://portalsaude.saude.gov.br/>

index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/362-sctie-raiz/decit-raiz/ppsus/11-ppsus/9403-teste-ppsus-i. Acessado em 14 de outubro de 2014. Recentemente, o Ministério da Saúde também vem desenvolvendo parcerias com outras instituições nacionais e internacionais, como o Banco Nacional de Desenvolvimento (BNDES) e a *Bill & Melinda Foundation*. Informação disponível em apresentação realizada pelo Ministério da Saúde.

59 Informação disponível no documento do Edital Ministério da Saúde-SCTIE-DECIT/CNPq Nº 69/2010, em http://www.cnpq.br/web/guest/chamadas-publicas?p_p_id=resultadosportlet_WAR_resultadoscnpqportlet_INSTANCE_0ZaM&idDivulgacao=28&filtro=encerradas&detalha=chamadaDetalhada&id=47-101-1256.

60 Informação disponível em apresentação realizada pelo Ministério da Saúde.

BOX 2. A REBRATS

A REBRATS foi criada em 2008 por recomendação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde (PNCTIS), que propôs a criação de uma rede nacional de avaliação de tecnologias em saúde como estratégia para o aprimoramento da capacidade regulatória do Estado nesta área (Portaria 2.915/2011).

O objetivo da rede é integrar e articular instituições de ensino e pesquisa e gestores do SUS para elaborar estudos de ATS prioritários, por meio da padronização das metodologias, assegurando a qualidade e a excelência dos resultados das pesquisas (Portaria 2.915/2011).

A REBRATS é composta por um Comitê Executivo constituído por representantes de diversas entidades gestoras, sob a coordenação do DECIT/SCTIE, e Grupos de Trabalho (GT), constituídos por representantes de instituições de ensino e pesquisa. O apoio técnico e administrativo ao funcionamento da rede é exercido pelo DECIT/SCTIE.

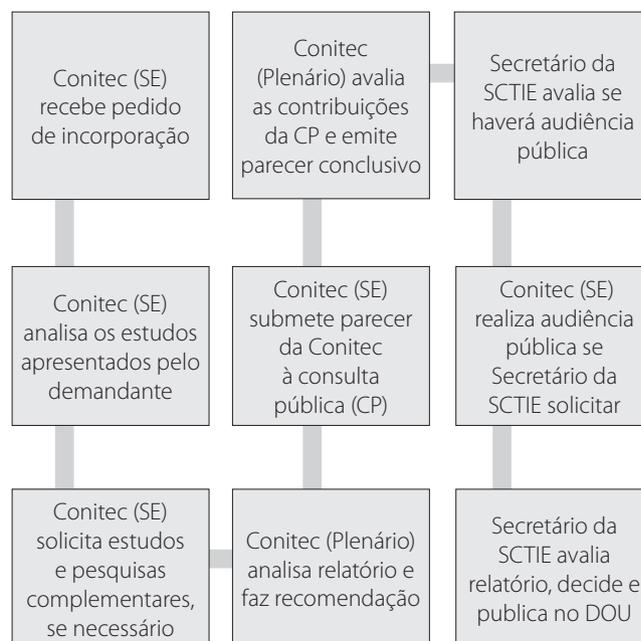
Os GT da REBRATS são responsáveis por: (i) produzir e disseminar estudos e pesquisas prioritárias no campo de ATS; (ii) padronizar metodologias; (iii) validar e atestar a qualidade dos estudos; (iv) promover capacitação profissional na área; e (iv) estabelecer mecanismos para monitoramento de tecnologias novas e emergentes (Portaria 2.915/2011).

2.4 Deliberação

A etapa de deliberação do sistema de priorização compete principalmente à CONITEC. Após analisar os estudos apresentados, a Secretaria-Executiva envia um relatório técnico ao Plenário, para que este delibere sobre o processo. As reuniões do Plenário ocorrem uma vez ao mês, com um quórum mínimo de sete membros. A Figura 3 descreve o fluxo de incorporação de tecnologias do ponto de vista da CONITEC, incluindo as etapas de seleção e avaliação das tecnologias. O fluxo também inclui a etapa final de decisão, que será discutida na próxima subseção deste documento⁶¹.

O Plenário da CONITEC avalia a solicitação e os estudos apresentados e emite uma recomendação sobre a inclusão da tecnologia. Essa recomendação é submetida à consulta pública por 20 dias; após esse período, a Secretaria-Executiva da CONITEC sistematiza as contribuições e as envia ao Plenário. O Plenário examinará as contribuições e sugestões e retificará ou ratificará o parecer conclusivo.

Concluída a deliberação pelo Plenário, o Registro, na forma de relatório, é encaminhado pela Secretaria-Executiva da CONITEC ao Secretário da SCTIE para decisão. A qualquer momento durante esse processo, a CONITEC pode convidar representantes de entidades, autoridades, cientistas e técnicos nacionais ou estrangeiros para, em caráter auxiliar, colaborarem nas discussões com subsídios técnicos (Decreto 7.646/2011).



Fonte: Ministério da Saúde, disponível em: <<http://conitec.gov.br/>>. Acessado em 10 de abril de 2015.

SE: Secretaria Executiva. SCTIE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde. DOU: Diário Oficial da União.

Figura 3. Fluxo simplificado de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde.

Por ter uma base legal recente, pode-se dizer que a CONITEC e seu funcionamento continuam em fase de consolidação. Nas entrevistas realizadas para a elaboração desse estudo, uma das críticas realizadas a essa etapa foi a falta de um documento que explicita os critérios de deliberação utilizados pela Comissão. Segundo os entrevistados, as discussões realizadas no Plenário da CONITEC não são registradas de maneira integral nas atas das reuniões, o que também contribui para a falta de informação sobre a definição de critérios explícitos e que tenham sido pactuados entre os seus membros.

2.5 Decisão

A etapa final de decisão cabe ao Secretário da SCTIE, que poderá solicitar a realização de uma audiência pública para discutir o pleito antes da tomada de decisão. Neste caso, o Secretário pode solicitar ao Plenário da CONITEC a análise das sugestões e contribuições apresentadas e uma nova recomendação sobre o processo. A decisão final do Secretário é publicada no Diário Oficial da União.

A partir da publicação da decisão de incorporar a tecnologia ao SUS, as unidades do Ministério da Saúde têm um prazo máximo de 180 dias para efetivar a oferta ao SUS.

O processo de decisão do sistema de priorização em saúde gera dois produtos muito importantes para o SUS: a RENAME e a RENASES.

61 Disponível no endereço eletrônico <<http://portalsaude.saude.gov.br/>>.

BOX 3. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A Lei 12.401/2011 estabelece, entre as funções da CONITEC, assessorar o Ministério da Saúde na constituição ou alteração dos PCDT*. Segundo a legislação, a elaboração e a atualização dos PCDT devem levar em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções recomendadas. Para a constituição ou a alteração dos PCDT, foi instituída na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes responsabilidades: “definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes” (Ministério da Saúde 2015, texto introdutório).

Concluídas as etapas de elaboração dos PCDT, que são conduzidas pelas unidades do Ministério da Saúde, o texto é submetido à aprovação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública e, finalmente, a deliberação final pelo titular da SCTIE, com anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação (Ministério da Saúde 2015).

Uma característica do processo que deve ser mencionada é o fato de os protocolos poderem propor tecnologias que ainda não foram avaliadas para a inclusão no SUS. Neste caso, a Secretaria Executiva da CONITEC, exercida pelo DGITS, realiza os estudos de eficácia, segurança e impacto orçamentário necessários para a avaliação da tecnologia (Ministério da Saúde 2015).

* Documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS (Decreto 7.646/2011).

A RENAME e a RENASES são listas positivas que definem, na esfera nacional, os medicamentos, os produtos e os procedimentos que podem ser financiados por meio do SUS. A inclusão, exclusão e/ou alteração de itens nestas listas ocorre de acordo com os regulamentos da CONITEC e o fluxo estabelecido para a incorporação de tecnologias ao SUS. No caso da RENAME, os gestores dos três níveis – federal, estadual e municipal – definem na CIT quais itens serão financiados para a população do Estado, de acordo com o perfil epidemiológico e as regras de financiamento da assistência farmacêutica. No caso da RENASES, a União, o Estado e o Município definem nas respectivas CIT as responsabilidades de cada ente em relação ao rol de ações e serviços constantes na lista, em termos de oferta e financiamento.

Em ambos os casos, estados e municípios podem adotar relações complementares de medicamentos, produtos e procedimentos, desde que: (i) em consonância com os princípios, critérios e requisitos utilizados na elaboração da RENASES e da RENAME; (ii) respeitadas as responsabilidades de cada ente federado pelo financiamento; e (iii) pactuado nas CIT. No caso da RENASES, a legislação é explícita ao afirmar que estados e municípios devem submeter à CONITEC os pedidos de incorporação e alteração de tecno-

logias em saúde para complementar a relação em seu estado e/ou município. No caso da RENAME, não está definida na normativa a necessidade dos medicamentos adicionados às listas de estados e municípios serem avaliados pela CONITEC; dessa forma, os entes subnacionais têm adotado critérios e arranjos institucionais próprios para definir as listas complementares.

Nesse sentido, pode-se afirmar que, na prática, a RENAME e a RENASES constituem listas de referência para a oferta por meio do SUS, podendo incluir outros itens em cada estado e município. Ambas as listas são públicas e estão disponíveis na página web do Ministério da Saúde.

Embora não seja o escopo deste trabalho, é importante mencionar que, apesar de a obrigatoriedade de estados e municípios garantirem a oferta de medicamentos, produtos e procedimentos pactuados em cada esfera, a população ainda enfrenta muitas dificuldades de acesso real aos serviços de saúde públicos, principalmente para exames e procedimentos de níveis secundário e terciário (Graganolati *et al.* 2013, Paim *et al.* 2011). Como mencionado anteriormente, alguns estudos mostram que há uma porcentagem da judicialização que se refere a tecnologias que constam na RENAME e na RENASES, mas que o/a demandante não tem conseguido acessar nos serviços de saúde (Pepe *et al.* 2010, Ruas *et al.* 2011). Neste documento, as discussões referentes à judicialização estarão centradas nos casos de medicamentos, produtos e procedimentos que não constam nas listas.

2.6 Apelação

Após a publicação da decisão no Diário Oficial da União, o requerente (ou outro interessado) tem um prazo de 10 dias para apresentar um recurso ao Secretário da SCTIE, que terá um prazo de cinco dias para reconsiderar a decisão. O parecer do Secretário da SCTIE é então encaminhado ao Ministro da Saúde, que poderá ratificar, modificar, anular ou revogar, total ou parcialmente, a decisão em até 30 dias (prorrogáveis por outros 30 dias). A decisão do Ministro da Saúde também será publicada no Diário Oficial da União (Decreto 7.646/2011). Após a decisão do Ministro da Saúde, o processo é encerrado. Em caso de decisão desfavorável ao pleito, o interessado pode, em qualquer tempo, vir a submeter novamente a proposta, refazendo-se todo o rito administrativo⁶².

Entre janeiro de 2012 e maio de 2014, a CONITEC realizou 28 reuniões (25 ordinárias e 3 extraordinárias), recebeu 316 demandas de incorporação de tecnologias e organizou 94 consultas públicas. Nesse período, 95 tecnologias foram incorporadas, 47 não foram incorporadas e 61 não foram consideradas porque a documentação de suporte não estava de

62 Informação disponível no site da CONITEC.

acordo com as regras. Todas as recomendações da Comissão foram acatadas pelo Secretário da SCTIE e pelo Ministro da Saúde⁶³.

2.7 Monitoramento e avaliação

Não existe uma única instituição responsável pelo monitoramento de todos os processos e pelo cumprimento dos objetivos do sistema de priorização. Ao contrário, nas entrevistas realizadas em campo, os atores envolvidos no sistema mencionaram distintas funções associadas a cada instituição no que se refere ao monitoramento e à avaliação. A seguir, analisaremos o papel de cada instituição nesse processo.

A ANVISA possui uma estratégia para a vigilância de serviços e produtos de saúde pós-comercialização, para monitorar a qualidade, a eficácia e a segurança destes. Essa estratégia inclui, entre outras ações⁶⁴:

- A fiscalização sanitária de empresas e produtos, que tem por objetivo retirar do mercado produtos sem registro, produtos falsificados ou com desvio de qualidade e produtos comercializados por empresas não autorizadas pela ANVISA; e
- A vigilância de eventos adversos e queixas técnicas de produtos para a saúde, realizada pela Vigilância Sanitária Estadual (VISA), a Rede Sentinela nos hospitais e o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), por meio do qual os profissionais da saúde podem reportar irregularidades.

A ANVISA também monitora os preços dos medicamentos que estão no mercado, com o apoio das indústrias farmacêuticas, que anualmente prestam contas e reportam os preços à instituição. O CMED se encarrega de definir os percentuais de reajuste nos preços, o que também ocorre todos os anos.

A legislação não atribui nenhuma função relacionada ao monitoramento à CONITEC, mas muitos entrevistados relataram que cabe à Comissão a avaliação do desempenho dos processos de incorporação.

Ao DECIT/SCTIE, segundo a legislação, cabe coordenar a formulação e a implementação de políticas, programa e ações de avaliação de tecnologias no SUS.

A REBRATS é responsável pelas atividades de monitoramento dos estudos de ATS, por meio do Sistema de Divulgação de Projetos e Estudos de Avaliação de Tecnologia

em Saúde (SISREBRATS)⁶⁵. A maioria dos estudos financiados pelo DECIT/SCTIE e/ou realizados por um dos membros da REBRATS é divulgado nesta plataforma virtual de acesso aberto, que atualmente constitui um dos principais veículos de disseminação de conhecimento sobre estudos de ATS no Brasil, contribuindo para evitar duplicidades e informar gestores, profissionais de saúde e a sociedade em geral⁶⁶.

Finalmente, de acordo com o Decreto nº 8.065/2013, cabe ao DGITS/SCTIE apoiar o monitoramento e a avaliação da efetividade das tecnologias incorporadas ao SUS e coordenar ações de monitoramento de tecnologias novas e emergentes no setor saúde para a antecipação de demandas de incorporações e para a indução de inovação tecnológica. Ainda, compete ao Departamento articular as ações do Ministério da Saúde, referentes à incorporação de novas tecnologias, com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas às prioridades do SUS.

Por essa última frase, se poderia interpretar que cabe ao DGITS/SCTIE a supervisão geral do sistema de priorização, mas na prática nenhuma instituição vinculada ao sistema realiza o trabalho de acompanhar e monitorar a execução de cada processo e o cumprimento dos objetivos do sistema, incluindo o alinhamento das decisões com as metas sanitárias e as prioridades do SUS.

Recentemente, foi apresentado ao Plenário da CONITEC um novo sistema para o gerenciamento eletrônico das propostas de incorporação de tecnologias, o e-GITS. De acordo com a apresentação, o novo sistema foi concebido para: (i) acompanhar a gestão de todo o fluxo do processo de avaliação para a eventual incorporação de tecnologias de saúde no SUS; e (ii) rastrear todas as etapas dos processos de avaliação de tecnologias de saúde, desde o protocolo no Ministério da Saúde até a efetiva incorporação no SUS, e para otimizar as atividades da área.

O primeiro módulo do e-GITS acaba de ser implementado (o registro *on-line* para apresentações de propostas de incorporação de tecnologias em saúde) e, gradativamente, outras funções serão disponibilizadas. Esse sistema poderia constituir um primeiro passo em direção a um processo mais abrangente e sistêmico de monitoramento e avaliação do sistema de priorização em saúde. Será preciso acompanhar a evolução do e-GITS e das novas dinâmicas de trabalho que surgirão a partir dele para se analisar transformações neste sentido.

63 Informação disponível em <<http://www2.camara.leg.br/atividade-legislativa/comissoes/comissoes-permanentes/cdc/audiencias-publicas-1/realizadas-em-2014/medicamentos-nao-autorizados/apresentacao-ministerio-da-saude>>. Acessado em 8 de agosto de 2016.

64 Informações disponíveis no site da ANVISA, em <<http://portal.anvisa.gov.br/>>.

65 Para que um estudo seja inserido na base, deve ter como tema a ATS e ser de um dos 44 membros da REBRATS e/ou ter sido financiado pelo DECIT/SCTIE.

66 O sistema é a única base de dados de estudos de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) na língua portuguesa e na América Latina, disponível eletronicamente no endereço www.saude.gov.br/sisrebrats.

2.8 Gestão da informação

A gestão da informação no SUS também é conduzida por distintas instituições e áreas estratégicas do Ministério da Saúde. De maneira geral, pode-se afirmar que o sistema gera e disponibiliza publicamente muitas informações relevantes para a priorização em saúde, em linha com os princípios da transparência e da participação social: para monitorar a execução da política pública de saúde, é fundamental que os órgãos colegiados do SUS e a sociedade civil tenham acesso à informação. A Tabela 8 apresenta os principais sistemas de informação utilizados nos processos da priorização em saúde.

Os sistemas de informação são gerenciados por diversas entidades; na esfera local, à exceção dos inquéritos e pesquisas em saúde e dos processos de aprovação para a comercialização e monitoramento e avaliação, a responsabilidade pelo ingresso rotineiro dos dados é dos profissionais de saúde dos serviços. No caso do CNES, a gestão da informação é realizada pelas Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde. Todas as informações são públicas e podem ser acessadas facilmente na página web do Ministério da Saúde; dessa forma, qualquer instituição, entidade ou pessoa física que esteja realizando estudos de ATS pode utilizar esses dados em suas estimativas e cálculos.

2.9 Gestão da comunicação e dos grupos de interesse

À semelhança do que ocorre nos processos de monitoramento e de avaliação e gestão da informação, não existe uma única instituição responsável pela gestão da comunicação e dos grupos de interesse. Como a transparência e a participação social são princípios importantes do SUS, diversos instrumentos foram implementados para garantir que os processos da priorização em saúde sejam divulgados e conhecidos, conforme se apresenta na Tabela 9.

Apesar desses instrumentos de comunicação com a sociedade, é importante ressaltar que ainda há oportunidades de melhora. Por exemplo, no processo de deliberação, as reuniões da CONITEC não são abertas ao público, e os critérios utilizados pela Comissão para emitir um juízo favorável ou não a um pleito não estão definidos. Também cabe salientar que não se adotou um *threshold* de disposição a pagar por um ano de vida ajustado por qualidade adicional, que ajude a definir se uma tecnologia é custo-efetiva. As pautas e atas das reuniões da CONITEC também não são disponibilizadas de modo consistente na página web da instituição. Esses temas serão abordados com mais detalhes na Seção 3 deste documento.

Com relação aos grupos de interesse, é interessante observar que eles estão presentes na maioria dos processos, pelas características do próprio sistema de saúde. Por exemplo, o Plenário da CONITEC é composto por 13 membros, os quais representam cada uma das Secretarias do Ministério da

Saúde, o CFM, o CNS, o CONASS⁶⁷, o CONASEMS⁶⁸, a ANS e a ANVISA. Em outras palavras, nesta instância se reúnem representantes do governo, dos prestadores de serviços, dos trabalhadores da saúde (incluindo os médicos), dos usuários, de estados e municípios, da agência reguladora dos planos de seguro de saúde privados e da vigilância sanitária. Este grupo ainda é restrito em comparação com o comitê de avaliação de tecnologias do NICE⁶⁹, mas representa um avanço importante para garantir a participação dos interessados.

Embora existam críticas ao processo de deliberação conduzido pela CONITEC, incluindo temas relacionados à independência das recomendações, é importante reconhecer que os grupos de interesse têm voz e direito a voto. O quórum mínimo para a realização das reuniões são sete membros e as deliberações são aprovadas, preferencialmente, por consenso; do contrário, por maioria simples (Decreto 7.646/2011). Os membros do Plenário não são remunerados e devem se declarar impedidos de participar em uma votação caso exista um possível conflito de interesse em relação à matéria que será votada (Decreto 7.646/2011).

No processo de seleção *reativo* de candidatos para avaliação, também é importante ressaltar que diversos grupos de interesse, como a indústria farmacêutica, as sociedades médicas e as organizações de pacientes, podem enviar solicitações de incorporação de tecnologias à CONITEC. Este processo também enfrenta críticas, como a inequidade de recursos entre esses grupos para financiar a realização dos estudos necessários; um argumento importante para o qual podem ser analisadas alternativas. A outra crítica realizada a este processo – a de que não existe uma priorização das tecnologias que serão analisadas, já que todas as solicitações que chegam à CONITEC devem ser examinadas – é um tema

67 Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde, órgão que congrega os secretários de saúde dos estados e do Distrito Federal e tem por finalidade operar o intercâmbio de experiências e informações entre seus membros, assegurando a implementação dos princípios e diretrizes do SUS. Promove o pleno exercício das responsabilidades das secretarias de saúde junto aos órgãos dos governos federal e municipal, ao Poder Legislativo e às entidades da sociedade. Assegura às secretarias municipais de saúde ou órgãos municipais a participação em todas as decisões que digam respeito ao desenvolvimento dos sistemas municipais ou intermunicipais de saúde (Brasil 2009, pág. 95).

68 Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde, entidade que representa as secretarias municipais de saúde, atuando na formulação de políticas públicas intersetoriais e de saúde, na negociação política em espaços nacionais de pactuação federativa e de implementação compartilhada das políticas públicas, no intercâmbio de experiências entre os municípios e na propagação dos princípios da universalidade, equidade e integralidade da saúde.

69 No comitê de avaliação de tecnologias do NICE também participam instituições de pesquisa, pacientes e representantes da indústria, os quais participam em uma parte das reuniões (se retiram na etapa deliberativa).

Tabela 8. Sistemas de informação utilizados na priorização em saúde

| Processo | Tipo de informação | Sistemas de informação |
|------------------------------------|--|--|
| Aprovação da comercialização | Informações sobre produtos | A ANVISA disponibiliza em sua página web a lista dos medicamentos registrados pela Agência. |
| | Informações sobre preço | A ANVISA disponibiliza em sua página web a lista de preços de medicamentos, incluindo o preço máximo permitido para venda ao consumidor e o preço máximo para venda ao governo (incluindo os medicamentos sujeitos ao Coeficiente de Adequação de Preço)*. Ambas podem ser utilizadas como referência para o setor produtivo. |
| Seleção para avaliação e avaliação | Informações de saúde | <p>O TABNET é um tabulador genérico de domínio público que permite a geração de informação a partir das bases de dados do SUS**. As bases de dados incluem os seguintes sistemas de informação, entre outros:</p> <ul style="list-style-type: none"> Assistência à saúde – Sistema de Informação Hospitalar (SIH); Sistema de Informação Ambulatorial (SIA); Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB); Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI); e Sistema de Vigilância Alimentar Nutricional (SISVAN). Epidemiologia e morbidade – Sistema de Cadastramento e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos (Hiperdia); Sistema de Informação do Câncer do Colo do Útero (SISCOLO); Sistema de Informação do Câncer de Mama (SISMAMA); e Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Estatísticas vitais – Sistema de Informação de Nascidos Vivos (SINASC) e Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). Rede assistencial – Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES). Inquéritos e pesquisas de saúde – Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL); e Vigilância de Violências e Acidentes (VIVA). |
| | Informações demográficas e socioeconômicas | O Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) gera dados demográficos e socioeconômicos a partir de inquéritos e pesquisas, como o Censo, a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) e a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS). |
| | Informações financeiras | O Sistema de Informações sobre Orçamentos Públicos em Saúde (SIOPS) possui dados sobre os recursos públicos investidos em saúde, declarados por estados, municípios e o governo federal. O Sistema de Apoio à Elaboração de Projetos de Investimento em Saúde (SOMASUS) disponibiliza valores de referência para infraestrutura e equipamentos em saúde. O Sistema Integrado de Administração Financeira (SIAFI), o Sistema de Informações Contábeis e Fiscais do Setor Público (Siconfi) e o Sistema de Coleta de Dados Contábeis (SISTN), da Secretaria do Tesouro Nacional, permitem o acompanhamento da execução orçamentária, financeira e patrimonial do governo. |
| | Informações sobre tecnologias em saúde | O Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) disponibiliza a lista e o valor de todas as tecnologias financiadas pelo sistema público de saúde, incluindo o código de referência na RENASES (todas as tecnologias aprovadas na CONITEC). |
| Monitoramento e avaliação | Informações para o monitoramento e a avaliação da priorização em saúde | O Notivisa permite o registro e o acompanhamento de queixas técnicas e eventos adversos em produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária – o módulo UFARM é específico para medicamentos e o módulo GEPEC cadastra notificações de queixas técnicas e eventos adversos em pesquisas clínicas. O SISREBRATS publica os estudos de ATS realizados pela REBRATS e/ou financiados pelo DECIT. A página da CONITEC disponibiliza os relatórios sobre as tecnologias avaliadas. O novo sistema para o gerenciamento eletrônico das propostas de incorporação de tecnologias (e-GITS) facilitará a gestão do sistema de priorização. |

* O Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos ao setor público. A aplicação do CAP sobre o Preço Fábrica (PF) resulta no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). A lista de medicamentos sujeitos ao CAP está disponível

** Informação disponível no Tutorial TABNET, em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/APRESENTACAO/TABNET/Tutorial_tabNet_FINALout2014.pptx_html/html/index.html#4>. Acessado em 7 de julho de 2015.

Tabela 9. Instrumentos utilizados na gestão da comunicação da priorização em saúde

| Processo | Instrumento | Descrição |
|---------------------------|---|---|
| Avaliação | Editais de pesquisa | Tornam públicos os estudos que serão financiados com recursos públicos. |
| | Diretrizes metodológicas | Tornam públicos os critérios e as expectativas da CONITEC em relação ao conteúdo e à qualidade dos estudos de ATS, permitindo a participação de um maior número de instituições e/ou grupos de interesse (método <i>passivo</i>). |
| Deliberação | Consultas públicas | As recomendações do Plenário da CONITEC são publicadas na página web da instituição por 20 dias; neste período, qualquer cidadão/ã pode acessar o parecer e enviar sugestões e/ou críticas. |
| | Pautas e atas de reuniões da CONITEC | São publicadas na página web da instituição; no entanto, esta prática não é rotineira. |
| Decisão | Audiências públicas | O/A Secretário/a da SCTIE pode solicitar a realização de uma audiência pública para discutir um pleito antes de tomar uma decisão sobre uma solicitação de incorporação, exclusão ou alteração. Qualquer cidadão/a interessado/a pode participar nestas reuniões. |
| | Diário Oficial da União | Todas as decisões do/a Secretário/a da SCTIE são publicadas neste veículo de comunicação oficial do governo. |
| Apelação ou recurso | Diário Oficial da União | Todas as decisões do/a Secretário/a da SCTIE ou do/a Ministro/a da Saúde são publicadas neste veículo de comunicação oficial do governo. |
| Monitoramento e avaliação | SISREBRATS | Divulga os estudos financiados pelo DECIT/SCTIE e/ou realizados por um dos membros da REBRATS, após uma análise de qualidade. |
| | Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) | Divulga os resultados de estudos de ATS e informações sobre tecnologias em saúde na página web da ANVISA. |
| | Revista de Saúde Pública | Uma parceria entre o DECIT/SCTIE e o maior jornal científico do país (Revista de Saúde Pública) garante a organização de suplementos da publicação em temáticas de pesquisas financiadas pelo Departamento. |

complexo e que necessariamente envolve uma troca, ou um *trade-off*, entre o grau de abertura do processo e a necessidade de racionalização de recursos.

No processo de seleção *ativo* de candidatos para avaliação também existe a participação dos diversos grupos de interesse nas reuniões periódicas conduzidas pelo DECIT/SCTIE para identificar, preliminarmente, prioridades de ATS e nas subsequentes “Oficinas de Definição de Prioridades”, que finalmente determinam quais tecnologias serão incluídas nos editais de pesquisa para financiamento público.

3. Avaliação crítica do sistema de priorização

A seção anterior deste documento apresentou o sistema de priorização em saúde no Brasil, incluindo a identificação das instituições envolvidas e a descrição de cada processo. Nesta seção, a priorização será analisada de modo mais crítico, em base a critérios considerados relevantes para o bom funcionamento de um sistema de priorização. Esses critérios foram definidos pelo marco conceitual do BID e têm sido utilizados por outros países para avaliar o desempenho dos processos vigentes; eles estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Critérios para avaliar o desempenho de um sistema de priorização

| Critério | Definição |
|-----------------------|--|
| Coerência | Conexão entre os diferentes processos do sistema de priorização. Que eles estejam enfocados na direção de um objetivo comum. Ausência de contradições dentro de cada processo e entre os processos da priorização. |
| Eficácia e eficiência | Obtenção dos resultados esperados (eficácia) e utilização racional dos recursos (eficiência). |
| Robustez técnica | Aspectos metodológicos que sejam abrangentes, que envolvam as melhores práticas e o uso da evidência, que tenham idealmente referentes internacionais e que sejam aplicados por profissionais qualificados. |
| Legitimidade | Reconhecimento dos processos (e das regras) por parte dos atores envolvidos, afetados e externos ao sistema de priorização. |
| Transparência | Clareza e ausência de ambiguidade nos processos, acesso à informação, confiança no sistema. |

Fonte: Guia metodológico elaborado pelo BID para este estudo.

3.1 Coerência

Nas entrevistas realizadas para a elaboração deste estudo, foi avaliada a opinião dos participantes acerca da existência de um sistema explícito de priorização em saúde no Brasil; ou seja, de um sistema em que existem listas positivas que definem o que deve ser financiado pelo sistema. É interessante notar que apenas um terço dos entrevistados concordou com essa afirmação, enquanto o restante concordou parcialmente ou discordou. Entre as razões apontadas para a discordância, a principal foi a incipiente articulação entre o nível central e as esferas estaduais e municipais, além dos hospitais universitários.

Como foi relatado ao longo deste documento, estados e municípios possuem autonomia para disponibilizar itens que não estejam na RENAME ou RENASES. Embora exista um argumento plausível para que os entes subnacionais selecionem outras tecnologias que não estão incluídas nas listas nacionais, dadas as dimensões territoriais do país e os diferentes perfis de morbimortalidade, a existência de diversos subsistemas de priorização gera uma incoerência, na medida em que são utilizados critérios e procedimentos diferentes em cada instância, e sem que exista um mecanismo de regulação e supervisão.

Embora a normativa da RENASES explicita que as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde devam enviar à CONITEC as solicitações de incorporação de tecnologias às suas listas próprias, na prática isso não ocorre como esperado. De acordo com o atual processo de seleção de tecnologias, ou as SES e as SMS realizam de forma incipiente os estudos de ATS e os submetem à CONITEC ou suas solicitações devem ser analisadas junto com outros atores nas oficinas de priorização, para serem candidatas ao financiamento público. Dessa forma, é evidente que a análise das tecnologias de interesse de estados e municípios não é um processo rápido e há evidência de que as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde têm realizado adequações à RENASES por meio de processos próprios de priorização. No caso da RENAME, como a lei não menciona especificamente a necessidade de estados e municípios utilizarem a CONITEC, os processos próprios de priorização têm se tornado cada vez mais institucionalizados. Como afirmou um dos profissionais entrevistados para este estudo, na prática, o sistema de priorização no Brasil é distinto nas diferentes instâncias que o compõem.

Outro fator que afeta a coerência da priorização é a judicialização para obter novas tecnologias, que vem sendo considerada por muitos atores como um mecanismo de priorização compulsória. Esse fenômeno acarreta diversas inconsistências ao sistema, entre as quais se pode mencionar: (i) a aquisição de tecnologias que não integram a RENAME e a RENASES; (ii) a aquisição de medicamentos não registrados pela ANVISA; (iii) a aquisição de medicamentos para os quais há insuficiente evidência de segurança e eficácia; (iv) a aquisição de medicamentos prescritos por profissionais do setor privado, o que afeta as

diretrizes da política nacional de assistência farmacêutica; (v) a aquisição de medicamentos sem considerar as regras de financiamento do SUS (por exemplo, medicamentos de responsabilidade estadual sendo financiados com recursos municipais); (vi) a aquisição de medicamentos para doenças e agravos à saúde que não estão alinhados às prioridades sanitárias; e (vii) o fato de o direito à saúde ser determinado por uma instância que não se encontra aparelhada, *per se*, para definir os rumos da política sanitária no país (Vieira e Zucchi 2007, pág. 221, Cruz 2014, pág. 230).

Nos últimos anos, o Judiciário tem realizado muitas ações para subsidiar os juízes e demais operadores do direito nos processos decisórios referentes às demandas judiciais na área da saúde. Por exemplo, em 2010, a Recomendação nº 31 do Conselho Nacional de Justiça (CNS) realizou sugestões aos magistrados, como evitar autorizar o fornecimento de medicamentos ainda não registrados pela ANVISA e consultar o gestor público antes de tomar uma decisão⁷⁰. Em seguida, o CNJ publicou a Resolução nº 107, que instituiu o Fórum Nacional do Judiciário (FNJ), para monitorar a resolução das demandas de assistência à saúde (CNS 2015). Uma análise de 95 decisões judiciais do Tribunal de Justiça de Minas Gerais realizada no mesmo ano mostrou que em 40% houve uma discussão técnica sobre as razões pelas quais a medicação não estava disponível no setor público, uma clara mudança de comportamento em relação aos anos anteriores, em que a maioria das decisões foi baseada unicamente nos princípios do direito à saúde e da integralidade (Pires 2010). Apesar desses avanços, os levantamentos realizados no país mostram que a maioria das decisões continua sendo desfavorável ao setor público.

Além de falta de coerência, tanto a incipiente coordenação entre os governos federal, estadual e municipal quanto a judicialização contribuem para agravar as inequidades observadas no SUS. No primeiro caso, as tecnologias selecionadas por meio de processos subnacionais de priorização são financiadas pelo município e/ou estado (dependendo do acordo que se realize na CIB). Como estados e municípios possuem arrecadação própria, os mais ricos podem financiar medicamentos, produtos e procedimentos mais caros para sua população residente, que talvez estejam fora do alcance de estados e municípios mais pobres. Além disso, enquanto alguns estados podem estruturar equipes para gerenciar os processos locais de seleção, avaliação e incorporação de tecnologias, outros não têm a mesma capacidade.

No caso da judicialização, as decisões da justiça priorizam demandas originadas de indivíduos, em detrimento do atendimento dos demais cidadãos (Silva 2013, Cruz 2014). Se-

70 Informação mencionada em Cruz 2014, disponível em <http://www.cnj.jus.br/images/atos_normativos/recomendacao/recomendacao_31_30032010_22102012173049.pdf>. Acessado em 21 de julho de 2015.

gundo um estudo conduzido pelo CNJ, a maioria das ações impetradas na Justiça são individuais, e não coletivas (2015). Além disso, “considerando que somente alguns pacientes que necessitam do fornecimento de medicamentos pelo Estado conseguem o tratamento judicialmente, seja por meio do Ministério Público, da Defensoria Pública, de advogados particulares ou dativos, haveria uma flagrante desigualdade no acesso à Justiça” (Silva 2013, pág. 24). No caso dos recursos impetrados por advogados particulares, existe uma tendência ainda mais clara de benefício dos cidadãos com maior disponibilidade de recursos.

3.2 Eficácia e eficiência

Um dos principais objetivos da priorização é “maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade” (PNGTS, pág. 15). Apesar dos avanços institucionais e processuais ocorridos nos últimos anos, o sistema brasileiro, como o de outros países, continua muito focado na avaliação de medicamentos, em detrimento da avaliação de outras tecnologias. Esse enfoque reduz a capacidade do SUS de se beneficiar da priorização em saúde, reduzindo a eficácia do sistema.

Em um estudo recente, Nunes *et al.* demonstram, por meio de um experimento hipotético, que a baixa realização de ATS de testes e exames diagnósticos (TED), para avaliá-los quanto a sua eficácia, segurança e custos, pode ter consequências graves e potencialmente irreparáveis aos pacientes e à sociedade (2015). TED com altos percentuais de resultados falso-negativos e falso-positivos, por exemplo, não são adequados e podem comprometer o diagnóstico correto (e precoce, no caso de rastreamentos) de doenças e agravos à saúde importantes, como o câncer. Além disso, podem acarretar um “aumento de custos decorrentes da necessidade de repetição dos testes ou de realização de novos TED confirmatórios” (Nunes *et al.* 2015, pág. 10).

A CONITEC tem agilizado muito o processo de incorporação de tecnologias, em especial depois que a lei estabeleceu um limite (180 dias) entre a protocolização das solicitações e a deliberação. Ainda assim, é importante que o Ministério da Saúde e o sistema de priorização como um todo considerem, em médio prazo, um escopo mais amplo de tecnologias que não sejam essencialmente medicamentos.

A judicialização para exigir novas tecnologias que não estão incorporadas à RENAME e à RENASES, igualmente, compromete a eficácia da priorização em saúde. Enquanto, para o SUS, a oferta de medicamentos e outras tecnologias para a população deve levar em consideração as evidências científicas, as prioridades do sistema e os princípios da universalidade e da equidade, que incentivam o poder público a considerar as restrições orçamentárias existentes, para o Judiciário o conceito da integralidade está associado à noção do consumo: o paciente deve ter acesso aos medicamentos e às

tecnologias disponíveis no mercado (Vieira 2009). Desse ponto de vista, a judicialização não contribui para que os objetivos do sistema de priorização sejam cumpridos e alcancem os resultados esperados.

Com relação à eficiência, muitos entrevistados mencionaram que o mecanismo estabelecido pela própria legislação, em que todas as demandas submetidas à CONITEC no método *passivo* devem ser avaliadas, pode estar causando ineficiências. Essa determinação gera um volume de trabalho alto e que, talvez, não represente o melhor uso dos recursos do sistema, pois na ausência de um instrumento de pré-seleção a Comissão pode estar examinando tecnologias obsoletas, redundantes e, até mesmo, desnecessárias, já que elas podem não estar alinhadas às principais necessidades de saúde da população.

De acordo com os entrevistados, uma parte significativa das demandas que chega por meio do método *passivo* é da indústria farmacêutica, que possui capacidades técnicas e financeiras para realizar os estudos de ATS necessários para solicitar a inclusão ou a alteração de uma tecnologia, ao contrário de outros grupos de interesse. Dessa forma, embora o método *passivo* tenha sido concebido para permitir a participação do maior número de interessados, é possível que ele esteja gerando inequidades, as quais têm um impacto tanto na eficácia, pois o sistema não cumpre o objetivo de maximizar os benefícios à saúde, quanto na eficiência, ao promover o uso dos recursos da CONITEC na avaliação de tecnologias potencialmente desvinculadas do perfil epidemiológico. Em efeito, uma análise das demandas submetidas à CONITEC por tema mostra que a maioria estava associada a especialidades, como oncologia, infectologia e reumatologia (Rabelo *et al.* 2016), e não a intervenções preventivas ou de promoção da saúde.

É importante mencionar que a política de comparação de preços instaurada pelo CMED tem contribuído de forma positiva para gerar ganhos de eficiência ao sistema. Conforme mencionado anteriormente, desde a publicação da Resolução CMED 02/2004, “a determinação de preços de produtos novos tem sido baseada na análise comparativa de eficácia terapêutica entre o medicamento novo e os medicamentos já existentes no mercado para a mesma indicação. Com base na melhor evidência científica disponível no momento da análise, avalia-se a superioridade desses produtos em relação aos que existem no mercado. Além disso, a referida Resolução alterou a lógica de análise para precificação de medicamentos novos, novas associações e novas formas farmacêuticas no país, substituindo o uso da média de preços internacionais pelo menor preço encontrado em uma nova lista de países de referência para preço internacional” (Brasil 2013, pág. 3).

Um balanço realizado em 2013 sobre os resultados da Resolução 02/2004 mostrou que esta teve um impacto significativo na redução dos preços de entrada no mercado: 67% das apresentações analisadas tiveram o preço proposto originalmente negado pelo CMED. No total, foi observada

uma variação de 35% entre o preço pleiteado pela empresa e o preço apurado pelo NUREM. “Este resultado representa o quanto a aplicação da Resolução CMED nº 2, de 2004, com os conceitos de avaliação econômica de tecnologias em saúde, pode levar à redução dos preços pleiteados para os medicamentos novos, novas formas farmacêuticas e novas associações no País” (Brasil 2013, pág. 15).

Por último, em se tratando de eficiência, é preciso mencionar que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) implantados pelo marco normativo da priorização em saúde também constituem um instrumento fundamental para garantir o uso adequado e racional das tecnologias em saúde; em outras palavras, como afirmou um dos participantes neste estudo, “para promover o uso da tecnologia certa, para o paciente certo, na hora certa”. Entretanto, faltam avaliações sobre o grau de utilização dos PCDTs nos serviços de saúde.

3.3 Robustez técnica

Desde o período de elaboração da PNCTIS, em 2005, a utilização de evidência científica para subsidiar os processos de incorporação de tecnologias vem sendo discutida no âmbito do SUS. Em 2006, antes mesmo da criação formal da REBRATS, o governo federal estabeleceu parcerias com instituições de ensino para a realização dos primeiros cursos de pós-graduação em gestão de tecnologias em saúde. Desde então, a promoção do uso de ATS como subsídio para a tomada de decisão assim como a formação de recursos humanos vêm sendo fortalecidos.

A REBRATS tem desempenhado um papel fundamental no desenvolvimento dessa área de conhecimento, assim como na qualificação de profissionais. Essa estratégia descentralizada tem sido muito útil para um país com as dimensões e heterogeneidades do Brasil. Um grande número de estudos de ATS, financiados com recursos públicos, por meio dos editais, vem sendo realizado por instituições vinculadas à Rede. A REBRATS também vem apoiando o SUS na formulação de diretrizes metodológicas e na sistematização e na difusão dos estudos. Os atores entrevistados para este trabalho mencionaram diversas vezes que todo o processo de avaliação de tecnologias vem adquirindo cada vez mais robustez técnica no país. Conforme o interesse por esse campo de atuação aumenta, a tendência é que o processo se profissionalize cada vez mais. Ao Ministério da Saúde, cabe continuar promovendo o fortalecimento da REBRATS e de outras redes de cooperação, como a Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino (RNPC)⁷¹. Também é importante que o Ministério da Saúde fomente a formação de recursos hu-

manos nas esferas estaduais e municipais do SUS, para que as iniciativas de priorização nesses âmbitos sejam conduzidas por pessoas com expertise em ATS.

Ainda em relação ao processo de avaliação de tecnologias, a criação da CONITEC permitiu a composição de um grupo técnico qualificado para avaliar a evidência apresentada sobre uma tecnologia candidata de inclusão no SUS, que ocorre no âmbito da Secretaria-Executiva da Comissão, exercida pelo DGITS. Os integrantes do DGITS foram capacitados para analisar os estudos de ATS de forma adequada e levar conclusões de maneira estruturada para o Plenário. Antes, na época da CITEC, este trabalho era realizado por uma equipe técnica do DECIT, que era o representante com direito a voto na CITEC. Atualmente a REBRATS não participa deste trabalho realizado pela CONITEC, o que, na opinião de alguns atores, poderia acrescentar, além de robustez técnica, independência ao processo. Na época da CITEC, especialistas de centros da REBRATS estavam vinculados formalmente ao processo de análise.

Com relação ao processo de deliberação, a maior crítica realizada é a falta de critérios explícitos e pactuados entre os membros da CONITEC para basear as recomendações da Comissão. Embora existam parâmetros para selecionar as tecnologias que devam ser avaliadas (no método *ativo*) e para a realização dos estudos de ATS (diretrizes metodológicas), os critérios utilizados pela CONITEC para realizar uma recomendação ao Secretário da SCTIE não estão claramente definidos. Há dimensões que são discutidas, como a carga da doença e a logística de implantação nos serviços, e as recomendações são tomadas, preferencialmente, por consenso, o que em teoria contribui para melhorar o nível técnico das deliberações, pois os participantes devem justificar os votos a favor e contra uma solicitação, como ocorre no México. No entanto, a falta de parâmetros formais, na opinião de muitos entrevistados para este estudo, possibilita a tomada de decisões que podem ser consideradas *ad hoc*.

Uma análise das avaliações dos relatórios elaborados pela CONITEC, realizada recentemente⁷², sugeriu algumas limitações importantes ao trabalho que vem sendo realizado pela Comissão. A análise incluía, entre outros, a existência de heterogeneidade de critérios quando se analisam as implicações clínicas de eficácia e segurança, havendo inconsistências em relação às avaliações realizadas por outras agências internacionais, a citação seletiva de estudos e de resultados (por exemplo, menção a um evento adverso, mas falta de referência a uma medida de efetividade), e o descarte de evidências apresentadas durante o período de consulta pública. Embora não seja escopo deste estudo avaliar o trabalho técnico realizado pela CONITEC, essas críticas reforçam a importância de a Comissão usar critérios explícitos e definir parâmetros claros e transparentes, garantindo consistência e legitimidade às recomendações.

71 A RNPC foi instituída em 2005 pelo Ministério da Saúde, em parceria com o Ministério de Ciência e Tecnologia, para promover a pesquisa clínica baseada nas melhores práticas e nas necessidades do SUS. A RNPC foi idealizada para incentivar a integração dos centros de pesquisa clínica e o intercâmbio de conhecimento e informação entre os investigadores.

72 Trabalho realizado por Nishikawa, Vianna, Comparini e Clark (2015).

Neste ponto, também é importante ressaltar o tema da independência. A SAS, por exemplo, é uma secretaria com ações finalísticas para a política de saúde. Isso a faz exercer muita pressão e influência sobre os processos conduzidos pela CONITEC, pois as decisões têm um impacto financeiro direto no orçamento da Secretaria (o impacto orçamentário, como foi discutido, é um critério de incorporação de tecnologias). Ao contrário de organizações como o NICE, em que existe mais independência operacional da autoridade sanitária nacional, no caso do Brasil o Plenário da CONITEC é composto pelos principais atores do sistema, como as Secretarias finalísticas do Ministério da Saúde. Essa abordagem possui vantagens e desvantagens; para ser mantida, no entanto, é fundamental a adoção de critérios explícitos e claros.

Por último, é importante abordar a robustez técnica dos métodos conduzidos pela ANVISA, no âmbito do processo de aprovação para comercialização. Embora se encontre em uma fase de consolidação, o registro de medicamentos no Brasil está bem regulamentado, comparável em conteúdo à regulamentação de outras agências reguladoras mais avançadas⁷³. O modelo atualmente adotado de avaliação de *eficácia e segurança* por consultores *ad hoc* agilizou a análise dos processos de registro, uma vez que ela é feita em paralelo com a análise interna, que se concentra fundamentalmente na *qualidade* de requisitos técnicos do produto. Como, particularmente no caso de novas moléculas, são pelo menos dois consultores a quem a ANVISA solicita pareceres, não é raro que esses pareceres não sejam totalmente concordantes, e que por vezes sejam de fato discordantes. É imprescindível, nesse modelo, que a ANVISA, autoridade regulatória sanitária, tenha capacidade técnica para exercer seu papel institucional, tomar decisões, e deixar transparente no seu parecer conclusivo o porquê das decisões tomadas.

Nesse sentido, o desempenho da instituição e a consolidação do processo de registro de medicamentos dependem muito da atenção que a ANVISA dará à área em termos de recrutamento e capacitação de recursos humanos.

A agência tem promovido uma aproximação entre as áreas de pesquisa clínica e registro de novos produtos. A primeira, porém, requer melhor regulamentação sanitária no Brasil, e talvez, uma maior integração com a Comissão

73 Embora tome conhecimento e se utilize habitualmente das avaliações feitas por outras agências reguladoras, a ANVISA não necessariamente respalda decisões tomadas por elas. A ANVISA, por exemplo, não tem registrado medicamentos antineoplásicos novos sem que sua eficácia esteja respaldada por ensaios clínicos fase III que tenham avaliado desfechos importantes, como sobrevida. Outras agências têm se utilizado de critérios menos exigentes para a concessão de registros provisórios desses produtos, mas tal não tem sido adotado pela ANVISA, por discordar quanto a existirem nesses casos elementos suficientes para registro mesmo que provisório, além de não haver previsão legal para esse tipo de registro no Brasil.

Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). O crescimento dessa área também depende de uma política nacional de fomento à pesquisa ainda mais robusta (ver Box 4) e da formação e da capacitação de recursos humanos.

BOX 4. Pesquisa Clínica em Saúde no Brasil

Apesar dos avanços na produção e no uso de ATS como subsídio nas decisões sobre cobertura, é importante mencionar que os recursos para a pesquisa clínica no Brasil ainda são escassos em comparação com outros países. O registro de medicamento pela ANVISA, por exemplo, depende, em grande parte, de pesquisas sobre a segurança e a eficácia de tecnologias realizadas fora do Brasil, pela ausência de investigações primárias produzidas em território nacional. A falta de estudos realizados no país e a consequente ausência de evidência local sobre a segurança e a eficácia de determinados medicamentos contribuem para retardar o processo de registro de medicamentos.

A política de fomento à pesquisa no sistema público de saúde está sendo fortalecida para transformar esse cenário, mas este é um processo que ainda requer alguns anos de maturação e investimentos. Desde 2005, com a criação da RNPC, o Ministério da Saúde, em parceria com o MCT, tem aumentado os recursos destinados à realização de pesquisas clínicas, por meio da publicação de editais enfocados em áreas de investigação prioritárias para o SUS. Segundo uma busca realizada na base de dados do DECIT/SCITIE (Pesquisa Saúde), com o filtro “pesquisa clínica”, entre 2002 e 2009 foram financiados 240 projetos, por um valor total de R\$ 126 milhões*. Uma reclassificação realizada pelo Departamento identificou que, destes, 38 são ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos, 80 são projetos de pesquisa básica, 46 são estudos pré-clínicos, 37 são pesquisas clínicas excluindo ensaios clínicos e 24 são projetos de infraestrutura em pesquisa clínica, entre outros (Brasil 2011c). Neste momento, o DECIT/SCITIE está cofinanciando o mapeamento e o dimensionamento da capacidade nacional instalada de pesquisa clínica por especialidade médica, com o objetivo de auxiliar o Ministério da Saúde a direcionar a realização de novos ensaios clínicos**.

Outro aspecto que contribui para limitar a realização de pesquisas clínicas no país é o tempo dos processos. Segundo Nishioka, “além da avaliação ética (...), que é feita por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) e, em certos casos, pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), existem também a avaliação da ANVISA, feita para estudos com medicamentos e produtos para a saúde com finalidade de futuro registro, e a da Comissão Técnica Nacional de Biossegurança (CTNBio), para estudos com microrganismos geneticamente modificados” (2006, pág. 17). As diversas instâncias de aprovação tornam longa a aprovação de estudos clínicos e diminuem a competitividade nacional para a realização de estudos multicêntricos internacionais (Nishioka 2006).

Para acelerar esse processo, a ANVISA aprovou recentemente novas normas de admissão, que definem prazos para que a Agência avalie os Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) que contêm projetos de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil (RDC 9/2015). Ainda assim, é necessário fortalecer as demais instâncias envolvidas e as relações entre elas para agilizar cada vez mais as etapas e, ao mesmo tempo, manter “os rigores ético e processual que a questão exige” (Dainesi e Goldbaum 2012).

* Todos os projetos são apoiados pelo DECIT/SCITIE, com a parceria financeira do CNPq, da Finep, de Fundações de Amparo à Pesquisa e de Secretarias Estaduais de Saúde e de Ciência e Tecnologia.

** Informação disponível em apresentação realizada pelo Ministério da Saúde.

3.4 Legitimidade

O marco normativo da priorização em saúde no Brasil tem contribuído para garantir a legitimidade do sistema e o reconhecimento dos processos por parte dos atores envolvidos. A base legal define o funcionamento de cada processo e as competências das instituições envolvidas de forma objetiva, embora possa ser argumentado que falta um documento técnico/operacional que explicita todos os processos da priorização de forma detalhada e compreensiva para os interessados.

Com relação aos atores afetados e externos ao sistema de priorização, é possível que existam mais desafios. A população, em geral, não apenas desconhece como funcionam os processos de incorporação de tecnologias ao SUS, mas tem muito pouco conhecimento acerca de seus direitos e de quais medicamentos e procedimentos estão disponíveis no sistema público de saúde. Na opinião de alguns entrevistados, até mesmo os profissionais da saúde e os grupos de pacientes não têm se apropriado e não estão participando ativamente na priorização. Embora esteja prevista a participação do CNS nas reuniões plenárias da CONITEC, o envolvimento dos usuários nesse processo tem sido reduzido no Brasil. A obrigatoriedade de submeter à consulta pública todas as propostas abre, em tese, a possibilidade de participação da sociedade. Entretanto, essa iniciativa, isolada, não tem elevado o engajamento da população.

Nesse sentido, o desenvolvimento de estratégias para a comunicação com a sociedade deverá merecer a atenção do Ministério da Saúde nos próximos anos. É possível que, por detrás dessa falta de conhecimento e apropriação, também existam temas como a complexidade do SUS e a tecnicidade das informações difundidas e/ou dos instrumentos de comunicação. As próprias RENAME e RENASES, por exemplo, são de difícil compreensão para uma pessoa que não faça parte do sistema. Para que a população saiba a que medicamentos, produtos e procedimentos têm direito, seria necessário que essas relações fossem publicadas em um formato mais simples e acessível. A veiculação de informação sobre os processos de incorporação de tecnologias ao SUS poderia, inclusive, conscientizar os cidadãos acerca das limitações (financeiras) do sistema.

Outro aspecto que deve ser mencionado é a percepção, por parte de alguns atores, de que a priorização não oferece oportunidades iguais para todos, ou seja, que ela não está criando as condições necessárias para que a participação seja equânime. Essa afirmação está vinculada ao processo de seleção de tecnologias para avaliação, no qual alguns requerentes têm mais capacidade para realizar estudos de ATS e submeter solicitações de inclusão, exclusão ou alteração que outros. Essa característica do sistema, além de gerar inequidades, gera a percepção de favorecimento de alguns grupos, o que pode acarretar suspeitas em relação aos resultados da

priorização. Logo, é necessário criar mecanismos para assegurar que os processos de ATS e de tomada de decisão sejam vistos como legítimos pelos diversos grupos de interesse.

3.5 Transparência

Como mencionado em outras seções deste documento, a participação social é um importante princípio do SUS; por esse motivo, na maioria dos processos da priorização em saúde foram implementados mecanismos para garantir a transparência, de modo que a sociedade e os atores mais diretamente envolvidos possam estar informados e tenham a opção de participar. Apesar desse cuidado, na opinião de muitos entrevistados ainda há aspectos que podem ser melhorados.

A maior crítica realizada foi a falta de publicidade dos critérios utilizados nas deliberações finais sobre incorporação ou exclusão de tecnologias no SUS. Em outras palavras, além de serem definidos explicitamente, é importante para os participantes que esses parâmetros sejam públicos – a falta de informação detalhada e acessível sobre os critérios utilizados pelo Ministério da Saúde para suas deliberações faz com que muitos atores permaneçam críticos. Além disso, as reuniões da CONITEC não são públicas, como em outros países, e as atas das reuniões da Comissão não são sistematicamente publicadas na internet. Uma rápida pesquisa no site da CONITEC mostra que apenas uma parcela pequena das atas é publicada. Nesse sentido, falta transparência para que a sociedade e os atores interessados estejam informados e possam participar ativamente no sistema.

Alguns entrevistados mencionaram que a indústria farmacêutica ainda tem muita força para influenciar os processos, mas não ficou claro neste estudo os mecanismos por meio dos quais a indústria estaria operando. Outros mencionaram que em algumas instâncias do sistema prevalecem critérios políticos, e não técnicos. Da mesma forma, não foi possível acessar essa informação a partir das informações e os dados coletados e analisados para este documento.

É possível que a falta de transparência mencionada por alguns dos profissionais entrevistados gere falta de confiança e/ou contribua com a percepção de que os processos não são legítimos e que existem influências externas que não estão vinculadas a aspectos técnicos. Nesse sentido, é muito importante que o sistema adote todas as medidas necessárias para garantir a transparência e melhorar a impressão e a opinião da sociedade acerca da priorização.

4. Conclusões e recomendações

A priorização em saúde no Brasil começou a ser implantada nos anos 2000 e encontra-se em fase de crescimento e amadurecimento. Nos últimos 15 anos, pode-se afirmar que houve muitos avanços importantes, entre os quais merecem ser destacados:

- A constituição da CONITEC, que incorporou as lições aprendidas da CITEC e “respondeu” a algumas das limitações que haviam sido observadas na antiga Comissão;
- A formalização da RENAME e da RENASES, listas positivas que definem na esfera nacional os medicamentos, produtos e procedimentos que devem ser ofertados a população pelo sistema público de saúde;
- A instituição de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para guiar a assistência e a dispensação de medicamentos e produtos, contribuindo para o uso adequado e racional das tecnologias;
- O estabelecimento de uma política de comparação de preços de medicamentos pelo CMED, gerando ganhos de eficiência para o sistema;
- A criação da REBRATS, um modelo bem-sucedido de parceria com a sociedade para avançar em pontos críticos do sistema de priorização; e
- A própria criação da ANVISA, em 1999, que em poucos anos se transformou em uma instituição-modelo para toda a região da América Latina e do Caribe.

Apesar de todos os progressos observados, é importante reconhecer que ainda existem desafios, ou oportunidades de melhora, os quais são inerentes a qualquer sistema nesta etapa de consolidação. Nesta última seção do documento, serão abordadas as principais limitações identificadas no desempenho do sistema de priorização, por cada um dos critérios analisados na seção anterior: coerência, eficácia e eficiência, robustez técnica, legitimidade e transparência.

Antes de proceder a esta última seção, é importante mencionar que existe uma agenda pendente de pesquisa sobre a priorização em saúde no Brasil e no exterior, que emerge a partir de questões-chave discutidas neste documento. Esta agenda inclui, entre outros temas: (i) a gestão dos processos de priorização e decisões de cobertura em sistemas descentralizados de saúde, nos quais os entes subnacionais possuem autonomia administrativa e financeira; (ii) a priorização em sistemas universais de saúde, em que a assistência integral é considerada um direito que pode ser questionado pela população na justiça; e (iii) a priorização na saúde suplementar, um tema que não foi abordado neste trabalho. Esses tópicos deverão ser o alvo de novos estudos e pesquisas nos próximos anos.

Coerência

Iniciativas de priorização subnacionais. Não existe uma recomendação clara para as iniciativas de priorização subnacionais, e qualquer alternativa deve considerar tanto o caráter federativo do país quanto os princípios da universalidade e da igualdade. Uma opção poderia ser a mudança das regras dos processos de seleção de tecnologias e avaliação, para privilegiar as demandas de estados e municípios; neste mo-

mento, as demandas são avaliadas por ordem em que são submetidas à CONITEC. Esta solução poderia envolver, inclusive, um planejamento integrado com SES e SMS, para definir um plano de trabalho semestral e, potencialmente, compartilhar responsabilidades processuais. Outra opção poderia ser a maior coordenação dos processos de incorporação de tecnologia em saúde nos âmbitos interfederativos, por meio da sistematização de procedimentos e critérios, de modo que as iniciativas subnacionais complementem a RENASES e a RENAME com base nos mesmos parâmetros utilizados no âmbito nacional. Neste momento, há regras sobre o tema, mas elas são muito amplas e abrem margem para a independência de ações. A priorização, da maneira como está sendo realizada, possui uma limitação, e é importante que ela seja trabalhada com os atores do sistema, por meio de canais de comunicação interfederativos, aproveitando as instâncias de articulação e negociação do SUS.

Judicialização. Como foi mencionado, nos últimos anos o país vem desenvolvendo diversas estratégias para informar as ações dos magistrados e contornar a magnitude dos processos judiciais. Em Araguaína, no Estado de Tocantins, por exemplo, foi criado um Núcleo de Apoio Técnico (NAT) para assegurar maior eficiência na solução das demandas judiciais envolvendo a assistência à saúde. O NAT trabalha em parceria com a ouvidoria municipal na mediação de conflitos, no diálogo interinstitucional e no alcance de soluções extrajudiciais para as demandas em saúde, o que vem reduzindo muito o número de casos novos na justiça (CNS 2015). Segundo a Secretaria Municipal de Saúde de Araguaína, em 2013, de um total de 1.397 demandas judiciais, apenas 85 resultaram na instauração de processos, dos quais 58 tiveram os pedidos de liminares deferidos em favor dos autores. Em 2014, das 2.445 demandas, somente 73 foram judicializadas e 47 tiveram pedidos deferidos⁷⁴. Em Lages, no Estado de Santa Catarina, foi criado um Núcleo de Conciliação de Medicamentos, para “atender com efetividade e eficácia as solicitações de medicamentos pelos usuários do SUS que ainda não foram judicializadas, (...) por meio de uma central de conciliação pré-processual” (CNS 2015, pág. 78). No Estado de São Paulo, também está sendo criado um NAT, para “estabelecer canais de relacionamento com o Poder Judiciário, em que a SES/SP possa colocar de maneira racional a contestação a determinadas incorporações que podem ser prejudiciais aos pacientes, além de tornar muito difícil a adoção de uma política de aquisição de insumos fundamentada em bases científicas” (Muller 2012, pág. 132). Tendo em vista os resultados posi-

74 Informação disponível em <<http://www.tjto.jus.br/index.php/listagem-noticias/3265-reducao-de-processos-de-judicializacao-da-saude-em-araguaina-sera-destaque-na-ii-jornada-de-direito-da-saude-em-sp>>. Acessado em 8 de agosto de 2016.

vos alcançados por essas experiências e outras similares no Brasil, é importante que elas continuem a ser analisadas e sistematizadas. Uma publicação recente do CNJ recomenda, como estratégia à judicialização, uma atuação mais ativa e extrajudicial dos poderes executivo e judiciário nas políticas públicas de saúde, com foco no diálogo interinstitucional, no estabelecimento de acordos com os gestores, na sensibilização das instituições, na atuação preventiva (pré-processual) e na articulação com os Conselhos de Saúde (2015, págs. 129-130). O Ministério da Saúde tem desenvolvido um Sistema de Controle de Demandas Judiciais que permitirá aos municípios, estados e à união monitorar as demandas judiciais em saúde, bem como o cumprimento destas.

Eficácia e eficiência

Enfoque do sistema de priorização em medicamentos. À medida que a priorização em saúde no Brasil se institucionaliza, é provável que a demanda da CONITEC aumente, de modo que seja necessário que alguns processos sejam reavaliados, para continuar garantindo a agilidade do sistema. É importante que o modelo não se restrinja apenas à aquisição de medicamentos. Uma rápida pesquisa na internet sobre TED, por exemplo, deixa evidente a variação que existe em relação a um equipamento, desde um mamógrafo até um aparelho de ressonância magnética (como nível de complexidade, funções e custos, entre outros). A decisão por um mamógrafo digital ou analógico, por exemplo, também deveria ser alvo da priorização em saúde, levando em consideração aspectos como preço, acurácia, precisão, grau de exposição à radiação etc. Nesse momento, poderia ser considerada inclusive a implantação de soluções intermediárias (e temporárias), por meio de revisões rápidas da literatura e da análise de estudos de custo-efetividade realizados em outros países, mas que norteie, principalmente, os processos de compras públicas grandes, como a aquisição de equipamentos na esfera nacional para distribuição para estados e municípios.

Análise de todas as demandas submetidas à CONITEC (método reativo). Existem algumas alternativas que poderiam ser consideradas para diminuir as ineficiências associadas a esta etapa da priorização. Um recurso poderia ser a utilização de um mecanismo de pré-seleção, como na época da CITEC, em que os interessados submeteriam solicitações à CONITEC, as quais seriam pré-avaliadas com base nos critérios utilizados pelo DECIT no método *ativo*. Em caso de ter luz verde, a organização ou entidade poderia proceder à realização e à apresentação dos estudos de ATS. Outra opção poderia ser a definição de alguns critérios para a apresentação à CONITEC, como o alinhamento às metas sanitárias, ou uma maior aproximação entre a indústria farmacêutica e os demais grupos, para que exista uma maior confluência de interesses nas prioridades de pesquisa. Como no caso das iniciativas subnacionais de priorização, o mais importante é que o tema seja

discutido nos espaços apropriados do SUS, para que o sistema de priorização seja cada vez mais aperfeiçoado.

Inequidade de acesso aos processos da priorização. Com relação às potenciais inequidades geradas pelo sistema, trata-se de um tema que deverá merecer a atenção do Ministério da Saúde nos próximos anos. Embora o método passivo tenha sido concebido para tornar o processo mais participativo, se ele está produzindo outras consequências, que não haviam sido antecipadas, é fundamental que seja reavaliado. Um dos profissionais entrevistados para este trabalho mencionou que essa dinâmica está começando a mudar e que o setor produtivo vem recebendo muitas decisões desfavoráveis este ano, enquanto as demandas que chegam à CONITEC diretamente da SAS, por exemplo, têm recebido muitas decisões favoráveis – o que, na opinião do entrevistado, estaria desencorajando a indústria farmacêutica a enviar solicitações de incorporação de tecnologias. Na prática, essa dinâmica não altera o principal problema, que é a falta de acesso aos processos da priorização. Usuários ou grupos de pacientes, por exemplo, não têm como aceder ao sistema porque não têm como produzir os estudos de ATS, ao mesmo tempo que não estão suficientemente informados para participar em atividades como oficinas de priorização. Em termos de participação social, o que se observa no SUS, ainda hoje, é que esta segue sendo muito restrita a grupos organizados e politicamente ativos, o que tende a afastar os cidadãos menos engajados. Se a priorização no Brasil não está gerando igualdade de acesso, é fundamental que os atores envolvidos repensem esse aspecto e proponham estratégias mitigadoras.

Método de fixação dos preços de medicamentos e PCDT. O método de fixação de preços utilizado no Brasil, com a apresentação de informações *econômicas* por parte da empresa na etapa de registro, a análise comparativa de eficácia terapêutica entre o medicamento novo e os medicamentos já existentes no mercado para a mesma indicação, e a precificação baseada em uma lista de países de referência para o preço internacional, é única na América Latina. É importante que as lições aprendidas desta experiência, assim como seus resultados, sejam sistematizadas e compartilhadas com outros países da região. Os PCDT, instituídos pela Lei 12.401/2011, também são um avanço importante, cujo potencial impacto no uso racional de medicamentos deve ser acompanhado e analisado. Também seria importante que os PCDT incluíssem outras tecnologias além de medicamentos. Por exemplo, poderiam haver PCDT para o uso de mamografias, indicando os casos que poderiam ser realizados por meio de mamógrafos convencionais e quais deveriam ser realizados por mamógrafos digitais.

Robustez técnica

Fortalecimento da REBRATS. A REBRATS se constituiu como um sistema de inteligência avaliativa em rede, que hoje conta

com mais de 1.100 pesquisadores⁷⁵. Devido ao papel que a REBRATS vem adquirindo no sistema de priorização, é muito importante que o Ministério da Saúde continue apoiando a rede em seu crescimento e desenvolvimento, de forma que se transforme em uma aliada na consolidação dos processos. Em um cenário de aumento da demanda da CONITEC, os profissionais qualificados da rede também deveriam ser acionados para apoiar atividades da Comissão, ou de outras áreas técnicas do Ministério da Saúde vinculadas à priorização, aos moldes dos consultores *ad hoc* que trabalham com a ANVISA. A Rede também possui um papel fundamental na padronização de métodos e na formação de recursos humanos e no aumento do número de pessoas com interesse e expertise em ATS; nesse sentido, quanto mais apoio institucional houver para o desenvolvimento de cursos de ATS e de pós-graduação nesta área, maiores serão os avanços na priorização em saúde. A REBRATS pode apoiar, inclusive, a sensibilização dos gestores estaduais e municipais de saúde quanto à importância do desenvolvimento de estruturas locais de gestão de tecnologias em saúde.

Critérios utilizados nas deliberações. É muito importante que os atores envolvidos na priorização elaborem e validem com a sociedade os critérios de incorporação de tecnologias que serão utilizados no processo de deliberação, de acordo com os valores considerados relevantes pela população. Uma opção neste sentido poderia ser o emprego de uma metodologia já validada de estratificação de relevância, como o GRADE – *Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation* –, ou outros que tenham sido testados de maneira bem-sucedida em contextos similares ao brasileiro. Também é fundamental que esses parâmetros, além de quaisquer outros protocolos internos utilizados pela Comissão para guiar suas recomendações, sejam públicos e reconhecidos por todos os atores, para garantir a legitimidade do processo.

Desempenho técnico da ANVISA. O trabalho realizado pela ANVISA é complexo e demanda um elevado grau de qualificação e expertise profissional, para o qual é necessário o desenvolvimento de competências específicas. O desenvolvimento de estratégias para a capacitação permanente dos técnicos da Agência para o exercício de suas funções é fundamental para fortalecer a autonomia, a transparência e o desempenho da instituição, assim como para melhorar os processos de regulação (Silva e Soares 2009). A parceria com centros formadores, núcleos de estudo e redes de cooperação em investigação e pesquisa é uma parte importante dessa estratégia, contribuindo para garantir a continuidade e a sustentabilidade desses

esforços. Intercâmbios com outras agências reguladoras também contribuirão para a aquisição de experiência e o treinamento especializado em atividades de interesse da instituição.

Legitimidade

Marco normativo da priorização. O marco normativo da priorização é robusto e contribui para garantir a ressonância do sistema. No entanto, a informação sobre os processos da priorização em saúde não está sistematizada em um único documento, o que poderia facilitar o acesso e a compreensão dos atores interessados acerca do funcionamento do sistema. O Ministério da Saúde poderia considerar a produção de um documento técnico/operacional ou de um guia que descreva as etapas do processo, incluindo os diferentes métodos de seleção de tecnologias, os estudos necessários, as diretrizes metodológicas, os mecanismos de participação e controle social e a legislação pertinente, de forma consolidada, entre outros.

Desconhecimento dos processos por parte dos atores externos. Dada a complexidade do sistema público de saúde e a falta de conhecimento dos cidadãos, são necessários investimentos para informar a população sobre o SUS e a priorização em saúde, incluindo os profissionais de saúde e os grupos de pacientes. Nesse sentido, o desenvolvimento de estratégias para a comunicação, a participação e o exercício do controle social deverá merecer a atenção do Ministério da Saúde nos próximos anos, incluindo a produção de versões simplificadas de documentos como a RENAME e a RENASES; a criação de espaços para a escuta dos profissionais da saúde nos serviços; a promoção do engajamento dos usuários nas atividades de priorização e avaliação de tecnologias (incluindo as oficinas de definição de prioridades); a popularização de instrumentos como a consulta pública; e a participação nos Conselhos Municipais de Saúde, entre outras ações.

Transparência

Socialização de critérios, reuniões e documentos relacionados à priorização. Decisões de cobertura relativas a novas tecnologias e serviços inevitavelmente criam vencedores e perdedores. Por isso, a transparência dos processos usados para informar essas decisões é fundamental para assegurar justiça e legitimidade em tais decisões. Nesse sentido, é importante que o Ministério da Saúde adote todas as medidas necessárias para garantir a transparência, incluindo a publicação dos critérios utilizados pela CONITEC nas deliberações; a publicação das pautas das reuniões da CONITEC, com antecedência, e a abertura das reuniões ao público; e a publicação de todas as atas de reuniões no site da Comissão, com descrições detalhadas das discussões e dos processos decisórios.

75 Informação disponível em <http://www.reciis.icict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/1026/pdf_1026>. Acessado em 26 de fevereiro de 2016.

Referências bibliográficas

- Advocacia-Geral da União; Ministério da Saúde (2012). *Intervenção Judicial na saúde pública: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das justiças estaduais*. Brasília. Disponível em <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/29/Panorama-da-judicializa-o-2012-modificado-em-junho-de-2013.pdf>>. Acessado em 21 de julho de 2015.
- Andrade, Priscila; Carvalho, Denise (2014). Formulação da Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde: retrospectiva do movimento dos grupos de interesse. *Revista de Políticas Públicas*, São Luís, 18:2, p. 573-585.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (2016). *Diretrizes Metodológicas: Avaliação de Desempenho de Tecnologias em Saúde. Desinvestimento e Reinvestimento*. Ministério da Saúde, Brasília.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (2015a). *Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014 (9)*. Ministério da Saúde, Brasília. 228 p.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, CONITEC (2015b). *Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas: Relatório de Recomendações*. Ministério da Saúde, Brasília.
- Brasil, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (2015c). *A Gestão do SUS/ Conselho Nacional de Secretários de Saúde*. Brasília: CONASS, 2015.133 p.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2015d). *Relatório de Atividades da ANVISA – 2014*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2015.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Regulação, Avaliação e Controle de Sistemas, Coordenação Geral de Planejamento e Programação das Ações de Saúde (2013a). *Diretrizes e Proposições Metodológicas para a Elaboração da Programação Geral das Ações e Serviços de Saúde*. Brasília, DF. Disponível em <[http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Orienta%20PGASS%20\(Anvisa_COAP\)%2024mai13.pdf](http://www.cvs.saude.sp.gov.br/up/Orienta%20PGASS%20(Anvisa_COAP)%2024mai13.pdf)>. Acessado em 2 de agosto de 2015.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias. (2013b). *Efeitos da Resolução CMED nº 02/04 no processo de análise de preços de novos medicamentos*. ANVISA, Brasília.
- Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2013c). *Relatório de Atividades da ANVISA – 2012*. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: ANVISA, 2013.
- Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde (2011a). *Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022/Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde*.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2011b). *Avaliação de tecnologias em saúde: seleção de estudos apoiados pelo Decit*. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, Brasília.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2011c). *Fortalecendo a Pesquisa Clínica no Brasil: a importância de registrar os ensaios clínicos*. *Revista de Saúde Pública*, 45 (2):436-9.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2011d). *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Série A. Normas e Manuais Técnicos (3)*: 80p.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2010a). *Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. Revista de Saúde Pública*, 44:2: 381-3.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2010b). *Decit 10 anos. Série B. Textos Básicos de Saúde*: 56p.
- Brasil, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (2009). *O SUS de A a Z: garantindo saúde nos municípios*. Editora do Ministério da Saúde, Brasília. *Série F. Comunicação e Educação em Saúde (3)*: 480p.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. *Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS*. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2009.
- Brasil, Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (2008a). *Projeção da População do Brasil por sexo e idade 1980-2050. Revisão 2008. Estudos e Pesquisas, Informação Demográfica e Socioeconômica no. 24*. IBGE, Rio de Janeiro.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2008b). *Saúde define prioridades de pesquisa*. Ministério da Saúde, Brasília. *Rev Saúde Pública* 2008;42(5):974-7.
- Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia (2008c). *Seleção de prioridades de pesquisa em saúde: guia PPSUS*. Ministério da Saúde, Brasília.
- Brasil, Conselho Nacional de Secretários de Saúde (2003). *Para entender a gestão do SUS*. Conselho Nacional de Secretários de Saúde, Brasília: CONASS, 2003.
- Brasil, Ministério da Saúde, Coordenação Geral de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Anais da I Conferência Nacional de Ciência e Tecnologia em Saúde (1994). Brasília: Coordenação Geral de Desenvolvimento Científico e Tecnológico.
- Cruz, Mariana Fordellone Rosa. (2015). *O Dever do Estado na Efetivação do Direito à Saúde: os papéis dos Poderes Executivo, Legislativo e Judiciário*. Dissertação, Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo. Recuperado em <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6135/tde-17102014-101022/>>.
- Distrutti, Marcella (2012). *Policy Analysis of the Fragmentation of the Pooling Function of the Brazilian Public Health Care Financing System*. Dissertação, London School of Economics and Political Science, Londres.
- Banco Interamericano de Desenvolvimento, Divisão de Proteção Social e Saúde, Rede Criteria (2014). *Evaluación de Tecnologías en Salud. El caso de Brasil*. Documento elaborado a partir da apresentação do Dr. Denizar Vianna, realizada na Rede Criteria em abril de 2014. Disponível em <https://publications.iadb.org/bitstream/handle/11319/7064/Evaluacion_de_tecnologias_en_salud_El_caso_de_Brasil.pdf?sequence=1>.
- Dainesi S, Goldbaum M (2012). *Pesquisa clínica como estratégia de desenvolvimento em saúde*. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(1):2-6.
- Dutra, Felipe; Pinheiro, Roseni. (2015). *Judicialização da saúde no Brasil: dados e experiência*. Conselho Nacional de Justiça, Brasília.
- Galan-Sarmiento, Augusto, Camacho-Rojas, Sandra e Muñoz, Ana Lucía (2014). *Enfoque sistémico de la priorización de tecnologías de salud a financiar con recursos públicos: el caso colombiano*. Documento do Banco Interamericano de Desenvolvimento, Washington, DC (forthcoming).

- Giedion, Úrsula, Muñoz, Ana Lucía, Ávila, Adriana (2012). Introducción a la Serie de Priorización Explícita en Salud, *in* Serie de Notas Técnicas sobre Procesos de Priorización de Salud. Banco Interamericano de Desarrollo, Washington, DC (IDB TN 397).
- Gragnotati M, Lindelow M, Couttolenc B. (2013). *Twenty Years of Health System Reform in Brazil: An Assessment of the Sistema Único de Saúde. Directions in Development*. Washington, DC: World Bank.
- Iunes R, Cubillos-Turriago L, Escobar ML (2012). "Universal health coverage and litigation in Latin America", *En Breve* 178, Banco Mundial.
- Lapenta, A. e Costa, M. (2012). *Avanços e desafios na municipalização do Sistema Único de Saúde no Brasil*. XVII Congresso Internacional del CLAD sobre la Reforma del Estado y de la Administración Pública, Cartagena, Colombia, 30 oct. - 2 nov.
- Müller, Sérgio Swain (2012). "A avaliação de tecnologias de saúde e a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo." *BIS. Boletim do Instituto de Saúde (Impresso)* 14.2: 131-133.
- Nishioka S (2006). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. *Revista da Associação Médica Brasileira*, 52:60-2.
- Nishioka, S (2006). Regulação da pesquisa clínica no Brasil: Passado, presente e futuro. *Prática Hospitalar*, Ano VIII, Nº 48, Nov-Dez/2006:17-26.
- Nunes, Altacílio A., et al. (2015). Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. *Medicina (Ribeirão Preto)*, 48(1): 8-18.
- Organización Panamericana de la Salud (2006). La política de regulación de Brasil. Mendonca, Claunara, Reis, Afonso e Moraes, Jose (orgs). Brasília: Organización Panamericana de la Salud, 2006.
- Paim, Jairnilson, Claudia Travassos, Celia Almeida, Ligia Bahia, e James Macinko (2011). "The Brazilian health system: history, advances, and challenges." *The Lancet* 377, no. 9779 (2011): 1778-1797.
- Pepe, V. L. E., Ventura, M., Sant'ana, J. M. B., Figueiredo, T. A., de Souza, V. D. R., Simas, L., & Osorio-de-Castro, C. G. S. (2010). Caracterização de demandas judiciais de fornecimento de medicamentos "essenciais" no Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Caderno de Saúde Pública*, 26(3), 461-471.
- Peralta, Jorge, Peruzzo, Nara, Both, Valdevir, Bierhaus, Leandro (2014). De olho no COAP. Passo Fundo: Editora IFIBE.
- Rabelo R, Petramale C, Silveira L, Santos V, Goncalvez H. A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS: Um Balanço dos primeiros anos de atuação. *Revista Eletrônica Gestão e Saúde*, 6, Supl. 4: 3225-40.
- Rawlings M. (2010). Commentary: the death of clinical freedom. *International Journal of Epidemiology*, 40(4): 848-9.
- Revez, L., Chapman, E., Torres, R., Fitzgerald, J. F., Mendoza, A., Bolis, M., & Salgado, O. (2013). Litígios por derecho a la salud en tres países de América Latina: revisión sistemática de la literatura. *Rev Panam Salud Publica*, 33(3), 213.
- Ruas, C. M., Faleiros V, D. R., Jr V, A. A. G., Cherchiglia IV, M. L., & Andrade IV, E. I. G. (2011). Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 45(3), 590-8.
- Santos, Lenir. (s.f.). O DECRETO 7.508/2011 E O CONTRATO ORGANIZATIVO DE AÇÃO PÚBLICA DA SAÚDE. Conselho Editorial 14096: 75.
- Silva, T. (2013). *Ponderações acerca da ingerência do Poder Judiciário nas políticas públicas de saúde: o caso dos medicamentos*. Diss, Universidade Federal de Uberlândia, Minas Gerais.
- Silva, Gustavo, e Soares, Monica (2009). Agenda regulatória da ANVISA: ampliando a transparência e a governança regulatória no processo de gestão em vigilância sanitária no Brasil. Documento apresentado no XIV Congresso Internacional del CLAD sobre la Reforma del Estado y de la Administración Pública. Salvador, Bahia.
- Simpson S, Packer C, Carlsson P, Sanders JM, Ibarluzea IG, Fay AF, et al. (2010). Early identification and assessment of new and emerging health technologies: actions, progress, and the future direction of an international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*, 10(Suppl 1): 187-200.
- Sourdis, Catalina, Giedion, Ursula, Muñoz, Ana Lucía, Ávila, Adriana (2012). Procesos de Priorización Explícita en Salud: un enfoque sistémico, *in* Serie de Notas Técnicas sobre Procesos de Priorización de Salud. Banco Interamericano de Desarrollo, Washington, DC (IDB TN 407).
- Viacava, Francisco. (2010). Acesso e uso de serviços de saúde pelos brasileiros. *Radis*, 96:12-19.
- Viana ALD, Silva HP (2010). Avaliando a difusão de tecnologias médicas no sistema de saúde privado no Brasil: o caso da tomografia por emissão de pósitrons (PET). *Revista Brasileira de Saúde Materna e Infantil*, 10(Supl 1):s187-200.
- Vieira, Fabiola Sulpino; Paola Zucchi. (2007) Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, 41(2): 214-222.
- Vieira, Fabiola Sulpino. (2008). Ações judiciais e direito à saúde: reflexão sobre a observância aos princípios do SUS. *Revista de Saúde Pública*, 42(2): 365-9.

Anexo I – SIGLAS

| | |
|--|--|
| ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar | GGIMP – Gerência-Geral de Inspeção e Controle de Insumos, Medicamentos e Produtos |
| ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária | GGMED – Gerência-Geral de Medicamentos |
| ATS – Avaliação de Tecnologias em Saúde | GT – Grupos de Trabalho |
| BNDES – Banco Nacional de Desenvolvimento | GT/ATS – Grupo Permanente de Trabalho em Avaliação de Tecnologias em Saúde |
| CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health | MCT – Ministério da Ciência e Tecnologia |
| CAP – Coeficiente de Adequação de Preço | MS – Ministério da Saúde |
| CATEME – Câmara Técnica de Medicamentos | NAT – Núcleo de Apoio Técnico |
| CCTI – Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde | Notivisa – Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária |
| CEPs – Comitês de Ética em Pesquisa | NUREM – Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação |
| CFM – Conselho Federal de Medicina | PCDT – Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas |
| CIB – Comissões Intergestores Bipartites | PF – Preço de Fábrica |
| CIT – Comissão Intergestores Tripartite | PMVG – Preço Máximo de Venda ao Governo |
| CITEC – Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde | PNCTIS – Política Nacional de Ciência, Tecnologia e Insumos em Saúde |
| CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos | PNGTS – Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde |
| CNJ – Conselho Nacional de Justiça | PNS – Plano Nacional de Saúde |
| CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico | PPI – Programação Pactuada e Integrada |
| CNS – Conselho Nacional de Saúde | PPSUS – Programa Pesquisa para o SUS |
| CONASS – Conselho Nacional de Secretários de Saúde | OPM – Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais do SUS |
| CONASEMS – Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde | REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde |
| CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa | REMUME – Relação Municipal de Medicamentos Essenciais |
| CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde | RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais |
| CONJUR/MS – Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde | RENASES – Relação Nacional das Ações e Serviços de Saúde |
| CTNBio – Comissão Técnica Nacional de Biossegurança | RNPC – Rede Nacional de Pesquisa Clínica em Hospitais de Ensino |
| DAF – Departamento de Assistência Farmacêutica | SAS – Secretaria de Atenção à Saúde |
| DDCM – Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento | SCTIE – Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos |
| DECIT – Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde | SECT – Secretarias Estaduais de Ciência e Tecnologia |
| DGITS – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias | SES – Secretaria Estadual de Saúde |
| DOU – Diário Oficial da União | SISREBRATS – Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde |
| ESF – Estratégia de Saúde da Família | SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS |
| FINEP – Financiadora de Estudos e Projetos | SMS – Secretaria Municipal de Saúde |
| FAP – Fundações de Amparo/Apoio à Pesquisa | SUS – Sistema Único de Saúde |
| GEPEC – Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos | TED – Testes e Exames Diagnósticos |
| GERAE – Gerência de Avaliação Econômica de Novas Tecnologias | VISA – Vigilância Sanitária Estadual |

Anexo IV – Legislação

LEI No 5.991, DE 17 DE DEZEMBRO DE 1973, que dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências.

LEI No 6.360, DE 23 DE SETEMBRO DE 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências.

PORTARIA Nº 3.916/GM/MS, DE 30 DE OUTUBRO DE 1998, que aprova a Política Nacional de Medicamentos.

LEI Nº 9.782, DE 26 DE JANEIRO DE 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências.

PORTARIA Nº 1.418, DE 24 DE JULHO DE 2003, que institui o Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde.

Lei No 10.742, DE 6 DE OUTUBRO DE 2003, que institui a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos.

Resolução 338/CNS/MS, de 06 DE MAIO DE 2004, que aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica.

Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004 (alterada pela Resolução CMED nº 4, de 15 de junho de 2005 e pela Resolução CMED nº 4, de 18 de dezembro de 2006), estabelece os critérios para definição de preços de produtos novos e novas apresentações

PORTARIA Nº 2.510, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2005, que institui a Comissão para elaboração de proposta de Política de Gestão Tecnológica, no âmbito do Sistema Único de Saúde, e o produto por ela elaborado.

PORTARIA Nº 152, DE 19 DE JANEIRO DE 2006, que institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde.

PORTARIA Nº 3.323, DE 27 DE DEZEMBRO DE 2006, institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar.

PORTARIA Nº 204, DE 29 DE JANEIRO DE 2007, que regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle.

PORTARIA Nº 321, DE 8 DE FEVEREIRO DE 2007, que institui a Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses/Próteses e Materiais Especiais – OPM do Sistema Único de Saúde – SUS.

Portaria/GM Nº 2.587, DE 30 DE OUTUBRO DE 2008, que dispõe sobre a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde e vincula sua gestão à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

PORTARIA Nº 2.690, DE 5 DE NOVEMBRO DE 2009, que institui, no âmbito do Sistema Único de Saúde, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde.

Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA – RDC Nº 55, DE 16 DE DEZEMBRO DE 2010, que dispõe sobre o registro de produtos biológicos novos e produtos biológicos e dá outras providências.

LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Decreto Nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo SUS e dá outras providências.

DECRETO Nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei no. 8080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências.

PORTARIA Nº 2.915, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2011, que institui a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS).

PORTARIA Nº 2.009/2012, que aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC).

Portaria nº 841, de 2 de maio de 2012, que estabelece a Relação Nacional de Ações e Serviços de Saúde – RENASES no âmbito do SUS.

Portaria nº 533, de 28 de março de 2012, que estabelece o elenco de medicamentos e insumos da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais – RENAME no âmbito do SUS.

RESOLUÇÃO Nº 1/CIT, DE 17 DE JANEIRO DE 2012, que estabelece as diretrizes nacionais da RENAME no âmbito do SUS.

DECRETO Nº 8.065/2013, que aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde e remaneja cargos em comissão.

DECRETO Nº 8.077/2013, que regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário, e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências.

PORTARIA Nº 1554 de 30 de julho de 2013, que dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Resolução da Diretoria Colegiada da ANVISA – RDC Nº 9, DE 20 DE FEVEREIRO DE 2015, que dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil.

Análise de custo-efetividade de obinutuzumabe associado à quimioterapia para o tratamento de pacientes adultos com leucemia linfóide crônica não elegíveis ao tratamento baseado em fludarabina na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS)

Cost-effectiveness analysis of obinutuzumab associated to chemotherapy for the treatment of chronic lymphocytic leukemia patients ineligible for fludarabine under the Brazilian Public Healthcare System (SUS)

Rodrigo Shimabukuro Ho¹, Camila Rufino Souza¹, Carolina Terumi Tsuchiya¹, Juliana Marques Lagrasta Biondo¹, Marcia Regina Dias Alves¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.41-48

Palavras-chave:

obinutuzumabe, leucemia linfóide crônica, custo-efetividade

Keywords:

obinutuzumab, chronic lymphocytic leukemia, cost-effectiveness

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste estudo foi avaliar a custo-efetividade da terapia obinutuzumabe + quimioterapia (GQT) versus quimioterapia (QT) em pacientes com leucemia linfóide crônica (LLC) sem tratamento prévio classificados como inelegíveis à dose completa de fludarabina (*slow-go*) na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Um modelo de Markov foi desenvolvido para acompanhar os pacientes com LLC durante o curso da doença, em um horizonte de tempo de 20 anos. Os desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram avaliados respectivamente em termos de anos de vida livres de progressão (AVLP) e anos de vida ganhos (AVG). O custo de tratamento incluiu os custos de aquisição de medicamentos, manejo de eventos adversos e acompanhamento. Os dados de eficácia foram obtidos dos estudos CLL11 e CLL5. **Resultados:** O custo de tratamento incremental foi de R\$ 72.565. Os valores de SLP para GQT e QT foram, respectivamente, 3,3 e 1,1 AVLP. Para SG, o GQT resultou em uma efetividade de 5,7 e QT 4,3 AVG. Os resultados de RCEI foram de R\$ 32.477/SLP e R\$ 52.252/AVG. **Conclusão:** A terapia GQT é uma opção que proporciona benefícios clínicos superiores quando comparada à QT e pode ser considerada custo-efetiva no tratamento de LLC em pacientes não elegíveis a doses completas de fludarabina.

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to evaluate the cost-effectiveness of obinutuzumab + chemotherapy (GQT) versus chemotherapy (QT) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) without previous treatment, classified as ineligible to full dose of fludarabine (*slow-go*) under the perspective of Brazilian Public Healthcare System (SUS). **Methods:** A Markov model was developed to follow the patients with CLL through the disease course, in a time horizon of 20 years. The evaluated outcomes were progression free life years (PFLY) and life years gained (LY). The treatment cost included drug acquisition, adverse events management and patient follow-up. Efficacy data were obtained from CLL11 and CLL5 studies. **Results:** Incremental treatment cost was R\$ 72,565. PFS for GQT and QT were respectively 3.3 and 1.1 PFLY. For LY, GQT resulted in an effectiveness of 5.7 and QT 4.3. ICER were R\$ 32,477/PFLY and R\$ 52,252/LY. **Conclusion:** GQT therapy is an option that promotes superior clinical benefits when compared to QT, and it can be considered cost-effective in the treatment of CLL in patients not eligible to full doses of fludarabine.

Recebido em: 17/07/2017. Aprovado para publicação em: 08/08/2017

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd., São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: F. Hoffmann-La Roche Ltd. e SENSE Company.

Financiamento: O estudo foi financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Autor correspondente: Marcia Regina Dias Alves. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05321-900. E-mail: marcia.alves@roche.com

Introdução

A leucemia é uma doença caracterizada pelo acúmulo de células neoplásicas na medula óssea. A doença pode ser classificada como aguda quando se agrava rapidamente ou crônica quando seu desenvolvimento é lento. Adicionalmente, as leucemias podem ser classificadas de acordo com o tipo de leucócito afetado. Quando os linfócitos são acometidos, a leucemia é denominada linfoide, linfocítica ou linfoblástica. Caso as células mieloides sejam afetadas, a leucemia é denominada mielóide ou mieloblástica (Ministério da Saúde, Brasil. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA, 2015).

A leucemia linfoide crônica (LLC) é definida pela proliferação clonal e acúmulo de linfócitos B neoplásicos que geralmente expressam a molécula CD5+, no sangue periférico, medula óssea, baço e linfonodos (Cramer & Hallek, 2011; Rozman & Montserrat, 1995).

Em termos epidemiológicos, a LLC corresponde a 40% de todas as leucemias em adultos acima de 65 anos de idade (Hershman & Polliack, 2005). Em países ocidentais, a LLC é a leucemia mais comum (Hallek, 2015) e a idade média para o diagnóstico é de 72 anos, com apenas 10% dos pacientes sendo diagnosticados com menos de 55 anos de idade (Eichhorst *et al.*, 2011).

A terapia combinada de fludarabina, ciclofosfamida e rituximabe (FCR) é considerada como padrão terapêutico em primeira linha para pacientes com LLC fisicamente ativos, sem outros problemas da saúde e com função renal normal (Eichhorst *et al.*, 2011). Entretanto, a toxicidade excessiva, como infecções severas, não permite que a maioria dos pacientes idosos continue o tratamento (Shvidel *et al.*, 2003). Portanto, a combinação de FCR não é recomendada para pacientes idosos que apresentam comorbidades e alteração de função renal (Hillmen *et al.*, 2014). Para esses pacientes, classificados como *slow-go*, o tratamento recomendado são as terapias anti-CD20 associadas a doses moderadas de clorambucila (Hallek, 2015).

Obinutuzumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante tipo II anti-CD20 do isotipo IgG1, modificado pela glicoengenharia. O seu mecanismo de ação envolve a indução da morte celular direta e é um mediador de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) e fagocitose celular dependente de anticorpos (FCDA) (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2015). A sua eficácia e segurança foram demonstradas pelo estudo de fase III, CLL11, que comparou as terapias: obinutuzumabe e clorambucila (GClb); rituximabe e clorambucila (RClb) e monoterapia de clorambucila em 781 pacientes com LLC, previamente não tratados e não elegíveis a doses completas de fludarabina.

Os resultados do estudo demonstraram superioridade da terapia GClb com uma melhora significativa da sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) em relação a Clb (Tabela 1).

Tabela 1. Dados clínicos de GClb versus Clb (estudo CLL11)

| GClb versus Clb | |
|-------------------------------------|---|
| Sobrevida global (SG) | HR = 0,62; IC95%: 0,42-0,92; p = 0,0167 |
| Sobrevida livre de progressão (SLP) | HR = 0,20; IC95%: 0,15-0,26; p < 0,0001 |

Atualmente, a única terapia disponível para o tratamento de LLC em pacientes não elegíveis à dose completa de fludarabina no SUS é apenas a quimioterapia (QT).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a relação de custo-efetividade da terapia obinutuzumabe + quimioterapia (GQT) versus QT em pacientes com LLC, não tratados previamente e não elegíveis ao tratamento com dose completa de fludarabina, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Métodos

Um modelo de sobrevida compartimentado foi elaborado com o intuito de acompanhar os pacientes com LLC ao longo do curso da doença até o final de suas vidas, em um horizonte temporal de até 20 anos (*lifetime*), assumindo-se ciclos semanais de transição entre os estados do modelo. Os estados de saúde foram definidos como sobrevida livre de progressão (SLP), progressão (refratário ou mudança de linha de tratamento) e morte, sendo que todos os pacientes iniciavam o modelo a partir do estado de SLP. Adicionalmente, no estado de saúde de SLP, o paciente podia transitar entre dois estados: em tratamento ou sem tratamento (Figura 1).



Figura 1. Esquema do modelo de Markov.

Os pacientes poderiam receber até seis ciclos de tratamento, a menos que a progressão fosse previamente confirmada ou que o tratamento tivesse que ser descontinuado devido à toxicidade, conforme o estudo CLL11.

População

A idade inicial dos pacientes que iniciaram o modelo foi de 72 anos, média dos pacientes do estudo CLL11. O peso e a altura adotados para um paciente foram de aproximadamente 67 kg e 1,65 m, conforme média populacional brasileira, de acordo com os dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, n.d.).

Probabilidade de transição

As probabilidades de transição no modelo foram extraídas do estudo CLL11 (Goede *et al.*, 2015), a partir das curvas de SLP e de SG do estágio 1a correspondentes a comparação de GClb com Clb. As curvas de SLP e a de SG foram utilizadas até o tempo de observação estipulado no estudo clínico. Após esse período, as curvas foram projetadas por 20 anos (*lifetime*), por meio de uma distribuição de log-logística, opção paramétrica com melhor ajuste dos dados (Figura 2).

As taxas de progressão de SLP para morte foram calculadas com base nas taxas de mortalidade brasileira – de acordo com a idade da população geral (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2012) – e as taxas de morte de SLP observadas para população do estudo CLL11. O modelo utilizou o maior valor entre as duas taxas, assumindo-se que os pacientes com LLC não apresentariam me-

nor mortalidade do que a média populacional de mesma idade.

Já a probabilidade de mortalidade pós-progressão (transição do estado de progressão para morte) foi calculada com os dados de SG extraídos das curvas do estudo CLL5, com base na homogeneidade das populações de pacientes dos estudos CLL5 e CLL11. No estudo CLL5 (Eichhorst *et al.*, 2009), a fludarabina foi comparada a clorambucila. Ao utilizar o tempo de sobrevivência pós-progressão, a distribuição paramétrica foi ajustada para estimar a probabilidade de transição para morte, sendo a distribuição exponencial a que proporcionou melhor ajuste aos dados (Figura 3).

Além disso, outros dados clínicos, como a incidência de eventos adversos, foram adicionados ao modelo. As frequências de ocorrência foram obtidas do estudo CLL11, e apenas os EAs de grau 3 ou maior foram incluídos ao custo de tratamento (Goede *et al.*, 2015) (Tabela 2).

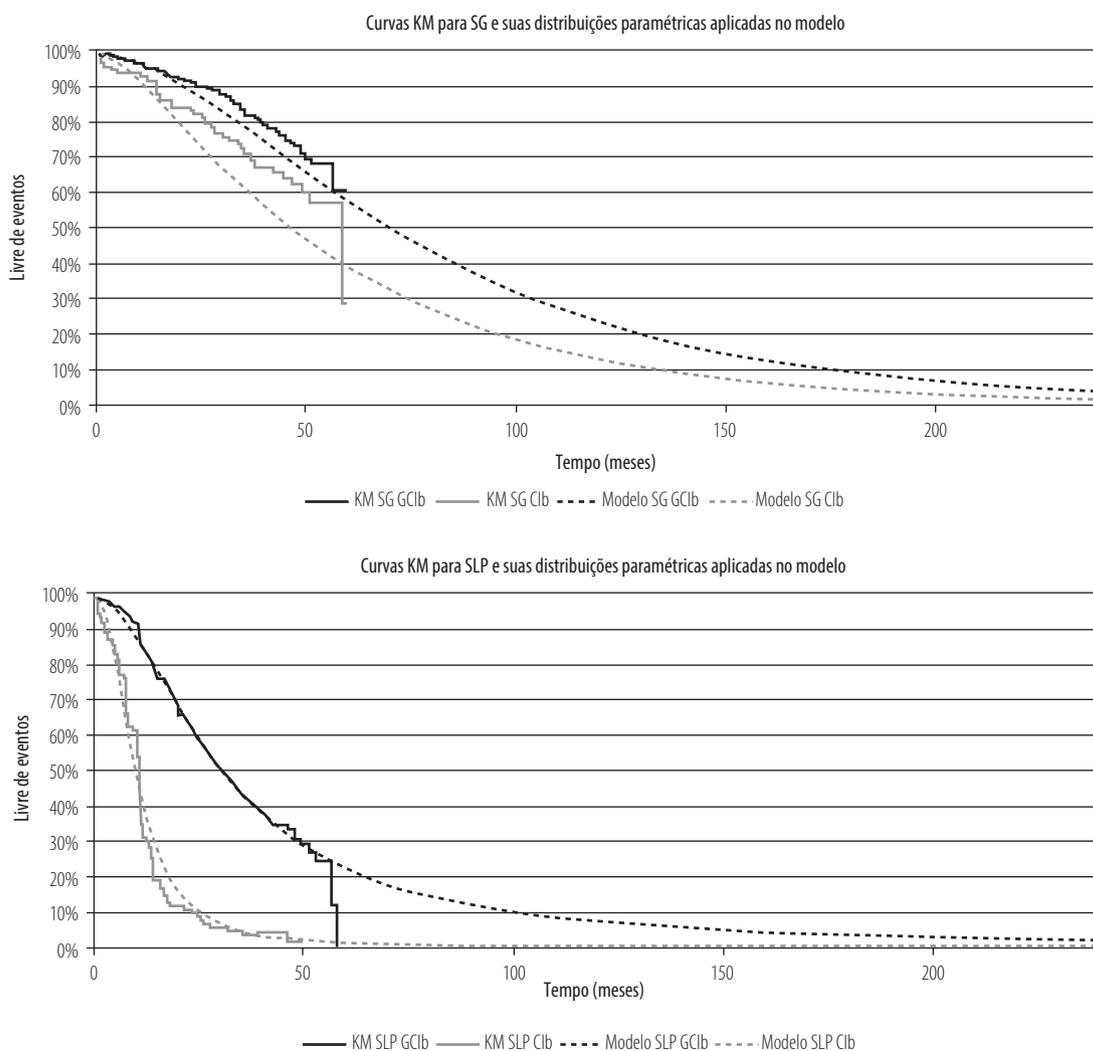
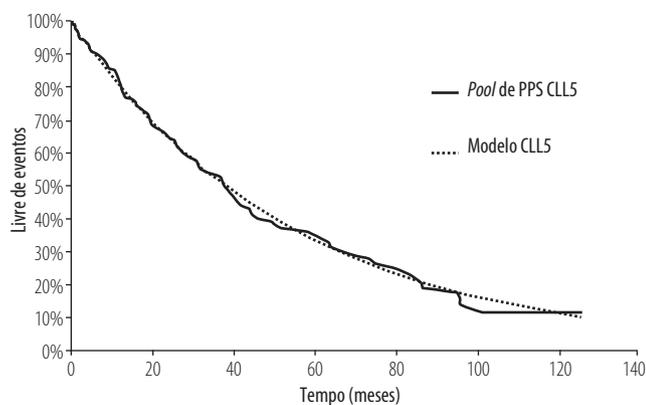


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier – Extrapolação de SLP e SG utilizando modelo de distribuição loglogística (Estágio 1).



PPS: post-progression survival.

Figura 3. Extrapolação da curva pós-progressão do estudo CLL5.

Tabela 2. Incidência de eventos adversos

| Eventos | GClb (Estágio 1) | Clb (Estágio 1) |
|------------------------------|---------------------|--------------------|
| Anemia | 5% | 4% |
| Neutropenia febril | 2% | 4% |
| Infecção | 11% | 14% |
| Reação relacionada à infusão | 21% | - |
| Leucopenia | 5% | 0% |
| Neutropenia | 35% | 16% |
| Pneumonia | 3% | 3% |
| Trombocitopenia | 11% | 4% |

Clb: clorambucila; GClb: obinutuzumabe + clorambucila.

Uso de recursos e custos

No estudo, apenas os custos médicos diretos (aquisição de medicamento, administração, acompanhamento e eventos adversos) foram contemplados na análise. Os custos indiretos e custos não médicos diretos não foram incluídos.

As posologias dos medicamentos foram baseadas nas bulas registradas e aprovadas, como exemplificados na Tabela 3 (Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A., 2015).

O custo unitário de obinutuzumabe foi obtido de acordo com a lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Ministério da Saúde – Brasil,

Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA, 2016), considerando o preço máximo de venda ao governo com 0% de ICMS (PMVG 0%). Para o custo de quimioterapia, a Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC) para o tratamento de LLC em primeira linha (APAC 03.04.03.005-8) foi considerada por representar o valor atualmente reembolsado pelo governo federal (Tabela 3) (Ministério da Saúde – Brasil, 2016).

O custo de administração foi baseado na APAC 03.04.05.031-8 (monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio 3), que, apesar de tratar-se de outra indicação, considera apenas os custos de administração do medicamento, uma vez que o fármaco utilizado não tem seu valor contemplado na APAC (Ministério da Saúde – Brasil, 2011).

O custo de acompanhamento considerou apenas os custos de monitorização e acompanhamento do médico do paciente (Tabela 4).

Custos de eventos adversos

Os custos de eventos adversos foram obtidos por meio de microcusteio com padrão de uso de recursos definido pela opinião de especialistas, conforme demonstrado na Tabela 5.

Outros custos

Os custos no estado de SLP e progressão da doença foram adicionados ao modelo. Para o estado de SLP, apenas os custos de monitorização do paciente foram considerados no cálculo. Já para os custos na progressão da doença, a APAC de tratamento de segunda linha de LLC (03.04.03.006-6) foi considerada, correspondendo ao valor de R\$ 1.800,00.

Desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde – Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014).

Tabela 3. Custo unitário dos medicamentos comparadores

| Medicamentos | Apresentação | Preço | Posologia (9) | Fonte |
|-----------------------|--|---------------|--|-------------------------|
| Obinutuzumabe | 1000 mg sol dil infs IV x 40 mL | R\$ 12.506,22 | Ciclo 1: 1000 mg nos dias 1, 8 e 15. Ciclos 2-6: 1000 mg no dia 1 | CMED – PMVG 0% |
| APAC (03.04.03.005-8) | Quimioterapia de leucemia linfocítica crônica – 1ª linha | R\$ 407,50 | Mensal | SIGTAP (03.04.03.005-8) |

Tabela 4. Custo de acompanhamento mensal

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte (16) | Código |
|---|----------|------------|----------------|-------------|----------------|----------------|
| Consulta médica | 100% | 2 | R\$ 10,00 | R\$ 20,00 | SIGTAP 09/2015 | 03.01.01.007-2 |
| Hemograma | 100% | 0,17 | R\$ 4,11 | R\$ 0,69 | SIGTAP 09/2015 | 02.02.02.038-0 |
| Contagem de plaquetas | 100% | 0,17 | R\$ 2,73 | R\$ 0,46 | SIGTAP 09/2015 | 02.02.02.002-9 |
| Biópsia de medula óssea | 100% | 0,17 | R\$ 402,72 | R\$ 67,12 | TABNET 2013 | 02.01.01.027-5 |
| Tomografia computadorizada abdome pelve | 100% | 0,17 | R\$ 138,63 | R\$ 23,11 | SIGTAP 09/2015 | 02.06.03.003-7 |
| Radiografia de tórax | 100% | 0,17 | R\$ 9,50 | R\$ 1,58 | SIGTAP 09/2015 | 02.04.03.015-3 |
| Tomografia computadorizada de abdome | 100% | 0,17 | R\$ 138,63 | R\$ 23,11 | SIGTAP 09/2015 | 02.06.03.001-0 |
| TOTAL | | | | R\$ 136,05 | | |

Tabela 5. Custo unitário dos eventos adversos

| Eventos | Custo por evento |
|------------------------------|------------------|
| Anemia | R\$ 310,00 |
| Neutropenia febril | R\$ 202,00 |
| Infecção | R\$ 84,00 |
| Reação relacionada à infusão | R\$ 10,00 |
| Leucopenia | R\$ 269,00 |
| Neutropenia | R\$ 202,00 |
| Pneumonia | R\$ 84,00 |
| Trombocitopenia | R\$ 312,00 |

Resultados

GQT vs. QT

A comparação de GQT vs. QT resultou em um custo incremental de R\$ 72.565 com 2,2 anos de vida livre de progressão e 1,4 AVG, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 32.477 por ano de vida livre de progressão e R\$ 52.252 por ano de vida ganho (Tabela 6).

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade univariada e probabilística foi realizada com o intuito de avaliar as incertezas do modelo, por meio da variação de determinados parâmetros. Para ambas as análises, o desfecho de AVG foi o selecionado.

Para a análise de sensibilidade univariada, os parâmetros foram variados $\pm 10\%$. Os resultados da análise de sensibilidade estão demonstrados na Tabela 7.

Os resultados obtidos demonstraram que os parâmetros que apresentaram maior influência na RCEI de AVG foram a alteração da curva paramétrica para Weibull ou exponencial, e a taxa de desconto dos desfechos clínicos.

No caso da análise de sensibilidade probabilística, os parâmetros foram variados simultaneamente em 1.000 iterações, e os respectivos dados foram avaliados. Os resultados estão demonstrados na Figura 4. Esses valores confirmam os

resultados da análise determinística, já que 95% dos valores se localizaram no quadrante de maior custo e maior benefício clínico, e os 5% dos resultados restantes permaneceram no quadrante de menor custo e maior benefício clínico.

Discussão

O objetivo do estudo foi avaliar a custo-efetividade de GQT quando comparado à terapia padrão disponível no SUS para o tratamento da LLC (QT). Os desfechos clínicos avaliados foram o aumento da SG e SLP do paciente dentro do horizonte de tempo de 20 anos (assumido como *lifetime*). Para ambos os desfechos, GQT apresentou ganhos significativos em anos de vida e anos de vida livres de progressão (1,4 e 2,2 anos, respectivamente) com custo incremental de aproximadamente R\$ 72 mil reais. Esses resultados levam a RCEIs de cerca de R\$ 52 mil e R\$ 32 mil por AVG e AVLPL, respectivamente.

A determinação da custo-efetividade de uma tecnologia em saúde tem, tradicionalmente, sido definida por meio de limiares de custo-efetividade (Marseille *et al.*, 2015), porém, novas alternativas, que apresentam por objetivo oferecer uma visão global e menos determinística do assunto, vêm sendo discutidas. No Brasil, a Comissão Nacional de Avaliações de Tecnologia (CONITEC) não possui um limiar de custo-efetividade determinado, o que demonstra que o assunto permanece como um ponto de discussão em aberto no país e reflete o consenso internacional de que novas alternativas à análise de limiar devem ser propostas. Um estudo publicado em 2015 por Zimmerman *et al.* (Zimmermann *et al.*, 2015) com o objetivo de determinar os principais fatores preditivos da incorporação de uma tecnologia no SUS classificou, por meio de uma análise de quartis, limiares de custo-efetividade, com base em 67 submissões à CONITEC de pedidos de incorporação de medicamentos, e determinou um limiar máximo de aproximadamente R\$ 70 mil. Apesar de a recomendação de 2002, da OMS, especificar que o limiar de custo-efetividade deve ser empregado para o desfecho de anos de vida ajustados à incapacidade (DALYs) (Marseille *et*

Tabela 6. Resultados de custo e efetividade da comparação de GQT vs. QT

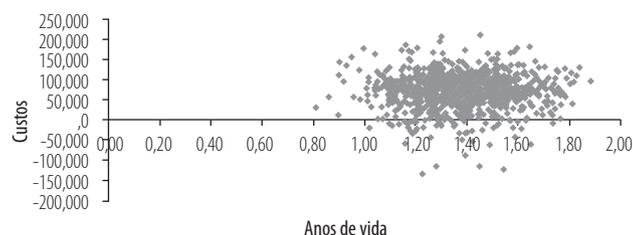
| Desfechos | Obinutuzumabe + Quimioterapia | Quimioterapia | Incremental |
|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| Custos | | | |
| Tratamento medicamentoso | R\$ 86.756 | R\$ 1.899 | |
| Quimioterapia | R\$ 1.947 | - | |
| Administração | R\$ 306 | R\$ 0,00 | |
| Acompanhamento | R\$ 5.459 | R\$ 1.812 | |
| Eventos adversos | R\$ 154 | R\$ 80 | |
| Média de custo na SLP | R\$ 94.622 | R\$ 3.791 | R\$ 90.831 |
| Média de custo na progressão | R\$ 50.871 | R\$ 69.136 | - R\$ 18.265 |
| Total | R\$ 145.492 | R\$ 72.927 | R\$ 72.565 |
| Efetividade | | | |
| Sobrevida livre de progressão | 3,344 | 1,110 | 2.234 |
| RCEI (R\$/SLP) | | | R\$ 32.477 |
| Anos de vida ganhos | 5,699 | 4,310 | 1,389 |
| RCEI (R\$/AVG) | | | R\$ 52.252 |

RCEI: razão de custo-efetividade incremental; SLP: sobrevida livre de progressão.

Tabela 7. Parâmetros variados na análise de sensibilidade

| | Caso base | Limite inferior | Limite superior | Diferença* |
|----------------------------------|------------|-----------------|-----------------|------------|
| Curva paramétrica – Weibull | R\$ 52.252 | R\$ 62.722 | | |
| Curva paramétrica – Exponencial | R\$ 52.252 | R\$ 53.171 | | |
| Taxa de desconto (desfechos) | R\$ 52.252 | R\$ 50.703 | R\$ 53.819 | R\$ 3.116 |
| Idade média | R\$ 52.252 | R\$ 55.706 | R\$ 52.445 | R\$ 3.261 |
| Taxa de desconto (custos) | R\$ 52.252 | R\$ 52.311 | R\$ 52.200 | R\$ 111 |
| Eventos adversos (obinutuzumabe) | R\$ 52.252 | R\$ 52.241 | R\$ 52.263 | R\$ 22 |
| Eventos adversos (quimioterapia) | R\$ 52.252 | R\$ 52.258 | R\$ 52.246 | R\$ 12 |

* Diferença entre limite superior e limite inferior.

**Figura 4.** Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

al., 2015), a análise da publicação em questão não fez restrição ao tipo de desfecho utilizado para sua classificação. Com base nessa avaliação, pode-se afirmar que GQT mostrou-se custo-efetivo, uma vez que GQT apresentou resultados de custo-efetividade similares às tecnologias incorporadas ao SUS, analisadas previamente pela CONITEC.

Ainda em relação à publicação de Zimmerman *et al.*, o estudo demonstrou que o preditivo mais forte para a incorporação de um medicamento ao SUS é o grau de qualidade da evidência apresentada à CONITEC (Zimmermann *et al.*, 2015). Nesse sentido, a publicação do estudo CLL11 apresenta o maior grau de recomendação possível dentro da escala do Oxford-Center for Evidence Based Medicine (1B/A). Esse fator é importante, pois, além de garantir a confiabilidade dos achados dos estudos clínicos, ele garante que as extrapolações dos dados para um horizonte de tempo superior, por meio de modelagem econômica, sejam realistas e baseadas em evidências clínicas fortes.

Adicionalmente, no âmbito internacional, alguns estudos também apresentaram resultados favorecendo a associação de GClb no tratamento de pacientes LLC. De acordo com Casado *et al.*, sob perspectiva do sistema de saúde espanhol, a combinação de GClb em comparação ao rituximabe associado a clorambucila apresentou benefícios clínicos em anos de vida e QALY, além de poder ser classificada como efetiva em

comparação aos limiares comumente utilizados na Espanha (Casado *et al.*, 2016). Adicionalmente, em um estudo europeu, cujo objetivo foi avaliar a custo-efetividade de tratamentos de primeira linha de LLC para pacientes ineligíveis a fludarabina, concluiu-se que GClb demonstrou ser a melhor opção com relação clínica e valor para custo-efetividade (Soini *et al.*, 2016), além de outros estudos realizados no Reino Unido e Holanda que também corroboraram com os achados das outras análises de custo-efetividade mencionadas anteriormente (Becker *et al.*, 2016; Blommestein *et al.*, 2016). Por meio dessas informações, pode-se concluir que os resultados desse estudo corroboram resultados obtidos em outros países, mesmo quando adequados a suas próprias realidades.

Em adição a essas evidências, algumas agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais recomendam a utilização de GClb em pacientes com LLC não tratados previamente, com comorbidades e ineligíveis ao tratamento com fludarabina, devido a seus resultados clínicos e econômicos favoráveis. Dentre essas instituições estão o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Pan-Canadian Oncology Drug Review (CADTH – pCODR) e The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE, 2015; Pan-Canadian Oncology Drug Review – pCODR. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, 2015). Assim, ratifica-se que a associação GClb representa uma opção terapêutica de impacto em um contexto de necessidades médicas não atendidas para o tratamento de pacientes com LLC, com comorbidade e ineligíveis ao tratamento com fludarabina.

Entretanto, vale ressaltar que os dados utilizados no modelo podem não refletir a realidade clínica, uma vez que as informações e valores para os cálculos foram retirados de estudos clínicos, cujos protocolos, incluindo exames e regimes de tratamento, foram monitorados e controlados. Por isso, essas informações não podem ser interpretadas, necessariamente, como reflexo do mundo real. Em adição a isso, a metodologia simples de modelagem com três estados de saúde pode representar uma forma limitante de refletir uma doença crônica, uma vez que, em um período de *lifetime*, o paciente pode apresentar outros estados de saúde, além de sofrer influências de linhas posteriores de tratamento. A ausência de dados que apresentem o acompanhamento de pacientes em todas as fases da doença também é um fator que dificulta as estimativas de desfechos clínicos para avaliações econômicas (Marsh, *et al.*, 2014).

Além disso, outra limitação do modelo que deve ser descrita é a utilização da curva do estudo CLL5 para o cálculo das probabilidades de pacientes que transitaram do estado de pós-progressão para a morte. Na ausência desses dados no estudo CLL11, foi necessário realizar um ajuste para adequar as informações do estudo CLL5 aos cálculos dessa análise.

Apesar dos aspectos limitantes, esse estudo apresenta grande importância para a estimativa da razão de custo-efetividade incremental de GQT em comparação à QT para avaliações econômicas no tratamento de LLC no Brasil. Mesmo na ausência de informações a longo prazo, a maioria dos estudos com modelos econômicos para LLC adota o mesmo formato de modelagem do presente estudo, e foi e é aceita por agências de tecnologia de saúde internacionais (Marsh *et al.*, 2014). A utilização de análise de custo-efetividade auxilia na comparação tanto de desfechos clínicos quanto de desfechos econômicos de duas intervenções, além de serem ferramentas importantes e úteis durante a tomada de decisão de fontes pagadoras, principalmente em um contexto de recursos econômicos limitados.

Conclusão

Atualmente, imunoquimioterapia com FCR é o padrão de tratamento em pacientes com LLC sem tratamento anterior que precisam de tratamento e têm boas condições físicas para receber QT intensa (Diretrizes NCCN, 2013; SBOC, 2011) (Eichhorst *et al.*, 2011; Zelenetz *et al.*, 2013). Porém, a maioria dos pacientes com LLC tem idade avançada e frequentemente apresenta condições médicas concomitantes e/ou diminuição da função de algum órgão que os impede de receber o padrão de tratamento comum (FCR). Dessa forma, são necessárias alternativas terapêuticas.

Nesse sentido e considerando ainda que os sistemas de saúde enfrentam desafios em suas gestões decorrentes do aumento crescente da utilização de recursos e gastos, a adoção de opções terapêuticas economicamente favoráveis é a mais recomendada no contexto de saúde atual. Dessa forma, são necessárias alternativas terapêuticas que visem à integralidade da assistência farmacêutica de pacientes com LLC e, sobretudo, a sustentabilidade do sistema.

A presente análise concluiu que a terapia GQT é uma opção terapêutica que proporciona benefícios superiores quando comparada à QT e pode ser considerada custo-efetiva no tratamento de LLC em pacientes não elegíveis a doses completas de fludarabina na perspectiva do SUS.

Referências bibliográficas

- Becker U, Briggs AH, Moreno SG, Ray JA, Ngo P, Samanta K. Cost-Effectiveness Model for Chemoimmunotherapy Options in Patients with Previously Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Unsuitable for Full-Dose Fludarabine-Based Therapy. *Value Heal.* 2016;19(4):374-82.
- Blommestein HM, de Groot S, Aarts MJ, Vemer P, de Vries R, van Abeelen AFM, et al. Cost-effectiveness of obinutuzumab for chronic lymphocytic leukaemia in The Netherlands. *Leuk Res.* 2016;50:37-45.
- Casado LF, Burgos A, González-Haba E, Loscertales J, Krivasi T, Orofino J, et al. Economic evaluation of obinutuzumab in combination with chlorambucil in first-line treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2016;8:475-84.

- Cramer P, Hallek M. Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia-what do we need to know? *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(1):38-47.
- Eichhorst B, Dreyling M, Robak T, Montserrat E, Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011; 22(Suppl. 6):vi50-4.
- Eichhorst BF, Busch R, Stilgenbauer S, Stauch M, Bergmann MA, Ritgen M, et al. First-line therapy with fludarabine compared with chlorambucil does not result in a major benefit for elderly patients with advanced chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2009;114(16):3382-91.
- Goede V, Fischer K, Engelke A, Schlag R, Lepretre S, Montero LFC, et al. Obinutuzumab as frontline treatment of chronic lymphocytic leukemia: updated results of the CLL11 study. *Leukemia*. 2015;1-3.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90(5):446-60.
- Herishanu Y, Polliack A. Chronic lymphocytic leukemia: a review of some new aspects of the biology, factors influencing prognosis and therapeutic options. *Transfus Apher Sci*. 2005;32(1):85-97.
- Hillmen P, Gribben JG, Follows GA, Milligan D, Sayala HA, Moreton P, et al. Rituximab plus chlorambucil as first-line treatment for chronic lymphocytic leukemia: Final analysis of an open-label phase II study. *J Clin Oncol*. 2014;32(12):1236-41.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil [Internet]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaoadevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabpdf_brasil.shtm. Acesso em: 2 fev. 2015.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua de mortalidade. [Internet]. 2012. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2012/>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-24.
- Marsh K, Xu P, Orfanos P, Gordon J, Gribsch I. Model-Based Cost-Effectiveness Analyses for the Treatment of Chronic Lymphocytic Leukaemia: A Review of Methods to Model Disease Outcomes and Estimate Utility. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(10):981-93.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). [Internet]. 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS (DATASUS). [Internet]. 2016. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- Ministério da Saúde (Brasil). Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP). Competência Outubro de 2011. [Internet]. 2011. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp2011>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
- Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Leucemia - Subtipos [Internet]. 2015. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Non-Hodgkin's Lymphomas – Version 2013.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Obinutuzumab in combination with chlorambucil for untreated chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta343/chapter/4-Consideration-of-the-evidence#summary-of-appraisal-committees-key-conclusions>. Acesso em: 26 fev. 2015.
- Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). pCODR Final Clinical Guidance Report – Obinutuzumab (Gazyva) for Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015;63.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Gazyva (obinutuzumab). 2015. p. 1-23.
- Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1995;333(16):1052-7.
- Shvidel L, Shtalrid M, Bairey O, Rahimi-Levene N, Lugassy G, Shpilberg O, et al. Conventional dose fludarabine-based regimens are effective but have excessive toxicity in elderly patients with refractory chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(11):1947-50.
- Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC). Manual de Condutas 2011. *Rev Soc Bras Oncol Clínica*. 2011;589.
- Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clin Ther*. 2016;38(4):889-904.e14.
- Zelenetz AD, Wierda WG, Abramson JS, Advani RH, Andreadis CB, Bartlett N, et al. Non-Hodgkin's lymphomas, version 1.2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(3):257-72; quiz 273.
- Zimmermann IR, Oliveira EF de, Vidal AT, Santos VCC, Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no sistema único de saúde: uma análise retrospectiva. *Rev Eletronica Gestão Saúde*. 2015;6(4):3043.

Cost variation of antipsychotics in the public health system in Brazil: the implication for health resource use

A variação de custos de antipsicóticos no sistema público de saúde do Brasil: as implicações para o uso de recursos

Denise Razzouk¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.49-57

Keywords:

antipsychotics agents, costs and cost analysis, community mental health services, health policy, mental disorders, resource allocation

Palavras-chave:

antipsicóticos, custo e análise de custo, serviços comunitários de saúde mental, políticas de saúde, transtornos mentais, alocação de recursos

ABSTRACT

Objective: This study aimed to verify the variation on antipsychotics costs according to four unit costs paid by public health providers in Brazil. **Methods:** This cross-sectional study used the health provider perspective and bottom-up approach to evaluate 134 subjects with mental disorders, in regular use of antipsychotics, and living in 20 residential services in the city of Sao Paulo between 2011 and 2012. They were assessed for psychiatric diagnosis, the severity of symptoms, quality of life, independent living skills, pattern of health service use and treatments. The Brazilian version of Client Socio-demographic Services Receipt Inventory (ISDUCS) was used to assess health service and medication use. Four different values of unit costs for each antipsychotic were extracted from Medication Price Database (*Banco de Preços de Saúde*) by the Ministry of Health, Brazil. **Results:** Variability on the unit costs for chlorpromazine was found by 25,600 fold to the lowest values. Similarly, mean costs of chlorpromazine use per capita per diem varied between BRL 0.55 and BRL 357.87, that is, a difference by 650 fold to the lowest value. **Conclusion:** The great variability in the unit costs paid by public health providers for all antipsychotics hinders any guideline recommendation for the best cost-saving choice of antipsychotics. It is paramount to proceed cost-effectiveness studies verifying acceptable thresholds for treatments according to the national budget. Yet, monitoring public resource use on the antipsychotic purchasing is imperative to avoid waste of public resources.

RESUMO

Objetivo: Este estudo verificou a variação de custos do antipsicóticos de acordo com quatro valores de unidade de custos pagas pelos provedores públicos no Brasil. **Métodos:** Estudo transversal utilizou a perspectiva dos provedores públicos de saúde e abordagem *bottom-up* para avaliar 134 indivíduos com transtornos mentais em uso regular de antipsicóticos, residindo em 20 residências terapêuticas na cidade de São Paulo entre 2011 e 2012. Foram mensurados os diagnósticos psiquiátricos, a gravidade dos sintomas, a qualidade de vida, habilidades de vida independente. O Inventário Sociodemográfico de Utilização de Serviços e Custos – ISDUCS (versão do Client Socio-demographic Service Receipt Inventory) foi utilizado para mensurar a frequência de utilização de serviços e de medicamentos. Quatro valores de unidades de custo para os antipsicóticos foram extraídos do Banco de Preços de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil. **Resultados:** A variabilidade entre as unidades de custo para a clorpromazina foi de 25.600 vezes comparada com o menor valor, e o custo médio da clorpromazina *per capita* por dia variou de R\$ 0,55 a R\$ 357,87, uma diferença de 650 vezes o menor valor. **Conclusão:** A grande variabilidade entre as unidades de custos pagas pelo provedor público de saúde dificulta as recomendações dos guias clínicos em termos de escolher o antipsicótico menos custoso como primeira linha, sendo necessários estudos de custo-efetividade para verificar o limite máximo aceitável para a unidade de custo compatível com o orçamento nacional. O monitoramento do uso de recursos públicos para a aquisição de antipsicóticos é imperativo para impedir o desperdício de recursos públicos.

Received on: 07/25/2017 Approved for publication on: 08/16/2017

1. Centre of Mental Health Economics, Department of Psychiatry, Universidade Federal de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, Brazil.

Institution of the study: Universidade Federal de Sao Paulo.

Funding: São Paulo Research Foundation (Fapesp) nº 53286-3.

Corresponding author: Denise Razzouk. Rua Borges Lagoa, 1º andar, Vila Clementino.

São Paulo, SP, Brazil. CEP: 04038-000. Telephone: +55 (11) 5576-4990. E-mail: drazzouk@gmail.com

Introduction

Antipsychotics are the main drugs used for psychotic disorders, being in two major classes: typical and atypical antipsychotics. The former drugs were launched in the 50's and they are much cheaper than the latter drugs launched in the 80 and 90's. Antipsychotics vary enormously in terms of costs, not only among different classes of drugs but within the same drug from different seller sources (Chimurkar *et al.*, 2014). Atypical antipsychotics, for instance, may be two hundred times more expensive than typical ones (Razzouk *et al.*, 2015) even though no significant differences in the efficacy for psychotic symptoms are found (Knapp & Razzouk, 2009; Kayo & Razzouk, 2017; Leucht *et al.*, 2011).

Antipsychotics are usually partially or totally subsidized by the public health system in many countries. The high costs of antipsychotics have an impact on public health budgets (Razzouk *et al.*, 2015; Rosenheck & Sernyak, 2009; Lindner *et al.*, 2009) and in health insurance companies' reimbursement (Kendall, 2011). Atypical antipsychotics accounted for 93% of all expenses with expensive drugs delivered by Public Health System in Brazil (Barbosa *et al.*, 2016) even though anti-neoplastic and immunomodulation drugs have been leading the wholesale drug expenditures by the Brazilian Federal Government (Luz *et al.*, 2017).

Cost-effectiveness among antipsychotics is still an open question (Meltzer *et al.*, 2009). The majority of guidelines for psychotic disorders recommend atypical antipsychotics as first line option for high-income settings, while typical antipsychotics are recommended as the first line option for those settings with very limited health budget. However, the majority of cost-effectiveness studies have a conflict of interests (funded by their manufacturers), are modelling studies not representing the real world, and have methodological limitations (Kayo & Razzouk, 2017). Moreover, there is a scarcity of cost-effectiveness studies in low and middle-income countries (Kayo *et al.*, 2015; Lubinga *et al.*, 2015). In this regard, economic evaluation can be useful for guiding decision making on how to allocate public financial resources to new technologies and drugs since decision makers take into account the impact of these new technologies/drugs costs to the health budget in terms of feasibility, sustainability, acceptability, coverage, population characteristics and health priority needs (Chisholm *et al.*, 2008).

In Brazil, a middle-income country, there are no published empirical studies on the cost-effectiveness of antipsychotics. One modelling study (Lidner *et al.*, 2009) compared costs among antipsychotics and assessed their impact on the local health budget, and another modelling study compared cost-effectiveness among antipsychotics (Santos *et al.*, 2016). They found opposite results in terms of cost-effectiveness

among antipsychotics. Since 2011, the inclusion of new drugs in the package of care in the Brazilian public health system has been analysed by CONITEC's (The Brazilian National Committee for Acquiring New Technology in Public Health System) and their reviewers take into account results from efficacy trials, safety, cost-effectiveness studies and health budget impact analysis (Ministry of Health Brazil, 2016; Silva *et al.*, 2012). Unlike the United Kingdom's drug policies adopting the willing-to-pay thresholds for including new interventions and drugs in the package of care (the highest value accepted to be paid for one unit of health improvement by one health intervention or package of care), Brazil does not adopt a ceiling ratio (Pinto *et al.*, 2016). But one bill for adopting a cost-effectiveness threshold is currently under evaluation in the Brazilian Congress.

However, once one drug is approved to be available in the Brazilian public health system, there is a remarkable variation on the maximum costs paid for acquiring it despite the national regulations establishing the maximum drug purchasing prices for the government. Currently, there are fourteen antipsychotics available in the Brazilian public health system. Of those, more than half are the atypical antipsychotics. The Brazilian Prices of Drugs Database (BPS – Banco de Preços de Medicamentos) developed by the Brazilian Ministry of Health is an important tool in terms of data transparency regarding the use of financial health resources. On this database, wholesale acquisition costs are available online by drug, institution, city, manufacturer, the quantity bought, cost per pill, date and other parameters. Unit costs for one antipsychotic may vary in an 895-fold ratio to the lowest value for the same period of time and country (Ministry of Health Brazil, 2017). Of note, the unit costs of one antipsychotic in this database for the same period of time varied from BRL0.3 to BRL268.00. BPS reported some adjustments of these unit costs, using weight mean for each price reported. However, this measure also varies from 0.4 to 14.97, that is, 1:37 ratio to the lowest value. Therefore, if there is a range of values in which antipsychotics may be cost-effective, in practice, after allocating resource for acquiring these drugs in a hypothetical range of costs, health providers may acquire them at prices that may compromise the cost-effectiveness of antipsychotics and the rational use of health resources.

This study aimed to verify the variation in costs of antipsychotic treatment according to four different values of unit costs paid by public health providers in Brazil using a sample of people with mental disorders in the city of Sao Paulo.

Methods

A cross-sectional study was carried out in the city of Sao Paulo between 2011 and 2012 to estimate antipsychotic

costs in a sample of people with moderate and severe mental disorders. This study is part of a research project that evaluated the direct costs of health services for a sample of subjects discharged from long-term psychiatric hospitals. Detailed methodology is described elsewhere (Razzouk *et al.*, 2015). This study was approved by the Ethical Committee of the Secretary of Health for the city of Sao Paulo. Carers and residents were adequately informed of all aspects regarding participation and the purpose of the study, providing a written consent prior to the interviews.

Sample: 134 people were taking antipsychotics regularly in a sample of 147 subjects discharged from psychiatric hospitals to residential services in Sao Paulo. This sub-sample was analysed in terms of use of antipsychotics and mental health services for the previous month of interview.

Local: All subjects lived in 20 residential services in 24-hour staffed houses with up to eight residents, located in five regions of the city of Sao Paulo. These services are managed by the Secretary of Health for the city of Sao Paulo and they target people deinstitutionalised from psychiatric services. Each residential service was close to one Centre of Psychosocial Care (CAPS) in which mental health treatment was delivered.

Instruments: Residents were assessed by trained psychiatrists and occupational therapists for diagnosis (MINI International Neuropsychiatric Interview) (Amorim, 2000), the severity of psychiatric symptoms (Clinical Global Impression Scale – CGI) (Haro *et al.*, 2003), quality of life (QLS) (Heinrichs *et al.*, 1984), social behaviour (SBS scale) (Lima *et al.*, 2006), independent living skills (ILSS) (Bandeira *et al.*, 2003) and health service use (ISDUCS) (Sousa *et al.*, 2013).

Estimation of costs

The Client Sociodemographic and Service Receipt Inventory (CSSRI) (Chisholm *et al.*, 2000) is a semi-structured instrument used to assess social and demographic data, accommodation data, detailed information about treatment, professional visits, and social and health services utilisation. The Client Sociodemographic Service Receipt Inventory (Chisholm, 2000) was translated to Portuguese (*Inventário Sociodemográfico de Utilização e Custos de Serviços – ISDUCS*) and adapted to the Brazilian context (Sousa *et al.*, 2013; Sousa & Razzouk, 2017). The CSSRI uses the patient and caregiver as information sources. Direct costs of a package of care included medication use, visits to mental health professionals in CAPS and psychiatric hospitalisations.

A bottom-up approach was used for the estimation of direct costs, according to public health provider perspective. The CSSRI allows calculating health care costs using the modality of service or intervention and the frequency of use. Direct costs of mental health care and treatments for the previous month were estimated for each resident, for the year

2011. Unit costs for drugs were retrieved from BPS's database for the year 2011, city of Sao Paulo, using the highest value available. To explore the variation of unit costs available in BPS database, three values of unit costs of antipsychotics were used: the lowest and the highest value for Brazil and the weight mean for the period between 2016 and 2017. Antipsychotic treatment cost per diem per capita was estimated for each patient, using four unit costs described above.

Results

A sample of 134 subjects taking antipsychotics regularly was included in this study. Sociodemographic and clinical characteristics are described in Table 1. Mean and standard deviation age was 49.5 ± 12 years, mean (SD) length of time living in residential service was 35.5 ± 16 months and mean (SD) length of previous time living in a psychiatric hospital was 115.4 ± 106 months.

Table 2 presents the pattern of antipsychotic use in terms of dose per day. Polytherapy was common in the sample, almost 42% ($n = 56$) of the sample presented the regular use of two or more antipsychotics. Almost 45% ($n = 60$) of the sample used only typical antipsychotics, and 15 (11%) subjects used depot antipsychotics.

Table 3 shows the variability on the unit costs per antipsychotic, based on data extracted from BPS's database. Among atypical antipsychotics, ratios between the highest to the lowest value of unit cost varied between 1:56 ratio (aripiprazole) and 1:35,000 ratio (risperidone). Among typical antipsychotics, ratios between the highest to the lowest values of unit cost varied between 1:19 (periciazine) and 1:25,600 (chlorpromazine).

The antipsychotic costs per diem per capita using unit costs (for Sao Paulo, the year 2011) varied from BRL0.007 to BRL60.75, mean (SD) BRL 7.45 (13.00). Antipsychotic mean (SD) costs per diem per capita according to the severity of psychiatric symptoms were: BRL 7.96 ± 14.6 for mild/no symptoms group ($n = 48$) and BRL 7.18 ± 12.02 for moderate/severe symptoms group ($n = 86$).

Table 4 shows antipsychotic total costs per diem according to the values of four unit costs (described above). For instance, olanzapine costs per diem varied from BRL 0.49 to BRL392.70 according to different unit costs for eighteen patients using dose between 10 and 30 mg per day. Similarly, antipsychotic total costs per diem for the whole sample varied between BRL 74.00 and BRL 47,954.00. Regarding antipsychotic average costs per capita per diem, it ranged from BRL 0.55 to BRL358.00, that is, a difference of 650 fold to the lowest costs. Atypical antipsychotics accounted for 76% of total costs of antipsychotics, a difference between atypical/typical by 381-fold in the mean costs per capita per diem.

Table 1. Socio and demographic and psychiatric characteristics (n = 134)

| | N | % |
|---|-----|------|
| Gender | | |
| Male | 67 | 50.0 |
| Female | 67 | 50.0 |
| Education | | |
| Illiterate | 24 | 18 |
| Elementary | 96 | 72.1 |
| Secondary | 10 | 7.6 |
| College | 3 | 2.3 |
| Income (monthly) | | |
| Less than BRL501.00 | 7 | 5.2 |
| Between BRL 501.00 and BRL1000.00 | 91 | 67.9 |
| Higher than BRL1000.00 | 3 | 2.2 |
| None | 33 | 24.6 |
| Lifetime Diagnosis (MINI Interview) | | |
| Any psychosis | 108 | 80.6 |
| Alcohol or drug use without psychotic symptoms | 7 | 5.1 |
| Unipolar depression | 2 | 1.5 |
| None | 12 | 9.0 |
| Missing | 5 | 3.7 |
| Severity of psychiatric symptoms (CGI-scale) | | |
| Mild or no symptoms | 48 | 35.8 |
| Moderate to Severe | 86 | 64.2 |

Table 2. Mean dose of antipsychotics per day (n = 134)

| | N (%) | Minimum mg/day | Maximum mg/day | Mean mg/day | SD mg/day |
|---|-----------|---------------------|---------------------|----------------|--------------|
| Atypical antipsychotics (n = 73) | | | | | |
| Olanzapine | 18 (13.4) | 10 | 30 | 16,11 | 5,83 |
| Risperidone | 28 (20.9) | 1 | 8 | 4,32 | 2,21 |
| Quetiapine | 12 (8.9) | 300 | 800 | 508,33 | 167,65 |
| Clozapine | 8 (5.9) | 150 | 700 | 331,25 | 175,13 |
| Ziprasidone | 7 (5.0) | 80 | 240 | 160,00 | 65,32 |
| Aripiprazole | 2 (1.5) | 30 | 30 | - | - |
| Typical antipsychotics (n = 91) | | | | | |
| Haloperidol | 60 (44.8) | 1 | 25 | 9,60 | 5,02 |
| Chlorpromazine | 44 (32.8) | 100 | 800 | 250,57 | 175,74 |
| Periciazine | 11 (8.2) | 5 | 60 | 25,27 | 20,22 |
| Levomepromazine | 6 (4.5) | 50 | 300 | 175,00 | 108,40 |
| Tioridazine | 1 (0.75) | 300 | 300 | . | . |
| Depot antipsychotics | | | | | |
| | | Minimum mg/month | Maximum mg/month | Mean mg/month | SD mg/month |
| Pipotiazine | 2 (1.5) | 50 | 75 | 62.5 | |
| Haldol decanoate | 13 (9.7) | 50 | 300 | 149.85 | 78.16 |

SD = standard deviation.

Table 3. Unit costs per pill by antipsychotic drugs in Brazilian currency (BRL)

| | Unit costs 1* | Unit costs 2* | Unit costs 3* | Unit costs 4* |
|--------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-------------------------|
| | BPS for Sao Paulo 2011 | BPS lowest value 2016-17 | BPS highest value 2016-17 | BPS Weight mean 2016-17 |
| Atypical antipsychotics | | | | |
| Olanzapine 10 mg | 20.0 | 0.34 | 268.74 | 2.38 |
| Risperidone 2 mg | 0.05 | 0.007 | 245 | 0.12 |
| Quetiapine 200 mg | 7.33 | 0.15 | 242.76 | 0.47 |
| Clozapine 100 mg | 2.0 | 1.75 | 16.01 | 1.90 |
| Ziprasidone 80 mg | 7.2 | 0.02 | 0.74 | 0.65 |
| Aripiprazole 30 mg | 29.2 | 0.53 | 29.35 | 0.69 |
| Typical antipsychotics | | | | |
| Haloperidol 5 mg | 0.013 | 0.02 | 0.74 | 0.65 |
| Chlorpromazine 100 mg | 0.05 | 0.005 | 128.00 | 0.15 |
| Periciazine 4% cost per drop** | 0.28 | 0.003 | 0.02 | 0.015 |
| Levomepromazine 100 mg | 0.26 | 0.02 | 290.00 | 0.67 |
| Tioridazine 100 mg | 0.18 | 0.117 | 13.5 | 0.69 |
| Depot antipsychotics*** | | | | |
| Pipotiazine 25 mg | 11.61 | 34.00 | 64.00 | - |
| Haldol decanoate 50 mg | 1.35 | 0.171 | 135.00 | 5.45 |

* Unit costs 1 = the highest values for the city of Sao Paulo, for the year 2011, were extracted from BPS; Unit costs 2 = the lowest values of unit costs paid by health providers in Brazil for the period between 2016 and 2017; Unit costs 3 = the highest values of unit costs paid by health providers in Brazil for the period between 2016 and 2017; Unit costs 4 = weight mean for unit costs estimated by BPS taking into account the amount of pills bought, prices paid and one standard deviation. All data on unit costs are available on BPS website.

** Each bottle has 20 ml, 1 ml = 40 drops; 1 drop = 1 mg. Then, total price per bottle/800 drops = costs per drop.

*** Depot antipsychotics are long-acting injectable drugs. Unit costs refer to costs per unit per month.

Discussion

This study illustrates the variation of antipsychotics costs according to different unit costs available in the Ministry of Health Database of Drug Prices (Ministry of Health, Brazil, 2017) in a sample of 134 subjects with moderate and severe mental disorders in the city of Sao Paulo. Risperidone (atypical), Chlorpromazine and Levomepromazine (both typical antipsychotics) presented the greatest cost variability comparing lowest and highest values of unit costs (35,000 fold, 25,600 fold, 15,263 fold, respectively). But a huge unit cost variation was found for all antipsychotics. Clozapine presented the lowest cost variation, although its costs per capita per diem were higher than other drugs according to three different values of unit costs. Similarly, olanzapine costs per capita diem were higher than other drugs, according to two unit costs. Olanzapine's patent expired after 2011, and during the period of our study, all atypical antipsychotics had active patents, excepting for risperidone. However, even after patent's expiration, olanzapine and clozapine and other atypical antipsychotics have been purchased, in some cases, at the same or higher prices than the patent period

(Razzouk *et al.*, 2015; Lindner *et al.*, 2009). Of note, all unit costs for 2011 used in our study are still in the range of unit costs paid between 2016 and 2017. Among typical antipsychotics, chlorpromazine mean costs per capita per diem varied between BRL 0.55 and BRL 357.87, that is, a difference of 650 fold, while haloperidol was 4-fold costlier than the former, according to two unit costs.

Similar variations have been reported in the literature, such as the study evaluating antipsychotic prices in the Indian market (Tondare & Bhawe, 2014). They found a price variation of 1137% for olanzapine and 348% for haloperidol. However, this study focused on market prices and on out-of-pocket expenditures rather than on prices paid by public health providers.

There is a lack of transparency in the cost variation among antipsychotics, especially in modelling studies. The majority of cost-effectiveness studies among antipsychotics have not reported in detail about the range of cost variability among these drugs according to public health payer perspective and how they assessed it through sensitivity analysis. This cost variation might be due to purchasing from different manufacturers (reference and generic drugs), type of

Table 4. Total antipsychotic costs per diem per drug and mean antipsychotic costs per capita per diem according to four different BPS unit costs (n = 134)

| | Unit costs 1 BRL | Unit costs 2 BRL | Unit costs 3 BRL | Unit costs 4 BRL |
|---|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Total antipsychotic costs per diem | | | | |
| Atypical total (n = 73) | 973.63 | 65.01 | 30,604.86 | 149.74 |
| Olanzapine | 526.05 | 8.84 | 7,068.53 | 62.57 |
| Risperidone | 3.18 | 0.42 | 15,582.00 | 7.83 |
| Quetiapine | 224.45 | 4.53 | 7,427.36 | 14.42 |
| Ziprasidone | 103.16 | 0.27 | 10.60 | 9.34 |
| Aripiprazole | 59.79 | 1.08 | 60.09 | 1.43 |
| Clozapine | 57.00 | 49.87 | 456.28 | 54.15 |
| Typical total (n = 91) | 14.35 | 3.12 | 17,184.73 | 102.73 |
| Haloperidol | 1.57 | 2.29 | 89.36 | 78.74 |
| Chlorpromazine | 6.13 | 0.55 | 14,011.43 | 16.44 |
| Periciazine | 3.84 | 0.04 | 0.29 | 0.20 |
| Levomepromazine | 2.75 | 0.20 | 3,079.15 | 7.16 |
| Tioridazine | 0.06 | 0.04 | 4.5 | 0.23 |
| Injectable depot total (n = 15) | 3.47 | 5.83 | 164.64 | |
| Pipotiazine depot | 1.93 | 5.63 | 10.63 | - |
| Haloperidol Decanoate | 1.54 | 0.20 | 154 | 6.22 |
| Total costs antipsychotics per day (n = 134) | 999.82** | 73.96 | 47,954.22 | 254.73 |
| Mean antipsychotic costs per capita per diem | | | | |
| Atypical (n = 73) | 60.97 | 0.89 | 419.24 | 2.05 |
| Olanzapine | 29.22 | 0.49 | 392.69 | 3.48 |
| Risperidone | 0.11 | 0.01 | 556.5 | 0.28 |
| Quetiapine | 18.7 | 0.38 | 618.94 | 0.65 |
| Ziprasidone | 14.73 | 0.04 | 1.51 | 1.33 |
| Aripiprazole | 29.9 | 0.54 | 30.03 | 0.71 |
| Clozapine | 7.12 | 6.23 | 53.28 | 6.77 |
| Typical (n = 91) | 0.16 | 0.03 | 188.84 | 1.12 |
| Haloperidol | 0.03 | 0.04 | 1.49 | 1.31 |
| Clorpromazine | 0.003 | 0.01 | 318.44 | 0.37 |
| Perciazine | 0.35 | 0.004 | 0.03 | 0.02 |
| Levomeprazine | 0.46 | 0.03 | 513.19 | 1.19 |
| Tioridazine | 0.06 | 0.04 | 4.5 | 0.23 |
| Injectable depot (n = 15) | 0.23 | 0.38 | 10.97 | - |
| Pipotiazine depot | 0.96 | 2.82 | 5.32 | - |
| Haloperidol Decanoate depot | 0.12 | 0.01 | 11.85 | 0.48 |
| Mean antipsychotics costs per capita diem (n = 134) | 7.46** | 0.55 | 357.87 | 1.93* |

* Costs per capita (n = 132), excluded those using pipotiazine; ** Adjusted for 2017- total antipsychotic costs (unit costs 1, 2011) using 5% discount factor (6 years) would be BRL 746.34 per diem (BRL5.56 per capita per diem), olanzapine BRL392.54; risperidone = BRL2.37, quetiapine BRL167.48, ziprasidone BRL76.98, aripiprazole BRL44.68, clozapine BRL42.53.

purchasing (routine or judicial decision), geographic region (these drugs are not equally distributed across the country), and by the amount of drug acquired, among other factors. Also, BPS data may be inaccurate in some cases because the inclusion of data on the database is made directly by health providers. Since the creation of *Banco de Preços Database* (BPS), public health providers are advised to base their purchasing on the prices dealt by other institutions available in BPS. Hypothetically, this practice would allow them to trade lower prices with manufacturers.

In summary, these findings showed that the wide range of values of unit costs hinders comparisons among antipsychotics in terms of cost-saving. This huge variation in the unit costs of antipsychotics has multiple implications, especially for clinical guideline recommendations, cost-effectiveness studies, and the monitoring of public resource use.

The first implication of such variation in costs is related to national guideline recommendations for treating psychotic disorders. In Brazil, national guidelines suggest the use of at least one typical antipsychotic as the first line because they are costliest. However, the great variability in the costs of typical antipsychotics (especially for chlorpromazine and levomepromazine) added to the lowest unit costs for risperidone, being similar to the majority of typical antipsychotics, showed that this distinction between costs of drug classes was not always useful for reducing costs in practice. One Brazilian study (Alves *et al.*, 2015) estimated antipsychotic costs according to the average unit costs, using standardised doses recommended in the National Antipsychotic Prescribing Guidelines. The estimation of costs based only on protocol recommendation (Alves *et al.*, 2014) and on the mean value of unit costs could lead to an unreal conclusion on antipsychotic treatment costs. In practice, antipsychotic polytherapy was found in 40% of our sample. Although the mean dose of each antipsychotic was within the national protocol dose range, the addition of the second antipsychotic represented higher doses than protocol recommendation and additional costs (Razzouk *et al.*, 2015). However, guidelines would be useful if they guide for the best choices on antipsychotic, taking into account benefits for patients, risks (Goff *et al.*, 2017), treatment adherence, comorbidity, and costs. In this regard, Rosenheck and Sernyak (2009) recommend treating schizophrenia in the United States, taking into account cost-effectiveness and adverse effects: first line generic risperidone and typical antipsychotics, second line clozapine, third line quetiapine, ziprasidone, aripiprazole, and fourth line olanzapine.

The second consequence of cost variation among antipsychotics is related to cost-effectiveness ratio among these drugs. There is a lack of published data on the cost-effectiveness of antipsychotics in Brazil (Kayo *et al.*, 2015)

and, in this regard, it is paramount to explore this cost variation in cost-effectiveness acceptance curves and in sensitivity analysis because health providers might acquire these drugs at higher costs than within an optimal range of cost-effectiveness. One modelling cost-effectiveness study in Brazil (Lindner *et al.*, 2009) showed the variation on antipsychotics unit costs by 10 fold, using one-month regional prices. Another modelling study (Santos *et al.*, 2016) in Brazil, advocated that olanzapine had a probability of 100% of being cost-effective at costs BRL364.00 per month or BRL12 per day. However, our findings showed that olanzapine costs per diem might be superior, in practice, to those recommended above, depending on the unit costs.

In other words, a drug proven to be cost-effective in a study may not be cost-effective in practice if health provider pays much more than the range of costs tested in sensitivity analysis. Moreover, the quality and accuracy of economic data might influence health decision makers in approving a new intervention. However, conducting cost-effectiveness studies requires choosing valid unit costs and testing them for uncertainty, while ignoring such variability on drug costs may contribute to misleading decisions. ISPOR Task Force recommends as the best practice for measuring drug costs from health manager perspective the use of unit costs based on the price paid per drug unit (Mullins *et al.*, 2010). However, these data are not easily obtainable because of confidentiality constraints or due to multiple sources involved in drug purchase. In this regard, BPS offers an option to assess “real” wholesale prices paid by health providers, and there is a high level of variability among them.

The third issue related to cost variation of unit costs is associated with the patent. We have reported before that the costs of eighteen people taking olanzapine treatment before patent expiration was equivalent to half of psychotropic costs taken by 134 subjects (Razzouk *et al.*, 2015). On average, atypical antipsychotics were 380-fold more expensive than typical ones during the patent period, and currently they remain at least the double of typical antipsychotic costs. The effect on costs of switching reference drugs for generics is not conclusive yet. There are some findings in Finland showing cost-savings in the short and medium term but not in the long-term (Koskinen *et al.*, 2015). Some savings were also observed in other countries (Husselman *et al.*, 2016). It is important to compare the costs and effectiveness of antipsychotics after the expiration of patents because generics may differ from reference brand drugs in terms of effects and, consequently, lead to fewer benefits (Nuss *et al.*, 2004). Drug discontinuation and hospitalisation rate might not be the best outcomes to verify the cost-effectiveness of antipsychotics for treating schizophrenia. Other relevant outcomes, such as patient’s quality of life and psychosocial functioning alongside improvements in clinical symptoms

and adverse effects, should be taken into account (Kayo & Razzouk, 2017; Knapp & Razzouk, 2009). Also, some adverse effects are acute, like extra-pyramidal symptoms, while others appear after months or years of treatment, such as cardiovascular and metabolic diseases. Studies on atypical antipsychotics, for instance, with olanzapine, should take into account the risks of diabetes and other metabolic diseases (Rosenheck & Sernyak, 2009). Metabolic and cardiovascular diseases are associated with a higher prevalence and mortality rate and costs in people with schizophrenia and bipolar disorders (Correll *et al.*, 2017; Elkis *et al.*, 2008). In this regard, long-term prospective evaluations are crucial for deciding on the value of treatment (Goff *et al.*, 2017), although effectiveness differences among antipsychotics are still unproven.

The last issue refers to national drug policies and the use of public resources. While costs analysis and cost-effectiveness are some of the requirements for deciding on the inclusion of new technology/drug in the public health system in Brazil, the huge variability in the price paid per unit of antipsychotics by health providers suggests the lack of awareness of health economic principles applied to resource use. Recently, the Ministry of Health in Brazil established that all prices paid per unit by health providers should be inserted in BPS. This is an important measure to guarantee transparency on resource use, and it may also influence health providers to negotiate medication prices at the optimal level, close to those cost ranges assessed in cost-effectiveness studies. However, there is a need to boost capacity building in Health Economics among health providers in Brazil in order to monitor resource use and evaluate its impact on health outcomes. Moreover, policy targeting drug price control would be beneficial to avoid such huge cost variability.

This study has limitations and results should be analysed accordingly. The sample size was small and not representative of all subjects with psychotic disorders. It is a cross-sectional design with a short-term evaluation. Data on treatment corresponded to the one-month period and any variation on the dose and on the type of antipsychotic used out of this period was not obtained. Unit costs extracted from BPS database might not be representative of all unit costs paid by health providers since BPS use was optional. Yet, these data might be inaccurate because many health providers were responsible for inserting information on costs and error could occur. The study was carried out during the antipsychotic patent period and then unit costs in 2011 would be lower if generic drugs were available. The comparison among the units of costs did not distinguish between generic and brand reference drugs, and the highest value of unit costs might be not representative of the majority of cities. Dispensing drug costs and monitoring examination costs were not computed

for examining differences among antipsychotic costs. But this was not the goal of this study.

Conclusion

To conclude, this was the first study using a bottom-up approach that evaluated the antipsychotic costs used by a sample of people with mental disorders in the city of Sao Paulo, showing huge variability on antipsychotic costs. It would be of great value having national references for unit costs for all drugs as well as developing guidelines to set standards for the use of unit costs based on BPS database for cost-effectiveness analysis. It is recommended to improve health providers' awareness of the best use of public resources and to promote understanding of the main principles of health economics, such as cost-effectiveness and budget health impact. Multiple criteria are relevant for decision analysis regarding the inclusion of new technologies and drugs in the public health system. However, monitoring the best practices on drug and technology use and purchasing is paramount for avoiding resource waste.

Acknowledgments

Aglae Sousa, Alessandra Siomi, Andrea Cardoso, Guilherme Gregório, Monica Kayo, Jair Mari, Paula Becker.

References

- Alves LCV, Andrade CCD, Brandão CMR. Custo de medicamentos antipsicóticos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Brazilian Association of Health Economics, São Paulo. 2014. Available from: <http://abresbrasil.org.br/trabalhos/custo-de-medicamentos-antipsicoticos-sob-perspectiva-do-sistema-unico-de-saude.html>. Acesso em: 11/07/2017.
- Amorim P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. *Rev Bras Psiquiatr.* 2000;22:105-15.
- Bandeira M, Lima LA, Gonçalves S. Qualidades psicométricas no papel da Escala de Habilidades de Vida Independente de pacientes psiquiátricos (ILSS-BR). *Rev Psiquiatr Clin.* 2003;30:121-5.
- Barbosa WB, Guerra Jr AA, Lemos LL, Gomes RM, Costa JD, Acurcio FA. Costs with high-cost drugs for patients with schizophrenia attended by Brazilian public health system in eleven years follow-up. *Value Health.* 2016;19:A1-A318.
- Chimurkar LV, Reddy PS, Verma S. Pharmacoeconomic study of various brands of antipsychotic medications. *Int J Pharmacol Ther.* 2014;4:1:19-22.
- Chisholm D, Knapp M, Knudsen C, Amadeo F, Gaité A, Wijngaarden B. Client Socio-Demographic and Service Receipt Inventory - European Version: Development of an instrument for international research *Brit J Psychiatry.* 2000;177:39: s28-s33.
- Chisholm D, Gureje O, Saldivia S, Calderón MV, Wickremasinghe R, Mendis N, et al. Schizophrenia treatment in the developing world: an interregional and multinational cost-effectiveness analysis. *Bull WHO.* 2008;86:7:497-576.

- Correll CU, Ng-Mak DS, Stafkey-Mailey D, Farrelly E, Rajagopalan K, Loebel A. Cardiometabolic comorbidities, readmission, and costs in schizophrenia and bipolar disorder: a real-world analysis. *Ann Gen Psychiatry*. 2017;16:9.
- Elkis H, Gama C, Suplicy H, Tambascia M, Bressan R, Lyra R, et al. Brazilian Consensus on second-generation antipsychotics and metabolic disorders. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008;3:1:77-85.
- Goff DC, Falkai P, Fleischhacker W, Gergis RR, Kahn RM, Uchida H, et al. The long-term effects of antipsychotic medication on clinical course in schizophrenia. *Am J Psychiatry Advance*. 2017. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.16091016.
- Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al.; SOHO Study Group. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2003;(416):16-23.
- Heinrichs D, Hanlon T, Carpenter W. The Quality of Life Scale: an instrument for rating the schizophrenic deficit syndrome. *Schizophr Bull*. 1984;10:388-98.
- Husselman D, Joubert R, Burger JR, Lubbe MS, Cockeran M. Maximum potential cost-savings attributable to generic substitution of antipsychotics 2008 to 2013. *Health SA Gesondheid*. 2016;21:356-63.
- Kayo M, Cardoso A, Becker P, Sousa A, Razzouk D. The lack of cost-effectiveness studies and the decision-making process in low and middle-income countries: the case of antipsychotics. In: 11 ENMESH-European Network For Mental Health Service Evaluation, Málaga. 2015.
- Kayo M, Razzouk D. Cost-Effectiveness of Antipsychotics in the Treatment of Schizophrenia Disorders. In: Razzouk D (eds). *Mental Health Economics: The costs and benefits of psychiatric care*. Springer International Publishing, 2017.
- Kendall, T. The rise and fall of the atypical antipsychotics. *Brit J Psychiatry*. 2011;199:266-8.
- Knapp M, Razzouk D. Economic evaluation, and schizophrenia. In: Kasper S, Papadimitriou GN, editors. *Schizophrenia: biopsychosocial approaches and current challenges*. 2nd ed. London: Informa Healthcare; 2009. p. 347-61.
- Koskinen H, Hennamari Mikkola H, Saastamoinen K, Ahola E, Martikainen JE. Time series analysis on the impact of generic substitution and reference pricing on antipsychotic costs in Finland. *Value Health*. 2015;18:8:1105-12.
- Leucht S, Heres S, Kisslin W, Davis J. Evidence-based pharmacotherapy of Schizophrenia. *Intl J Neuropsychopharmacology*. 2011;14:269-84.
- Lima LA, Goncalves S, Pereira BB, Lovisi GM. The measurement of social disablement and assessment of psychometric properties of the Social Behaviour Schedule (SBS-BR) in 881 Brazilian long-stay psychiatric patients. *Int J Soc Psychiatry*. 2006;52:101-9.
- Lindner LM, Marasciulo AC, Farias MR, Grohs GEM. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System *Rev Saúde Pública*. 2009;43:(Suppl. 1):62-9.
- Lubinga SJ, Mutamba BB, Nganizi A, Babigumira JB. A cost-effectiveness analysis of antipsychotics for treatment of schizophrenia in Uganda. *Appl Health Econ Health Policy*. 2015;13:5:493-506.
- Luz TCB, Osorio-de-Castro CG, Mangarino-Torres R, Wettermak B. Trends in medicines procurement by the Brazilian federal government from 2006 to 2013. *PlosOne*. 2017;12:e0174616.
- Meltzer DO, Basu A, Meltzer HY. Comparative Effectiveness Research for Antipsychotic Medications: How Much Is Enough? *Health Aff*. 2009;28:5:w794-w808.
- Ministry of Health, Brazil. Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Brasília, Ministério da Saúde, 2016.
- Ministry of Health, Brazil. Banco de Preços em Saúde, 2017. Available from: <http://saude.gov.br/bps>. Acesso em: 11/07/2017.
- Mullins CD, Seal B, Seoane-Vazquez E, Sankaranarayanan J, Asche CV, Jayadevappa R, et al. Good research practices for measuring drug costs in cost-effectiveness analyses: Medicare, Medicaid and other US Government payers perspectives: The ISPOR Drug Cost Task Force Report-Part IV. *Value Health*. 2010;13:18-24.
- Nuss P, Taylor D, Hert M, Hummer M. The Generic Alternative in Schizophrenia Opportunity or Threat? *CNS Drugs*. 2004;18:12:769-75.
- Pinto M, Santos M, Trajman A. Cost-effectiveness threshold: is it needed in Brazil? *J Bras Econ Saúde*. 2016;8:1:58-60.
- Razzouk D, Kayo M, Sousa A, Gregorio G, Cogo-Moreira H, Cardoso AA, et al. The impact of antipsychotic polytherapy costs in the public health care in Sao Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2015;10:4:e0124791.
- Rosenheck R, Sernyak MJ. Developing a policy for second-generation antipsychotic drugs. *Health Aff*. 2009;28:5:w782-w793.
- Santos AS, Vidal CEL, Brandao CMR. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *J Bras Econ Saúde*. 2016;8:3:204-15.
- Silva ALF, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, d'Oliveira ALP, Polanczyk CA. Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. *Cad. Saúde Pública*, 2012;28:7:1223-38.
- Sousa A, Cardoso A, Oliveira GG, Mari JJ, Razzouk D. Standardized Tool for Measurement of Health Services Costs and Utilization in a Sample with Mental Disorders: Translation, Cultural Adaptation and Interrater Reliability of the Client Socio-demographic and Service Receipt Inventory Brazilian Version. *Value Health Regional Issues*. 2013;16:696.
- Sousa A, Razzouk D. Economic data collection: instruments for measuring health service use and direct health costs: the bottom up approach. In: Razzouk D (ed.). *Mental Health Economics: The costs and benefits of psychiatric care*. 1 ed.: Springer International Publishing, 2017.

The economic impact of providing dengue vaccination in the workplace in Brazil

O impacto econômico da vacinação contra dengue no local de trabalho no Brasil

Laure Durand¹, Louise Grailles¹, Christophe Boissière², Sophie Beucher³

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.58-70

Keywords:

corporate setting, cost-benefit analysis, dengue vaccination, economic impact

Palavras-chave:

ambiente corporativo, análise custo-benefício, vacinação contra dengue, impacto econômico

ABSTRACT

Objective: To estimate the economic value of implementing a workplace dengue vaccination program from an employer perspective. **Methods:** The cost of a vaccination program was compared with the economic benefits in terms of reduced absenteeism and presenteeism in companies in Brazil. Input data were obtained from published literature and national databases. The time horizon was five years, including a 2-year vaccination program. Sensitivity analyses were performed to evaluate the impact of key parameters' uncertainty. **Results:** 846 cases were simulated among the employees over five years, accountable for 2,112 sick leave days and 7,120 sick days at work. Assuming a coverage rate of 30%, vaccination reduced the number of sick leave days and sick days at work by 17.5% over five years compared to no vaccination. Considering an employee vaccine co-payment of 50%, the levels of remaining investment per dose administered for the employer in the retail sector ranged from US\$ 17.99 to US\$ 27.99, according to different vaccine price scenarios, and from US\$ 6.10 to US\$ 16.10 in the service sector. In the energy sector, vaccination was cost-saving in all price scenarios, ranging from a profit for the employer of US\$ 21.14 to US\$ 31.14. Results were most sensitive to the level of co-payment, overall time horizon of the analysis, dengue incidence, and employee contribution to operating income. **Conclusions:** Dengue contributes a significant proportion of absenteeism and presenteeism in private companies. Our analysis suggests that dengue vaccination in the workplace may be considered as a valuable investment and, in some cases, a cost-saving option for employers.

RESUMO

Objetivo: Estimar o valor econômico da implementação de um programa de vacinação contra a dengue no local de trabalho sob a perspectiva do empregador. **Métodos:** O custo de um programa de vacinação foi comparado com os benefícios econômicos em termos de redução do absenteísmo e do presenteísmo em empresas no Brasil. Os dados foram baseados na literatura publicada e em bases de dados nacionais. O horizonte temporal foi de cinco anos, incluindo um programa de vacinação de dois anos. Foram realizadas análises de sensibilidade para avaliar o impacto das incertezas de parâmetros-chave. **Resultados:** Oitocentos e quarenta e seis casos foram simulados entre os empregados em cinco anos, os quais foram responsáveis por 2.112 dias de licença médica e 7.120 dias com a doença no ambiente de trabalho. Assumindo uma taxa de cobertura de 30%, a vacinação reduziu o número de dias de licença médica devido à doença e os dias com a doença no ambiente de trabalho em 17,5% ao longo de cinco anos em comparação com a não realização da vacinação. Considerando um copagamento da vacinação pelos funcionários de 50%, os níveis de investimento remanescente por dose administrada para o empregador no setor varejista variaram

Received on: 07/19/2017 Approved for publication on: 09/01/2017

1. Latin America Market Access, Sanofi Pasteur, Ciudad de Mexico, Mexico.

2. ITS Department, Sanofi, Lyon, France.

3. Global Value & Access, Sanofi, Paris, France

Study carried out: This study was carried out within Sanofi Pasteur.

Funding information: This study was funded by Sanofi Pasteur.

Conflicts of interest: All authors are employees of Sanofi Pasteur.

Corresponding author: Laure Durand. Pharm D., Health Economics, Modeling and Market Access, Sanofi Pasteur, Av. Universidad 1738, Coyoacan, 04000 Ciudad de Mexico, Mexico. Telephone: +52 15518004718; Fax: +52 5552414659. E-mail: Laure.Durand@sanofipasteur.com

de US\$ 17,99 a US\$ 27,99 de acordo com diferentes cenários de preços da vacina e de US\$ 6,10 a US\$ 16,10 no setor de serviços. No setor de energia, a vacinação resultou em economia de custos em todos os cenários de preços, que vão desde uma economia para o empregador de US\$ 21,14 até US\$ 31,14. Os resultados foram mais sensíveis ao nível de copagamento, horizonte de tempo global da análise, incidência de dengue e contribuição dos funcionários para a receita operacional.

Conclusões: A dengue contribui com uma parcela significativa do absenteísmo e do presentismo em empresas privadas. Nossa análise sugere que a vacinação contra dengue no local de trabalho pode ser considerada um investimento valioso e, em alguns casos, uma opção que traz economia para os empregadores.

Introduction

Dengue is a mosquito-borne viral disease caused by four immunologically distant serotypes (Andraud *et al.*, 2012). Infection with any of the dengue serotypes may be asymptomatic or manifest as dengue fever, which may deteriorate to dengue hemorrhagic fever and dengue shock syndrome (Bargeron Clark *et al.*, 2012; Blacksell, 2012). A recent analysis of the global burden of dengue (Shepard *et al.*, 2016) suggested that in 2013 there were 58.4 million symptomatic infections worldwide, with a global annual cost of \$ 8.9 billion (95% uncertainty intervals, \$ 3.7-19.7 billion). The cost burden in Latin America and the Caribbean was estimated at \$ 1.7 billion (95% uncertainty intervals, \$0.71-3.86 billion).

A dengue vaccine, designed to be administered as a three-dose schedule every six months, has been approved in some dengue-endemic countries for use in individuals mainly within the age range of 9–45 years (or 9–60 years in some countries). Modelling analyses suggest that dengue vaccination can significantly reduce the public health burden of dengue in dengue-endemic countries, with higher vaccination coverage systematically leading to a greater reduction in the burden of dengue (Coudeville *et al.*, 2016; Flasche *et al.*, 2016).

Workplace dengue vaccination may help increase coverage, with employers providing vaccination to their employees who may not be covered under publicly funded vaccination schemes. Such vaccination campaigns have potential benefits for the employee, in terms of reducing the risk of acquiring dengue, and for the employer through reductions in absenteeism and presenteeism (reduced functioning at work) and their associated costs. These benefits extend to society in general by reducing the number of potentially infective people in the population and thereby reducing the healthcare costs of treating dengue. The global burden of dengue study conducted by Shepard *et al.* (online appendix) estimated the indirect costs of dengue in Latin America at US \$1.1 billion (Shepard *et al.*, 2016), which represents 65% of all costs associated with the burden of dengue in the region.

Previous studies regarding the use of vaccination in private companies have mainly focussed on influenza vaccines and have shown that vaccination can reduce the

disease burden for the employer in a variety of countries and industries (Beran & Moravik, 2003; Bridges *et al.*, 2000; Burckel *et al.*, 1999; Campbell & Rumley, 1997; Kawabayashi *et al.*, 2013; Lee *et al.*, 2010; Leighton *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 2004; Lugovskaia *et al.*, 2014; Mixeu *et al.*, 2002; Morales *et al.*, 2004; Olsen *et al.*, 1998; Samad *et al.*, 2006).

The potential benefits of workplace dengue vaccination on dengue-related absenteeism and presenteeism as well as other economic benefits to the employer need to be defined. The objective of this study was to develop a cost-benefit model to assess the value of the introduction of dengue vaccination in the workplace from the employer's perspective for three different corporate sectors in Brazil.

Methods

Model structure

A decision tree model was created using Microsoft Excel to assess the costs and benefits of implementing a dengue vaccination program from an employer's perspective. A modelling approach was chosen since it allows flexibility to vary a number of factors which might influence the cost-benefit, such as the duration of the vaccination campaign, the levels of coverage provided and the incidence of dengue. This allows for a more realistic calculation of the cost-benefit of workplace dengue vaccination to the employer. A user-friendly interface for the model, called DengueCorp, was developed to simplify its use in real-world settings.

The model commences with the employer introducing a dengue vaccination program, with a vaccination campaign every six months. When the vaccination campaign commences, all employees are offered the option whether or not to get vaccinated. Once they received their first dose, they were assumed to comply with the whole dengue vaccination schedule (i.e. receive two further doses to complete the vaccination) to comply with the approved 3-dose vaccination schedule. Employees who rejected the initial option of vaccination were assumed to decline future participation in the vaccination program. Staff turnover was considered and assumed to be constant over time, with the same numbers leaving as entering the company each year. At the start of each campaign (Figure 1), employees

that entered the company during the preceding six months were eligible to start the vaccination program. In other words, the vaccination for new employees could be started at any campaign; for instance, a new employee arriving in September could get his first dose at the third campaign. For employees leaving the company, only the benefits when inside the company were considered.

The probability of contracting dengue was based on the interaction between the employees' vaccination status (vaccinated or unvaccinated), the local incidence of dengue and the likelihood that previously vaccinated employees may no longer be protected since the vaccine has not demonstrated lifetime protection. In a case of dengue infection, the employee either took sick leave or did not. Those who took sick leave either remained at home or were hospitalized. Those who continued working were assumed to be less productive (presenteeism). Absentees were either replaced by a contract worker or by the remaining workforce working overtime or were not replaced (Figure 2).

A reduction in the operating income was assumed when absent employees were not replaced based on the annual employee contribution to the company's operating income. The model included healthcare costs paid by the employer (if any) and also a possible diminution of the cost of work while an employee is on sick leave. The number of working days was set at the level of 365 days per year.

The model time horizon was divided into two components: duration of the vaccination program (possible range 1–5 years) and the time horizon of the analysis corresponding to the time elapsed since the vaccination program ended (possible range 0–10 years). The objective of extending the time horizon beyond the duration of the initial vaccination program was to ensure all the benefits of dengue vaccination were captured. An example of this can be seen in Figure 1, where there is a two-year vaccination program and the three-year horizon after the program.

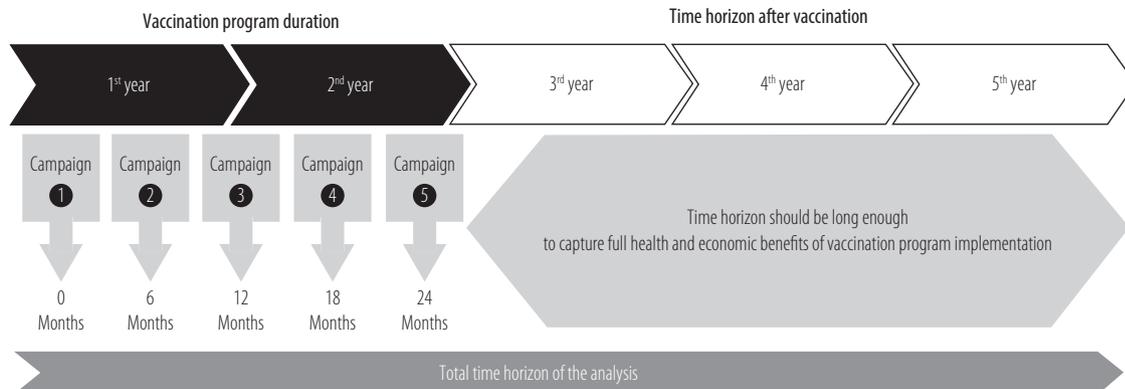


Figure 1. Components of the time horizon of the analysis. In this example there is a 2-year vaccination program and a 3 year time horizon post-vaccination. Figures are in months (i.e. a campaign every 6 months).

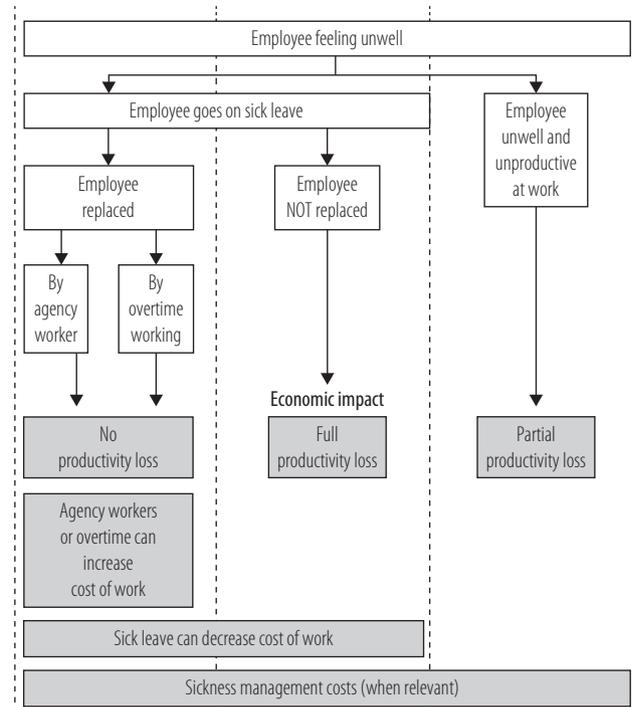


Figure 2. Absenteeism, presenteeism, worker replacement and their associated economic impacts considered in the model.

Model outcomes

The outcomes of the model included the health benefits to employees (in terms of reduced dengue episodes, including dengue hospitalizations, and fewer days with dengue symptoms), the economic benefits to the employers (in terms of reduced employees days of absences and presenteeism and their associated savings) and the overall investment required by the employer (the cost of providing the vaccination program net of savings from reduced dengue-related illness and any co-payments by employees).

Considering the past epidemiology reported in the national surveillance system databases in Brazil, the model first describes what would be the situation without a vaccination program. It simulates the number of employees who would be infected with dengue virus in the following years and the resulting economic impact on the company in terms of increased sick leave days and sick days at work.

Model adaptation

The model included three 'typical' Brazilian companies. Brazil was chosen since it had the most accurate data available to populate the model. We considered a fictive population of 10,000 employees targeted by vaccination (18-45 years old) in each of the three 'typical' companies.

Data sources

Company

Data to create the three 'typical' Brazilian companies were taken from a Brazilian database which lists the top 500 companies in Brazil (Exame.com, 2016). The data were aggregated to identify the largest sectors (based on the number of companies in each sector) operating in Brazil (retail, services and energy) and then averaged to create a 'typical' company operating in each of the three sectors. By choosing the largest sectors, we ensured that the companies

were largely representative of other companies in the sector and, therefore, made the results more generalizable across the whole sector.

The same sources provided the cost of employing each worker and the annual estimated contribution each worker made to the company's operating income (calculated by dividing the annual operating income of the company by the number of employees).

Epidemiology data

The incidence levels of dengue were taken from the national surveillance system database (Sistema de Informacao de Agravos de Notificacao [SINAN], 2016). Following WHO recommendations of vaccinating in high-burden-of-disease areas, the mean incidence in the highly endemic zone in Brazil was considered. The highly endemic zone, defined with Brazilian epidemiological experts, covered 22 states and 788 municipalities in three other states in Brazil (see detail in Table 1). Also, in order to better fit with our fictive population of employees targeted by vaccination, incidences of age groups from 15 to 19, 20 to 39 and 40 to 59 years old only were used to calculate the mean incidence. These age groups were the only ones available. Finally, in order to take into account the epidemiological variability of dengue, an average incidence from 2010 to 2015 was considered. The uncertainty of these estimations was evaluated in sensibility analyses with an incidence variation of $\pm 20\%$.

Table 1. Model inputs for the base case. All costs are in US\$ 2016

| | Base case | | | Source |
|---|----------------|------------------|-----------------|---|
| Company-specific | | | | |
| No of employees targeted for vaccination | 10,000 | | | Based on largest 500 companies by sector (Exame.com, 2016) |
| Employee turnover | 13.0% | | | Mercer 2014 Turnover Survey, average employees involuntary turnover in Brazil 2011-2014 |
| Annual employee contribution to company's operating income (company total operating income divided by company total number of employee) | Retail: 25,615 | Services: 68,850 | Energy: 205,827 | Employee contribution and cost of work based on the sector average of the largest 500 companies, employee turnover based on Mercer survey (Exame.com, 2016) |
| Annual employee cost of work | Retail: 9,012 | Services: 23,026 | Energy: 37,467 | |
| Vaccination-specific | | | | |
| Duration of vaccination program (years) | 2 | | | Assumptions. The coverage rate was based upon previous experience with influenza vaccination within companies |
| Vaccination coverage rate for the 1st dose | 30% | | | |
| Compliance for 2nd dose | 100% | | | |
| Compliance for 3rd dose | 100% | | | |
| Cost per dose (1 st -3 rd dose US\$) | 50, 60, 70 | | | |
| Co-payment | 50% | | | |
| Fixed costs per campaign | 200 | | | |
| Time horizon after dengue vaccination program (years) | 3 | | | |

| | Base case | Source |
|---|-------------------------------------|---|
| Vaccine efficacy against ambulatory episodes: 1 st , 2 nd and 3 rd doses | 65.6% | (Hadinegoro <i>et al.</i> , 2015) |
| Vaccine efficacy against hospitalized episodes: 1 st , 2 nd and 3 rd doses | 80.8% | For Ambulatory episodes in particular no published data exists, therefore, vaccine efficacy "for any dengue episode" is used as proxy |
| Expected duration of protection (1 st dose) | 2.5 years | These assumptions are not based on direct clinical trial evidence but are supported by clinical data modeling insights (Coudeville <i>et al.</i> , 2015) and other vector-borne vaccine performances (Desai <i>et al.</i> , 2012; Gotuzzo <i>et al.</i> , 2013) |
| Expected duration of protection (2 nd dose) | 5 years | |
| Expected duration of protection (3 rd dose) | 10 years | |
| SICK LEAVE AND WORKER REPLACEMENT | | |
| Any sickness | | |
| Employee's cost of work on sick leave (for employer) | 100% | (Deloitte 2016) |
| Percentage of employees on sick leave replaced | 10% | Assumption |
| Percentage of employees replaced` | Agency worker: 10% Overtime: 10% | |
| Increased cost of work if overtime used to replace absent employee (factor) | 50% | (Deloitte 2016) |
| Increased cost of work if agency worker used to replace absent employee (factor) | 10% | Assumption |
| Dengue specific | | |
| Productivity loss when sick at work | 54% | (Keech <i>et al.</i> , 1998b) |
| Sick leave in an ambulatory episode | 30% | (Suaya <i>et al.</i> , 2009) |
| Leave duration in ambulatory episode (days) | 7.1 | (Suaya <i>et al.</i> , 2009) |
| Leave duration in hospitalized episode (days) | 10.7 | |
| Epidemiology specific | | |
| Incidence | 0.55% | Average 2010-2015 incidences for age groups from 15 to 19, 20 to 39 and 40 to 59 years old only in 22 States with high endemicity (AC, AM, RR, PA, AP, TO, MA, PI, CE, RN, PB, PE, AL, SE, BA, ES, RJ, MS, MT, GO, RO, DF) and 788 municipalities in total in 3 states (Parana, Mina Gerais and Sao Paulo) (SINAN + local experts for definition of endemic states) |
| Share of hospitalizations | 8.21% | (Teixeira <i>et al.</i> , 2013) and SIH database (Probable dengue cases considered, mean 2010-2013) |
| Underreporting factor for ambulatory cases | 3.2 | (Martelli <i>et al.</i> , 2015) |
| Underreporting factor for hospitalized cases | 1.6 | |
| Symptoms duration for ambulatory cases (days) | 10.9 | (Martelli <i>et al.</i> , 2011) |
| Symptoms duration for hospitalized cases (days) | 11.2 | (Martelli <i>et al.</i> , 2011) |
| Duration of hospital stay (days) | 3.1 | (Martelli <i>et al.</i> , 2011; Suaya <i>et al.</i> , 2009) |

There was also an allowance for underreporting of dengue since not all symptomatic dengue cases are notified to the authorities. The level of underreporting was taken from a previous study in Brazil (Martelli *et al.*, 2015) and differentiates between the level of underreporting of hospitalized and ambulatory cases.

Vaccination

The efficacy of dengue vaccine against hospitalized episodes considered in the model was 80.8%. As there was no specific

data published for ambulatory episodes, the vaccine efficacy of 65.5%, which is related to any dengue episodes, was used as a proxy (Hadinegoro *et al.* 2015).

We considered a 10-year protection after the third dose based on the duration of vaccine protection against other vector-borne diseases (Japanese encephalitis vaccine (Desai *et al.*, 2012) and yellow fever vaccine (Gotuzzo *et al.*, 2013)). We can consider this assumption conservative since a duration of protection of above 20 years has been reported for the live-attenuated yellow fever vaccine (Gotuzzo *et al.*, 2013)

and considering the waning rate and duration of protection estimated from long-term follow-up of phase III trials for pre-exposed people (Coudeville *et al.*, 2016). For the first and second doses, durations of protection were estimated internally.

The base case considered a 2-year vaccination program consisting of three campaigns in the first year and two in the second year. It was assumed that 30% of employees would be vaccinated in year one (with all three doses). In the second year 30% of new employees, who had joined the company through turnover, would be vaccinated. The overall time horizon was five years (Figure 1).

Since the vaccine price to employers was not known in Brazil at the time of the analysis, three costs per dose were considered (\$ 50, \$ 60 and \$ 70) in the base case. This was based on the vaccine's private price in The Philippines at the time of the analysis. It was assumed in the base case that the level of co-payment from employees was 50%, meaning 50% of the vaccine price was paid by the employer and 50% by the employee.

Costs of absenteeism, presenteeism and worker replacement

Regarding absenteeism and replacement costs, data was obtained from national sources and regulations in Brazil (Deloitte, 2016; Gerencie.com, 2016; Tusalar.org, 2016). Presenteeism was taken from a previous study of workers with influenza (Keech *et al.*, 1998a) where workers were found to work at 46% of their normal capacity when they were sick. Working days lost by ambulatory and hospitalised dengue cases were taken from previously published studies in Brazil (Suaya *et al.*, 2009). Both costs and benefits were calculated in US\$ 2016 prices.

Full information on the values included in the base case for each of the three scenarios and the data sources can be found in Table 1.

Sensitivity analyses

Univariate deterministic sensitivity analyses were performed on the key uncertain variables. The key variables varied by $\pm 20\%$ of the base case value or within the 'plausible' ranges allowed by local regulation to allow for uncertainty in the estimates of each parameter value. Full details of the parameter values tested can be found in Table 2. The data sources were the same as those used in the base case. Multivariate deterministic sensitivity analyses were also performed on those parameters which were found to have the largest impact.

Results

Taking into account that the same epidemiological data and cohorts of 10,000 employees were considered for each scenario, the results related to number of dengue cases,

number of days with symptoms and number of days of sick leave or sick days at work were identical in the three companies. Moreover, considering that the vaccination program is identical for each company, vaccination health benefits and vaccination investment for the employer are also identical in the three sectors. What varied per sector is the dengue costs avoided and, therefore, the final net investment for the employer, subtracting the vaccination investment from the economic benefits.

Without vaccination

Based on past epidemiology, the model simulated that 846 employees of each company would contract dengue disease in the next five years, accountable for 2,112 sick leave days and 7,120 sick days at work. This loss of productivity would represent an amount of \$ 410,856 for the company operating in the retail sector, \$ 1,103,313 for the service sector and \$ 3,271,848 for the energy sector.

Impact of vaccination on employees' health and on productivity and associated investment

Results from the base case analyses for each company are summarized in Table 3.

The benefit to employee health following the introduction of a dengue vaccination would be 146 dengue episodes avoided, with 1,598 symptom days saved (reduction of 17% compared to no dengue vaccination). This would translate into 377 days of sick leave avoided (an 18% reduction), and a reduction of 1,221 presenteeism days (a 17% reduction). These savings are valued at \$ 71,481 for the retail sector, \$ 191,949 for the service sector and \$ 569,096 for the energy sector.

Depending on the vaccine price scenario, the investment required by the three companies would range from \$ 507,450 to \$ 710,031 (if the employer pays for the entire vaccination program) and from \$ 253,725 to \$ 355,015 after the consideration of the employee co-payment (50% in our base case).

After considering the savings generated with the vaccination program, the net investment would range from \$ 182,244 to \$ 283,534, equivalent to \$ 17.99 to \$ 27.99 per vaccine dose administered in the retail company. In the service sector, the net investment would range from \$ 61,776 to \$ 163,066, equivalent to \$ 6.10 to \$ 16.10 per vaccine dose administered. Finally, in the company operating in the energy sector, the required net investment would range from savings of \$ 214,081 (\$ 21.14 per dose) at a price of \$ 70 per vaccine dose to savings of \$ 315,371 (\$ 31.14 per dose) at a price of \$ 50 per vaccine dose.

Sensitivity analyses

The deterministic sensibility results of the retail sector company were most sensitive to the employee co-payment

Table 2. Variations in sensitivity analyses. All costs are in US\$ 2016.

| Parameter | Range of variance compared to base case | Retail | | Services | | Energy | |
|--|--|--------|--------|----------|--------|---------|---------|
| | | Low | High | Low | High | Low | High |
| Operating Income | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 20,492 | 30,738 | 55,080 | 82,620 | 164,662 | 246,992 |
| Annual employee cost of work | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 7,210 | 10,815 | 18,421 | 27,631 | 29,973 | 44,960 |
| All sectors | | | | | | | |
| Employee turnover | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 10% | 16% | | | | |
| Duration of vaccination program (years) | Max/min allowed by model | 1 | 5 | | | | |
| Vaccination coverage rate for the 1 st dose | Assumption, $\pm 10\%$ absolute | 20% | 40% | | | | |
| Compliance for 2 nd dose | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 80% | 100% | | | | |
| Compliance for 3 rd dose | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 80% | 100% | | | | |
| Co payment | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 40% | 60% | | | | |
| Fixed costs per campaign | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 160 | 240 | | | | |
| Time horizon after dengue vaccination program (years) | Max/min allowed by model | 1 | 10 | | | | |
| Employee's cost of work on sick leave (for employer) | Assumption regarding local legislation and practices | 50% | 100% | | | | |
| Expected vaccine protection duration 1 st dose | Assumption | 1.25 | 3.75 | | | | |
| Expected vaccine protection duration 2 nd dose | Assumption | 2.5 | 7.5 | | | | |
| Expected vaccine protection duration 3 rd dose | Assumption | 5 | 15 | | | | |
| Percentage of employees on sick leave replaced | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 8% | 12% | | | | |
| Increased cost of work if overtime used to replace absent employee (factor) | Assumption regarding local legislation and practices | 1.25 | 1.8 | | | | |
| Percentage of employees replaced by an agency worker | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 8% | 12% | | | | |
| Increased cost of work if agency worker used to replace absent employee (factor) | Assumption | 1.1 | 1.3 | | | | |
| Sick at work value loss | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 43% | 65% | | | | |
| Sick leave in ambulatory episode | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 24% | 36% | | | | |
| Leave duration in ambulatory episode (days) | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 5.7 | 8.5 | | | | |
| Leave duration in hospitalized episode (days) | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 8.6 | 12.8 | | | | |
| Incidence | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 0.44% | 0.66% | | | | |
| Share of hospitalizations | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 6.57% | 9.85% | | | | |
| Underreporting factor for ambulatory cases | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 2.6 | 3.8 | | | | |
| Underreporting factor for hospitalized cases | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 1.3 | 1.9 | | | | |
| Symptoms duration for ambulatory cases (days) | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 8.7 | 13.1 | | | | |
| Symptoms duration for hospitalized cases (days) | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 9.0 | 13.4 | | | | |
| Duration of hospital stay (days) | Assumption, $\pm 20\%$ relative | 2.48 | 3.72 | | | | |

Table 3. Base case results. All costs in 2016 US\$.

| | | | | | | | | | | All sectors | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|------------------|--|------------------|----------|------------------|--|-----------------|--|------------------|--|------------------|--|-------------------|--|-------------------|--|-------------------|--|
| Employee benefits | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dengue episodes avoided (days) | | | | | | | | | | 146 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dengue episodes avoided (% versus no vaccination) | | | | | | | | | | 17% | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Days with symptoms avoided (days) | | | | | | | | | | 1,598 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Days with symptoms avoided (% versus no vaccination) | | | | | | | | | | 17% | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Company health benefits | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Days of sick leave avoided (days) | | | | | | | | | | 377 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Days of sick leave avoided (% versus no vaccination) | | | | | | | | | | 18% | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Days of sick at work avoided (days) | | | | | | | | | | 1,221 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Days of sick at work avoided (% versus no vaccination) | | | | | | | | | | 17% | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Number of doses | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| # doses the 1st year | | | | | | | | | | 9,000 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| # doses over 2 years (total duration of the vaccination program) | | | | | | | | | | 10,129 | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | Retail | | | Services | | | Energy | | | | | | | | | | | |
| Company economic benefits | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| dengue costs avoided (US\$) | | | | | | | | | | 71,481 | | | 191,949 | | | 569,096 | | | | | | | | | | | |
| Dengue costs avoided (% versus no vaccination) | | | | | | | | | | 17% | | | 17% | | | 17% | | | | | | | | | | | |
| Price Assumptions | | | | | | | | | | 50 US\$ | | 60 US\$ | | 70 US\$ | | 50 US\$ | | 60 US\$ | | 70 US\$ | | | | | | | |
| Company investment | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| investment net of co-payment 1 st year | | | | | | | | | | \$225,300 | | \$270,300 | | \$315,300 | | \$225,300 | | \$270,300 | | \$315,300 | | | | | | | |
| Investment net of co-payment 2 years | | | | | | | | | | \$253,725 | | \$304,370 | | \$355,015 | | \$253,725 | | \$304,370 | | \$355,015 | | | | | | | |
| Net investment (investment less than savings) | | | | | | | | | | \$182,244 | | \$232,889 | | \$283,534 | | \$61,776 | | \$112,421 | | \$163,066 | | -\$315,371 | | -\$264,726 | | -\$214,081 | |
| Net investment (per dose) | | | | | | | | | | \$17.99 | | \$22.99 | | \$27.99 | | \$6.10 | | \$11.10 | | \$16.10 | | -\$31.14 | | -\$26.14 | | -\$21.14 | |

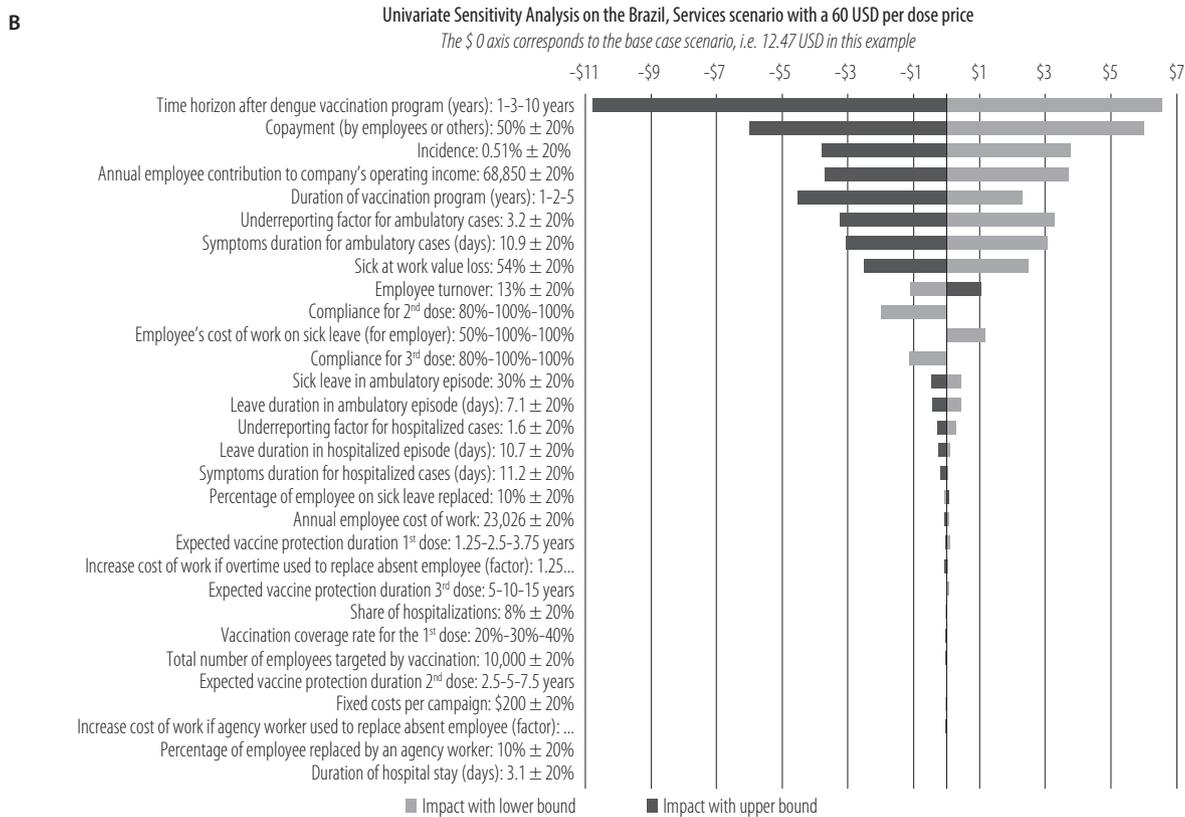
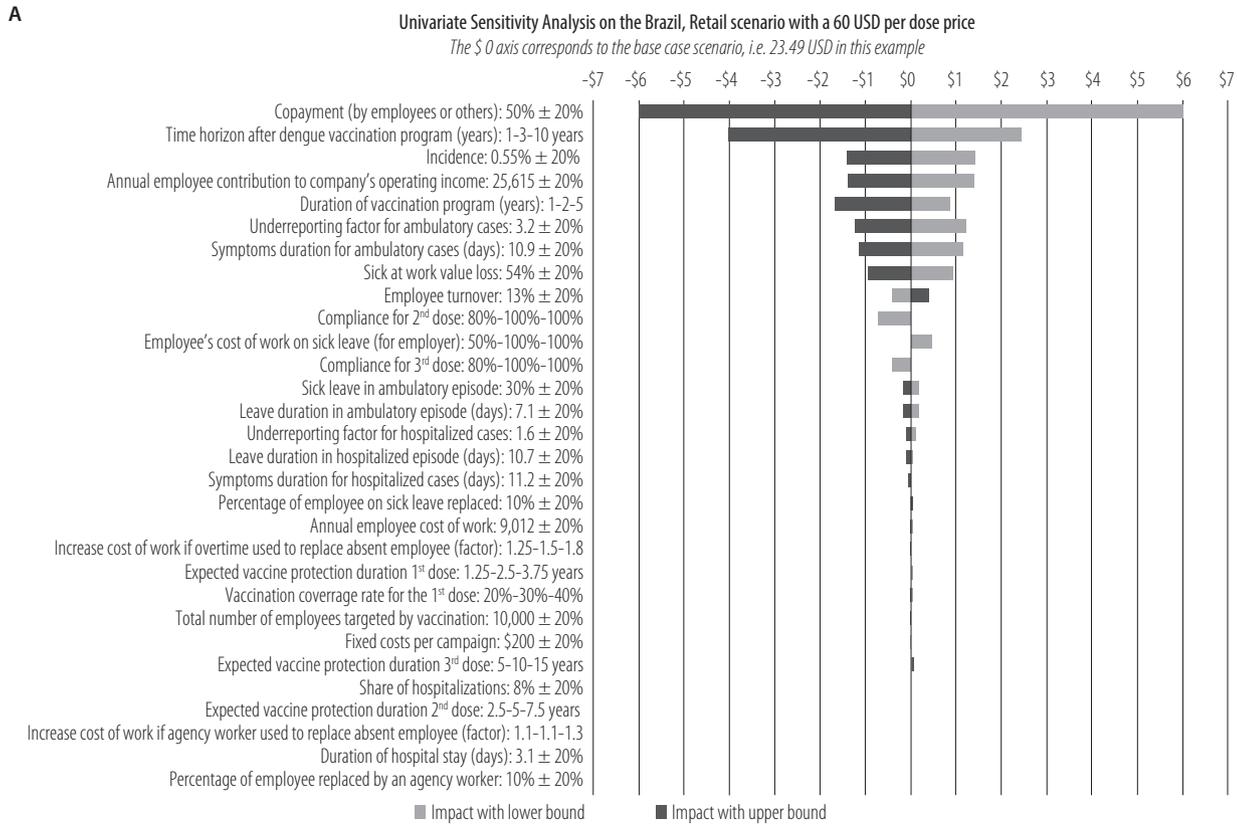
(Figure 3A). The overall investment per dose ranged from a net investment of \$16.98 to the employer if the employees paid 60% of the vaccine cost to \$ 29.00 if the employer paid 40% of the full vaccine cost. Other important factors influencing the results in the retail sector were the time horizon adopted to assess the benefits, the incidence of dengue, the annual employee contribution to company's operating income and the duration of the vaccination program.

The same factors as those in the retail sector were also influential in the services and energy sectors. The overall time horizon and levels of co-payment had the greatest influence in the service sector, whereas the time horizon and dengue

incidence had the largest impact in the energy sector (Figures 3B and 3C). In the services sector, the net investment per dose ranged from \$ 0.30 (10 year time horizon) to an investment of \$ 17.65 (1 year time horizon) and, in the energy sector, from a saving of \$ 58.17 per dose for a 10-year time horizon to a net saving of \$ 6.71 for a 1-year time horizon.

Further analysis was conducted on the most impacting parameters (Figures 4, 5 and 6).

The analysis of the effect of varying the level of co-payment (Figure 4) showed, as might be expected, an inverse relationship between co-payment and net investment. At a vaccine price of \$ 60, the energy sector company would start



C

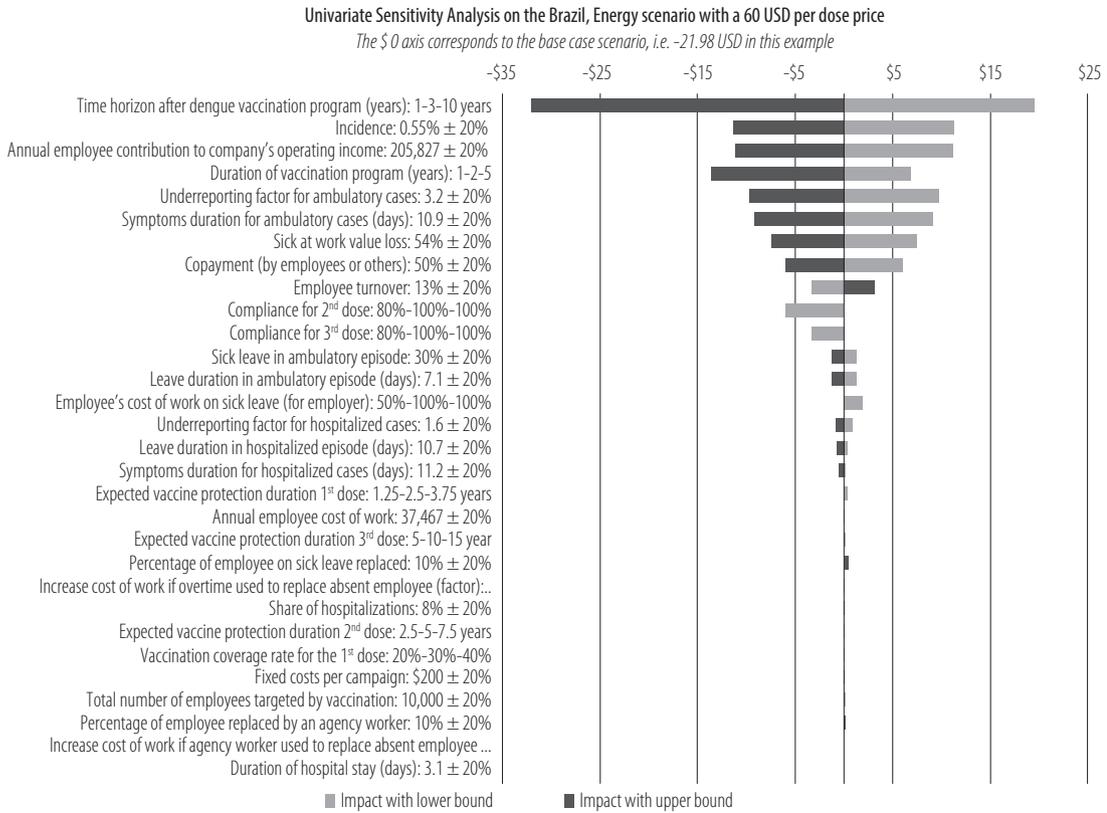


Figure 3. Tornado Diagrams – relative effect in US\$. (A) Univariate Sensitivity Analysis on the Brazil, Retail scenario with a 60 US\$ per dose price. The \$0 axis corresponds to the base case scenario, i.e. 23.49 US\$ in this example. (B) Univariate Sensitivity Analysis on the Brazil, Services scenario with a 60 US\$ per dose price. The \$ 0 axis corresponds to the base case scenario, i.e. 12.47 US\$ in this example. (C) Univariate Sensitivity Analysis on the Brazil, Energy scenario with a 60US\$ per dose price. The \$0 axis corresponds to the base case scenario, i.e. -21.98 US\$ in this example.

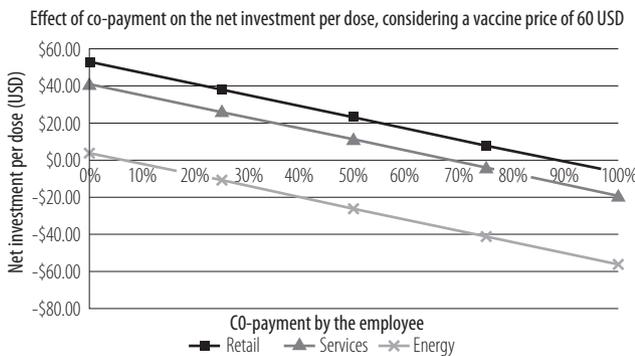


Figure 4. Effect of co-payment on the net investment per dose, considering a vaccine price of 60 US\$.

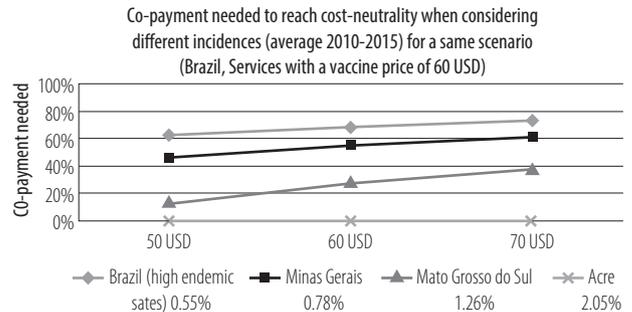


Figure 5. Levels of co-payment needed to reach cost-neutrality when considering different state's incidences (average 2010-2015) for a same scenario (Services sector with a vaccine price of 60 US\$).

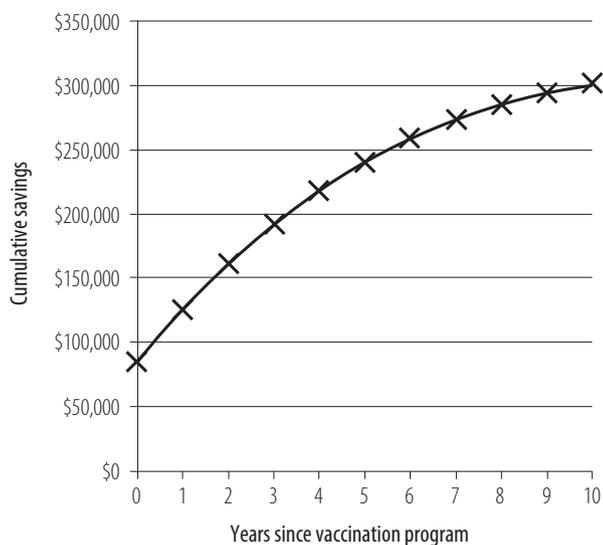


Figure 6. Cumulative savings thanks to the vaccination program considering 0 to 10 year time horizon after the vaccination program, and percentage of total savings captured at each time horizon.

to save costs from introducing the dengue vaccine at an employee co-payment level of 7% or higher, and the services company would start to save money at a co-payment of 69% or higher. The retail sector company would save money at a co-payment of 89% or higher. All three companies would save costs at 100% co-payment (since the vaccination program generates savings for the employer with the only cost being the organisation of the vaccination campaign itself), meaning that the introduction of a vaccination program inside the company, by the employer, is always cost-beneficial for the employer if the employee pays the vaccine.

We also examine the level of co-payment needed in order for the investment in vaccination to be cost-neutral (i.e. break even analysis) according to the level of incidence and the vaccine price, two important parameters influencing the analyses. An example using the Brazilian service sector employer is presented in Figure 5. As might be expected, there is a linear relationship between levels of co-payment and vaccine cost, with higher levels of co-payment required to reach the break-even point as the cost of the vaccine increases. An examination of the interaction between dengue incidence, co-payment and vaccine price showed that, in Brazilian states where the dengue incidence is higher than the considered base case average, lower levels of co-payment were needed to produce a 'break even' investment for the employer. In the Brazilian region of Acre, where the incidence of dengue was four times higher than the base case average over the period 2010–2015 (2.05% compared to 0.55%), the level of co-payment needed to get cost-neutral results was immaterial and the introduction of a dengue vaccine would always be cost-saving for the employer.

At last, extending the time horizon of the analysis in the period following the vaccination campaigns has the effect of capturing, more completely, the benefits of vaccination. In the case of the service sector company, for example, the cumulative benefits of dengue vaccination are valued at \$ 84,666 immediately following the end of the vaccination campaign but would increase to \$ 301,376 after 10 years (Figure 6).

Discussion

The results of our model suggest that, in Brazil, investment in dengue vaccination campaigns by employers can benefit their company through a reduction in the number of employees affected by dengue, leading to improved productivity and reduced costs. The number of sick leave days was reduced by 377 in the three companies, and the reduction in presenteeism amounted to 1,221 days over a five-year period. Depending on the price of the vaccine, the net investment per dose (after taking into account co-payments and savings) across the three companies ranged from a saving of \$ 31.14 in the energy sector to an investment of \$ 27.99 in the retail sector.

Sensitivity analyses suggested that the cost-benefit improved as the time horizon after the dengue vaccination program was extended. Indeed, the longer time horizon allows for the benefits of the dengue vaccine to be more fully captured. We took the pragmatic decision to use a five-year horizon in the base case since the need to capture all the benefits must also be balanced against a need to provide results to employers within a realistic timeframe for investment decision making.

The variation in results across sectors was not unexpected since the parameters specific to the company were widely different. As seen in Table 1, the parameters related to the vaccination program, to sick leave and worker replacement and to the disease epidemiology are identical for the three companies. However, significant differences are observed in the annual employee contribution to company operating income and the annual employee cost of work. Indeed, the annual employee contribution to company operating income is identified in the sensitivity analysis as a key parameter in the calculation of the net investment. As observed in the results, the more important the annual employee contribution to operating income, the better the cost-benefit results will be or, in other words, the lower the net investment for the company will be.

Consistent with the current modelling exercise, previous studies have shown the benefits of vaccination against other infectious diseases to companies in Latin America, in terms of cost-savings and reduced work absence or presenteeism. A model-based study in Brazil among workers in a pharma-

chemical company estimated a net benefit of influenza vaccination of \$ 121,441 per vaccinated employee and a cost-benefit ratio of 1:2.5 (Burckel *et al.*, 1999). Another Brazilian study of the benefits of influenza vaccination, involving a study of commercial aircrew, found a reduction of 39.5% in episodes of influenza-like illness and a 26% reduction in working days lost (Mixeu *et al.*, 2002). Another evaluation of influenza vaccination in Colombia suggested savings of \$6.4–25.8 on labour costs and these saving increased to \$ 89.3–237.8 when operating income was factored in (Morales *et al.*, 2004).

The data from the current and previous studies are also consistent with employer-funded vaccination schemes from other regions. As well as showing the benefit to the employer in terms of reduced absenteeism, these employer-funded schemes suggested savings to the wider community and society through reduced use of healthcare resources. These included studies of influenza vaccination in Europe, the United Kingdom, Taiwan, Malaysia and the United States (At'kov O. Y. *et al.*, 2011; Beran & Moravik, 2003; Bridges *et al.*, 2000; Campbell & Rumley, 1997; Leighton *et al.*, 1996; Liu *et al.*, 2004; Samad *et al.*, 2006), cervical cancer vaccination in Japan (Kawabayashi *et al.*, 2013) and a combined influenza-pneumococcal vaccination scheme in Russia (Lugovskaia *et al.*, 2014). While these studies covered viruses and conditions other than dengue, they all consistently showed the benefits of vaccination from the perspective of the employer.

There would be particular benefits in Brazil encouraging workplace vaccination since there are no universal publicly-funded vaccination schemes yet. Therefore, this would allow employees greater access to vaccination by supplementing the options offered by private healthcare providers and ensure a larger proportion of the total population was vaccinated against dengue. The level of co-payment was shown to be one of the key factors in the overall cost–benefit of the dengue vaccine in each of the three “typical” companies. The employer funding the majority of vaccination costs would obviously lead to the highest vaccine uptake (and demonstrate the company’s commitment to its employees’ health). For employees, even with a requirement for some contribution, they would be able to access the vaccine more easily and at a lower cost than what is available to them in the private healthcare sector, which would benefit them as well as the wider society.

One of the limitations of our model, and indeed models in general, is that to some degree they are reliant on assumptions. We have tried to minimize the number of variables which rest on assumptions, by taking the majority of the data inputs from national databases, governmental reports or peer-reviewed publications. We have attempted to minimize the uncertainty inherent in the assumptions with a comprehensive sensitivity analysis. The model results should also be interpreted with some

caution since the results will vary by company and industry (for example, depending on operating cost and sick leave policy) and are, therefore, not easily generalizable. These results should not be used as a substitute for company-specific analysis to inform local decision making. However, the basic model approach is customizable to any country or business sector. It is also worth noting that the cost-saving results obtained with 100% level of co-payment can be applied in all other countries and companies. Indeed, in this case, where the vaccine is totally paid for by the employees, the companies generate savings through costs of absenteeism and presenteeism avoided. Therefore, even in cases where an employer does not have the budget to afford to subsidise the actual vaccine cost, it would still be worthwhile organizing and providing the facilities to allow employees to become vaccinated at a lower price than in the private healthcare sector. Since this analysis was conducted from the employers’ perspective, it does not take account of the wider societal benefit in terms of potential reductions in the number of dengue-infected people in the community and the subsequent savings in healthcare costs. There are likely to be additional unquantifiable benefits to the introduction of a workplace vaccination for dengue. This includes the demonstration of commitment to employee wellbeing and more generally to corporate social responsibility. These wider, as yet unmeasured benefits are likely to make the use of workplace vaccination programs more attractive to employers in areas where dengue is endemic.

Conclusions

The provision of dengue vaccination in the workplace, based on our model and parameters, would provide health benefits for the employees and would reduce the impact of absenteeism and presenteeism to the employer. These results can be achieved for relatively small investments by the employers and, in some cases, be cost-saving overall. Employers should give consideration to providing dengue vaccine to their employees.

Acknowledgements

This study was designed and funded by Sanofi Pasteur. The authors would wish to acknowledge the contributions of the following people to the collection of data inputs, modelling development and interpretation of results: Nicolas Baurin, Andres Caicedo, Charlotte Vandeputte, Vanessa Kolbe, Hanna El Fezzazi, Axelle Beriot-Mathiot, Anne-Caroline Weber.

Editorial support was provided by Keith Evans of inScience Communications, Springer Healthcare, funded by Sanofi Pasteur. The authors also thank Jo-Ann West for editorial assistance and manuscript coordination on behalf of Sanofi Pasteur.

References

- Andraud M, Hens N, Marais C, Beutels P. Dynamic epidemiological models for dengue transmission: A systematic review of structural approaches. *PLoS One* 2012;7:e49085.
- At'kov OY, Azarov AV, Zhukov DA, Nicolloyanis N, Durand L. Influenza vaccination in healthy working adults in Russia: observational study of effectiveness and return on investment for the employer. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011;9:89-99.
- Bargeron Clark K, Hsiao HM, Noisakran S, Tsai JJ, Perng GC. Role of microparticles in dengue virus infection and its impact on medical intervention strategies. *Yale J Biol Med*. 2012;85:3-18.
- Beran J, Moravik J. Effectiveness of vaccination against influenza in SkodaAuto Company employees during the influenza season 2000-2001. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11:209-12.
- Blacksell SD. Commercial dengue rapid diagnostic tests for point-of-care application: recent evaluations and future needs? *J Biomed Biotechnol*. 2012;2012:151967.
- Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI, Reeve GR, Talamonti WJ, Cox NJ, et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284:1655-63.
- Burckel E, Ashraf T, de Sousa Filho JP, Forleo Neto E, Guarino H, Yauti C, et al. Economic impact of providing workplace influenza vaccination. A model and case study application at a Brazilian pharma-chemical company. *Pharmacoeconomics*. 1999;16:563-76.
- Campbell DS, Rumley MH. Cost-effectiveness of the influenza vaccine in a healthy, working-age population. *J Occup Environ Med*. 1997;39:408-14.
- Coudeville L, Baurin N, L'Azou M, Guy B. Potential impact of dengue vaccination: insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2016;34:6426-35.
- Deloitte. Labour Legislation, 2016. Available from: <http://www.deloitte.dbbrazil.com.br>.
- Exame Melhores & Maiores as 1000 maiores empresas do Brasil, July 2015. [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://mm.exame.abril.com.br>.
- Desai K, Coudeville L, Bailleux F. Modelling the long-term persistence of neutralizing antibody in adults after one dose of live attenuated Japanese encephalitis chimeric virus vaccine. *Vaccine*. 2012;30:2510-5.
- Flasche S, Jit M, Rodríguez-Barraquer I, Coudeville L, Recker M, Koelle K. The Long-Term Safety, Public Health Impact, and Cost-Effectiveness of Routine Vaccination with a Recombinant, Live-Attenuated Dengue Vaccine (Dengvaxia): A Model Comparison Study. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002181.
- Gerencie.com. Hora extra diurna. [cited 2016 Jul 1]. Available from: <http://www.gerencia.com/hora-extra-diurna.html>.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386:743-800.
- Gotuzzo E, Yactayo S, Córdova E. Efficacy and duration of immunity after yellow fever vaccination: systematic review on the need for a booster every 10 years. *Am J Trop Med Hyg*. 2013;89:434-44.
- Hadinegoro SR, Arredondo-García JL, Capeding MR. Efficacy and Long-Term Safety of a Dengue Vaccine in Regions of Endemic Disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-206.
- Kawabayashi Y, Furuno M, Uchida M, Kawana T. [Economic evaluation for the prevention of cervical cancer by vaccination--from perspective of health insurance society and industry]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2013;40:493-8.
- Keech M, Scott AJ, Ryan PJ. The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup Med (Lond)*. 1998a;48:85-90.
- Keech M, Scott AJ, Ryan PJ. The impact of influenza and influenza-like illness on productivity and healthcare resource utilization in a working population. *Occup Med (Lond)*. 1998b;48:85-90.
- Lee BY, Brown ST, Cooley PC, Zimmerman RK, Wheaton WD, Zimmer SM, et al. A computer simulation of employee vaccination to mitigate an influenza epidemic. *Am J Prev Med*. 2010;38:247-57.
- Leighton L, Williams M, Aubery D, Parker SH. Sickness absence following a campaign of vaccination against influenza in the workplace. *Occup Med (Lond)*. 1996;46:146-50.
- Liu YH, Huang LM, Wang JD. Reduction of acute respiratory illness (ARI) due to a voluntary workplace influenza vaccination program: who are more likely to get the benefit? *J Occup Health*. 2004;46:455-60.
- Lugovskaia NA, Bushueva LE, Tulupova LG, Kholopov IO. [Evaluating efficiency of combined vaccination against influenza and pneumococcal infection in workers of "Gazprom transgaz Yekaterinburg" company]. *Med Tr Prom Ekol*. 2014:15-20.
- Martelli CM, Nascimento NE, Suaya JA, Siqueira JB, Jr., Souza WV, Turchi MD, et al. Quality of life among adults with confirmed dengue in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;85:732-8.
- Martelli CM, Siqueira JB Jr., Parente MP, Zara AL, Oliveira CS, Braga C, et al. Economic Impact of Dengue: Multicenter Study across Four Brazilian Regions. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9:e0004042.
- Mixeu MA, Vespa GN, Forleo-Neto E, Toniolo-Neto J, Alves PM. Impact of influenza vaccination on civilian aircrew illness and absenteeism. *Aviat Space Environ Med*. 2002;73:876-80.
- Morales A, Martinez MM, Tasset-Tisseau A, Rey E, Baron-Papillon F, Follet A. Costs and benefits of influenza vaccination and work productivity in a Colombian company from the employer's perspective. *Value Health*. 2004;7:433-41.
- Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Steinberg ME, Patz NV, Stoltzfus JA, et al. Absenteeism among employees who participated in a workplace influenza immunization program. *J Occup Environ Med*. 1998;40:311-6.
- Samad AH, Usul MH, Zakaria D, Ismail R, Tasset-Tisseau A, Baron-Papillon F, et al. Workplace vaccination against influenza in Malaysia: Does the employer benefit? *J Occup Health*. 2006;48:1-10.
- Shepard DS, Undurraga EA, Halasa YA, Stanaway JD. The global economic burden of dengue: A systematic analysis. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:935-41.
- Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN). [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://portalsinan.saude.gov.br/sinan-dengue-chikungunya>.
- Suaya JA, Shepard DS, Siqueira JB, Martelli CT, Lum LC, Tan LH, et al. Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study. *Am J Trop Med Hyg*. 2009;80:846-55.
- Teixeira MG, Siqueira JB Jr, Ferreira GL, Bricks L, Joint G. Epidemiological trends of dengue disease in Brazil (2000-2010): a systematic literature search and analysis. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(12):e2520.
- Tusalario.org. Licencia por enfermedad. [cited 2016 Aug 31]. Available from: <http://tusalario.org/colombia/Portada/ley-laboral/trabajo-y-enfermedad>.

Análise de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento preventivo da migrânea crônica sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil

Cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA in the preventive treatment of chronic migraine under the Brazilian private health care system perspective

Elcio Juliato Piovesan¹, Patricia Cadecaro², Camila Pepe³

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.71-80

Palavras-chave:

cefaleia, hemicrania, análise custo-benefício, toxina botulínica A, toxina onabotulínica A

Keywords:

headache, migraine, cost-benefit analysis, onabotulinumtoxinA, botulinum toxin type A

RESUMO

Objetivo: Avaliar o custo-efetividade da toxina onabotulínica A (TB) versus ausência de tratamento “não tratar” (NT) da migrânea crônica refratária a pelo menos dois medicamentos em um Sistema de Saúde Suplementar. **Métodos:** Modelo analítico de decisão simulou desfechos e custos em 24 semanas. Os desfechos clínicos foram: dias com cefaleia (DC); dias com cefaleia moderada/severa (DCMS); episódios de cefaleia (EC); dias com migrânea (DM) e episódios de migrânea (EM). Para o braço NT, utilizaram-se os valores basais do placebo. Para o braço TB, utilizaram-se os valores basais aplicando as reduções relacionadas ao uso do tratamento. Os custos incluídos foram custos médicos diretos. Os dados que subsidiaram as análises foram extraídos da literatura. Avaliou-se uma aplicação de TB (155U) a cada 12 semanas, totalizando duas aplicações em 24 semanas. Custos foram extraídos de bases oficiais do Brasil. Considerou-se taxa de descontinuação de 3,8% para TB na semana 24. Análises de sensibilidade probabilística (ASP) e univariada (ASU) foram realizadas para o desfecho DM. **Resultados:** O uso de TB proporcionou redução de 52,42% nos DC; 47,97% nos DCMS; 37,60% nos EC; 50,49% nos DM; 35,68% nos EM e uma redução de R\$ 1.193 com consulta médica e hospitalização. Houve incremento de R\$ 8.646 com aplicação da TB, resultando numa Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 142,16/DC; R\$ 155,35/DCMS; R\$ 198,22/EC; R\$ 147,61/DM e R\$ 208,85/EM. A ASP e ASU comprovaram os resultados do caso base. **Conclusão:** Uso de TB proporciona redução dos desfechos clínicos, variando de 44% a 49%, além de redução de 54% a 60% nos custos com visitas médicas e hospitalização.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA (OT) versus “no treatment” (NT) of chronic refractory migraine to at least two drugs in the Supplementary Brazilian Health Care System. **Methods:** An analytical decision model simulated outcomes and costs at 24 weeks. Clinical outcomes were: days with headache (DH); days with moderate/severe headache (DMSH); headache episodes (HE); days with migraine (DM) and episodes of migraine (EM). For the NT arm, the baseline values of placebo were used. For the OT arm, baseline values were used as reductions related to treatment use. Costs included were direct medical costs. The data that supported the analyzes were extracted from the literature. One OT application (155U) was evaluated every 12 weeks totaling 2 ap-

Recebido em: 11/08/2017. Aprovado para publicação em: 28/08/2017

1. Serviço de Neurologia do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil.

2. Medical Affairs Department Allergan Brasil.

3. Sense Company.

Colaboradores: Enzo Asano¹, Gabriela Romariz²

1. Sense Company.

2. Value & Access Department Allergan Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Sense Company, São Paulo, SP, Brasil.

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

Congresso onde o estudo foi aprovado: ISPOR: 6th Latin America Conference.

Autor correspondente: Camila Pepe. Rua São Paulino, 110. São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04019-040. E-mail: camila.pepe@wearesense.company

plications in 24 weeks. Costs were extracted from Brazilian official databases. A 3.8% discontinuation rate was considered for OT at week 24. Probabilistic (PSA) and univariate (USA) sensitivity analyzes were performed for the DM outcome. **Results:** The use of OT provided a reduction of 52.42% in DH; 47.97% in DMSH; 37.60% in HE; 50.49% in DM; 35.68% in EM and a reduction of R\$ 1,193 with medical visits and hospitalization. There was an increase of R\$ 8,646 with OT application; resulting in an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$ 142.16/DH; R\$ 155.35/DMSH; R\$ 198.22/HE; R\$ 147.61/DM and R\$ 208.85/EM. PSA and USA proved the base case results. **Conclusion:** Use of OT provides a reduction in clinical outcomes ranging from 44% to 49%, as well as a reduction of 54% to 60% in costs with medical visits and hospitalization.

Introdução

A migrânea, ou enxaqueca, é um distúrbio neurológico debilitante, caracterizada por episódios recorrentes de cefaleia, geralmente de aspecto unilateral, pulsátil de moderada ou severa intensidade (Robertson & Garza, 2012). Sua etiologia não é completamente conhecida, contudo, sabe-se que os episódios de migrânea se caracterizam por uma combinação de alterações neurovasculares, que podem ser desencadeadas por fatores internos e externos como, por exemplo, estresse, jejum, privação de sono, ingestão de álcool, consumo excessivo de cafeína e fatores hormonais (Krymchantowski *et al.*, 1999). Os pacientes que apresentam migrânea possuem maior probabilidade de desenvolver outras doenças como asma, depressão, acidentes cerebrovasculares e epilepsia (Bigal *et al.*, 2000). Adicionalmente, a cefaleia da migrânea pode ser desencadeada e posteriormente agravada por atividade física, presença de náuseas e/ou vômitos, fotofobia e fonofobia (Headache Classification Committee of the International Headache Society – IHS, n.d.).

De acordo com os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization, 2011), a cefaleia representa um dos motivos mais frequentes de consultas médicas, constando-se a migrânea entre as vinte doenças mais incapacitantes durante a vida de um indivíduo. Essa modalidade de cefaleia apresenta prevalência anual entre 3% e 27,5% (Stovner *et al.*, 2007). Na América Latina, o sexo masculino é afetado entre 2,9% e 7,8% da população, e o feminino, entre 10,1% e 17,4% (Giacomozzi *et al.*, 2012).

Conforme o padrão semiológico da cefaleia, a migrânea pode ser subdividida em diferentes subtipos. A subforma migrânea crônica apresenta como seu epicentro diagnóstico um aumento na frequência das crises de cefaleia, sendo essa uma entidade relativamente comum. Estudos populacionais mundiais mostram que a prevalência dela oscila entre 0,9% e 5,1% (Natoli *et al.*, 2010; Lipton *et al.*, 2007). O estudo epidemiológico sobre a migrânea crônica no Brasil aponta a prevalência de 5,12% (Giacomozzi *et al.*, 2012).

Clinicamente, caracteriza-se pela presença da cefaleia ocorrendo em 15 ou mais dias no mês, durante um período mínimo de três meses (não necessariamente contínuos, mas dentro de um prazo de doze meses). Destes 15 dias, em pelo menos oito deles a cefaleia deve apresentar características

de migrânea, ou seja, no mínimo duas dos padrões a seguir (1. Dor com localização unilateral; 2. Dor pulsátil; 3. Dor moderada a severa intensidade; 4. Dor que agrava durante atividades físicas rotineiras) e no mínimo um dos padrões a seguir (1. Náuseas e ou vômitos; 2. Fotofobia e fonofobia) (Headache Classification Committee of the International Headache Society – IHS, n.d.).

De acordo com o Consenso Latino-Americano para as Diretrizes de Tratamento da Migrânea Crônica de 2012, o objetivo do tratamento é reduzir a frequência, a duração e a intensidade das crises e melhorar sua resposta ao tratamento agudo, diminuindo, dessa maneira, seu impacto na qualidade de vida do paciente. A adequada abordagem da migrânea crônica deve estabelecer estratégias de tratamento de acordo com sua fase evolutiva. Estabelecem-se como delineamento as fases: aguda (controle imediato da dor); fase de transição de migrânea crônica até a forma episódica (Fase de dessensibilização) e fase preventiva de controle da forma episódica para evitar evolução para a forma crônica novamente (Giacomozzi *et al.*, 2012).

A toxina onabotulínica A (Botox®), também conhecida como onabotulinumtoxinA, é uma potente neurotoxina produzida pela bactéria Gram-positiva *Clostridium botulinum*. (Linsenmeyer, 2013). O processo presumido para o mecanismo de dessensibilização da migrânea crônica é o bloqueio de sinais periféricos para o sistema nervoso central, que inibe e reverte a sensibilização central, conforme confirmado em estudos pré-clínicos e clínicos. A toxina bloqueia a liberação de neurotransmissores associados com a origem da dor (Allergan, 2015).

O uso da toxina onabotulínica A para o tratamento da migrânea crônica é registrado desde 2010 nos Estados Unidos e 2011 na Grã-Bretanha e na União Europeia, sendo esta indicada para o tratamento das migrâneas crônicas e refratárias com comprometimento importante da qualidade de vida e das atividades laborativas, sociais, familiares e de lazer (Allergan, 2015; Bumb *et al.*, 2013). No Brasil, sua utilização é aprovada pela Anvisa/MS. Destina-se ao tratamento de pacientes com migrânea crônica, entre outras indicações (Frampton, 2012). Sua eficácia e sua segurança na migrânea crônica foram demonstradas em ensaios clínicos e metanálises (Aurora *et al.*, 2010; Aurora *et al.*, 2011; Diener *et al.*, 2010; Dodick *et al.*, 2010; Jackson *et al.*, 2012; Matthew *et al.*, 2005; Rothrock *et*

al., 2014; Silberstein *et al.*, 2005). As mais recentes recomendações da Academia Americana de Neurologia citam que a toxina onabotulínica A é estabelecida como efetiva e deve ser oferecida para aumentar os dias livres de cefaleia (com nível A de evidência) e deve ser considerada para aumentar a qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com migrânea crônica (com nível B de evidência) (American Academy of Neurology, 2016).

Do ponto de vista financeiro, a migrânea crônica impõe um significativo impacto na economia, gerando altos custos de maneira direta e indireta para os pacientes e sociedade, com comprometimento da qualidade de vida dos portadores. Além disso, é uma das principais causas de absenteísmo e diminuição da produtividade no trabalho. (Krymchanski *et al.*, 1999). A migrânea crônica refratária (ausência de resposta terapêutica há pelo menos duas classes de medicamentos utilizados com intuito de reverter a sensibilização nociceptiva central) parece ser o cenário clínico mais dramático dessa entidade. Neste caso, com o uso da toxina onabotulínica A houve 55% de redução nas visitas a serviços de emergência, 57% menos hospitalizações e uma redução de 49,7% no custo total durante os seis meses de tratamento, em comparação ao período pré-tratamento (Rothrock *et al.*, 2014).

Atualmente, o tratamento utilizando toxina onabotulínica A não está disponível no sistema de saúde privado no Brasil e os pacientes refratários a tratamentos medicamentosos permanecem sem opção terapêutica, com ônus no estado de saúde e na qualidade de vida, além do impacto econômico para o sistema, com episódios recorrentes. Em um contexto em que ainda existem necessidades médicas não atendidas, este estudo teve como objetivo avaliar o perfil de custo-efetividade da toxina onabotulínica A no tratamento de pacientes com migrânea crônica sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar (SSS) no Brasil.

Métodos

Estrutura do modelo de custo-efetividade

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento de pacientes com migrânea crônica utilizando toxina onabotulínica A *versus* o não tratamento.

Avaliou-se o horizonte temporal de 24 semanas, definido de acordo com a duração da fase duplo-cego da análise agrupada dos estudos PREEMPT (Dodick *et al.*, 2010). A análise também foi extrapolada para os horizontes temporais de 48 e 96 semanas.

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econô-

mica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, Brasil. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia, 2009).

A tecnologia avaliada neste estudo foi o uso da toxina onabotulínica A e o comparador considerado para a análise foi o não tratamento ("sem tratamento").

Desenvolveu-se um modelo analítico no software Microsoft Excel® 2013 para simular os desfechos e custos associados ao tratamento da migrânea crônica.

Para o comparador ("sem tratamento"), utilizaram-se os valores basais do placebo para contabilizar os dias ou episódios de migrânea ou cefaleia. Como nenhuma intervenção foi utilizada neste braço, não foram aplicadas reduções nas ocorrências dos desfechos.

Para a toxina onabotulínica A, partiu-se dos valores basais e aplicaram-se as reduções de desfechos referentes ao tratamento para mensurar o benefício clínico do tratamento nesta população.

Para os horizontes maiores que 24 semanas, extrapolaram-se os dados de forma linear.

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicos, como o custo adicional proporcionado pelo tratamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

Os desfechos de saúde considerados foram: (i) Dias com cefaleia; (ii) Dias com cefaleia moderada/severa; (iii) Episódios de cefaleia; (iv) Dias com migrânea; (v) Episódios de migrânea.

Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos dos medicamentos, consultas de acompanhamento, exames, procedimentos médicos e hospitalizações.

Portanto, uma RCEI foi calculada indicando o total de recursos necessários para que se evite um dia com cefaleia, um dia com cefaleia moderada/grave, um episódio de cefaleia, um dia com migrânea ou um episódio de migrânea, no horizonte de tempo analisado.

A RCEI foi calculada da seguinte forma:

$$RCEI = \text{CUSTO INCREMENTAL} / \text{EFETIVIDADE INCREMENTAL}$$

Onde:

- Custo incremental = Custo com toxina onabotulínica A – Custo com o não tratamento
- Efetividade incremental = (Nº de dia com cefaleia* com toxina onabotulínica A – Nº de dia com cefaleia* com não tratamento)

* De acordo com o desfecho de saúde analisado: (i) Dias com cefaleia; (ii) Dias com cefaleia moderada/severa; (iii) Episódios de cefaleia; (iv) Dias com migrânea; (v) Episódios de migrânea.

Dados de eficácia

Os parâmetros de eficácia foram obtidos a partir do estudo de Dodick, *et al.*, 2010, uma análise agrupada dos resultados dos estudos PREEMPT, apresentando os valores basais para os desfechos e as mudanças deles após o tratamento (Dodick *et al.*, 2010).

A Tabela 1 apresenta a ocorrência em dias e de episódios de cefaleia e migrânea no início do estudo e a Tabela 2 apresenta a redução deles após 24 semanas de tratamento. Exceto para episódios de cefaleia (p -valor = 0,009), para os demais desfechos foram apresentadas diferenças significativas a favor da toxina onabotulínica A (Dodick *et al.*, 2010).

Tabela 1. Características do *baseline*

| Desfecho | Toxina onabotulínica A (dp) | Placebo (dp) | P-valor |
|-----------------------------------|-----------------------------|--------------|---------|
| Dias com cefaleia | 19,9 (\pm 3,68) | 19,8 (+3,68) | 0,498 |
| Dias com cefaleia moderada/severa | 18,1 (+4,12) | 18,0 (+4,25) | 0,705 |
| Episódios de cefaleia | 12,2 (+5,25) | 13,0 (+5,5) | 0,004 |
| Dias com migrânea | 19,1 (+3,99) | 18,9 (+4,05) | 0,328 |
| Episódios de migrânea | 11,4 (+5,02) | 12,2 (+5,42) | 0,004 |

As comparações entre os grupos de tratamento foram feitas por análise de covariância. Para as variáveis binomiais, as comparações entre grupos foram realizadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou com o teste exato de Fisher. Diferenças estatisticamente significativas $p < 0,05$.

Tabela 2. Mudança do *baseline* após 24 semanas

| Desfecho | Toxina onabotulínica A | Diferença de média (IC 95%) | P-valor |
|-----------------------------------|------------------------|-----------------------------|---------|
| Dias com cefaleia | -8,4 | -1,8 (-2,52;-1,13) | < 0,001 |
| Dias com cefaleia moderada/severa | -7,7 | -1,9 (-2,62;-1,26) | < 0,001 |
| Episódios de cefaleia | -5,2 | -0,3 (-1,17;-0,17) | 0,009 |
| Dias com migrânea | -8,2 | -2,0 (-2,67;-1,27) | < 0,001 |
| Episódios de migrânea | -4,9 | -0,4 (-1,20;-0,23) | 0,004 |

As comparações entre os grupos de tratamento foram feitas por análise de covariância. Para as variáveis binomiais, as comparações entre grupos foram realizadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou com o teste exato de Fisher. Diferenças estatisticamente significativas $p < 0,05$.

Tabela 3. Utilização de recursos pré- e pós-tratamento

| Recurso | Pré-tratamento (Placebo) | Pós-tratamento (Toxina onabotulínica A) | Diferença de média | P-valor |
|---------------------|--------------------------|---|--------------------|---------|
| Consulta médica | 1,67 | 0,76 | -0,92 \pm 2,04 | < 0,001 |
| Visita à emergência | 0,65 | 0,27 | -0,39 \pm 1,46 | < 0,001 |
| Hospitalização | 0,20 | 0,08 | -0,11 \pm 0,55 | 0,002 |

As comparações entre os grupos de tratamento foram feitas por análise de covariância. Para as variáveis binomiais, as comparações entre grupos foram realizadas com o teste qui-quadrado de Pearson ou com o teste exato de Fisher. Diferenças estatisticamente significativas $p < 0,05$.

Dados de custo

Utilização de recursos em saúde

O estudo econômico de mundo real de Rothrock *et al.*, 2014, que avalia a redução de utilização de recursos e custos associados após o tratamento da migrânea crônica com a toxina onabotulínica A, foi utilizado para alimentar o modelo econômico com dados de utilização de recurso (Rothrock *et al.*, 2014). O estudo apresenta o número médio de visitas médicas, visitas a emergência e hospitalizações pré- e pós-tratamento com toxina onabotulínica A (Rothrock *et al.*, 2014). Para o placebo, assumiram-se os valores médios de uso de recurso dos pacientes antes do tratamento com toxina onabotulínica A (Tabela 3).

Custo de aquisição e administração da toxina onabotulínica A

Os custos de aquisição de medicamentos foram obtidos por meio de preços de lista publicados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS, conforme a atualização de novembro de 2016, de R\$ 3.238,32 para a apresentação de 200U (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, 2016).

Assumiu-se o custo de administração da toxina onabotulínica A igual a quatro vezes o custo de bloqueio fenólico, alcoólico ou com toxina onabotulínica por segmento corporal (CBHPM 2.01.03.14-0), sendo o custo total de administração igual a R\$ 1.085,45 (AMB – Associação Médica Brasileira, 2015).

Para o custo de tratamento, foram consideradas duas aplicações a cada 24 semanas (aproximadamente seis meses), sendo definido um limite de quatro aplicações por ano, assumindo que foi consumido um frasco de 200 U de toxina onabotulínica A por administração.

Para a composição de custo de tratamento, foram consideradas taxas de descontinuação de 3,8% e 0% para os pacientes em tratamento com toxina onabotulínica A e com “sem tratamento”, respectivamente. Apesar de o estudo PREEMPT apresentar uma taxa de descontinuação de 1,2% para o placebo, uma vez que seu tratamento não implica alterações no custo, optou-se por considerá-la nula no modelo (Dodick *et al.*, 2010). Também se considerou que a descontinuação ocorre na semana 24, sendo assim, mesmo descontinuado, o paciente implicará o custo de duas aplicações de toxina onabotulínica A.

O custo de tratamento para 24, 48 e 96 semanas está sintetizado na Tabela 4.

Tabela 4. Custo de tratamento com toxina onabotulínica A

| | 24 semanas | 48 semanas | 96 semanas |
|-----------------------------|--------------|---------------|---------------|
| Tratamento contínuo (96,2%) | R\$ 8.317,01 | R\$ 16.634,03 | R\$ 33.268,05 |
| Nº de aplicações | 2 | 4 | 8 |
| Descontinuação (3,8%) | R\$ 328,53 | R\$ 328,53 | R\$ 328,53 |
| Doses até descontinuação | 2 doses | 2 doses | 2 doses |
| Custo total | R\$ 8.645,54 | R\$ 16.962,56 | R\$ 33.596,58 |

Custo de acompanhamento do paciente

A Tabela 5 apresenta o custo de consulta médica, visita à emergência e hospitalização obtidos por meio da utilização de recurso apresentada pelo estudo de Rothrock *et al.*, 2014, com base nos custos apresentados na 5ª edição – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa; Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, 2016; Associação Médica Brasileira – AMB, 2015; Rothrock *et al.*, 2014).

Tabela 5. Custos médicos para ambos os grupos de tratamento

| Custo | Valor |
|---------------------|--------------|
| Consulta médica | R\$ 309,65 |
| Visita à emergência | R\$ 1.048,03 |
| Hospitalização | R\$ 4.277,36 |

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez e foi realizada por meio da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada

para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de custo, foi atribuída a distribuição de probabilidade gama, para as quantidades de eventos (por exemplo, número de visitas médicas) foi atribuída uma distribuição log-normal e para as probabilidades foi atribuída a distribuição beta. A análise foi calculada com 1.000 interações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Análise de sensibilidade univariada

Análises de sensibilidade univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes. Neste caso, os parâmetros considerados críticos foram variados a partir do seu valor no cenário base para valores limite, e os resultados obtidos para o custo por um dia de cefaleia evitado foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário base da análise. Os parâmetros seguiram a mesma variação apresentada na análise de sensibilidade probabilística.

Resultados

Análise de custo-efetividade

Os resultados a seguir foram calculados para simular o custo de um paciente com migrânea crônica ao longo do horizonte de tempo avaliado.

Resultados de custo e eficácia incremental

A Tabela 6 apresenta os resultados de custo e eficácia da comparação da utilização da toxina onabotulínica A com “sem tratamento” para o tratamento de pacientes com migrânea crônica. Os resultados apontam reduções da ocorrência de dias e episódios de cefaleia ou migrânea a favor da toxina onabotulínica A, redução esta que varia de 44% a 49% em comparação ao “sem tratamento”. Também se nota uma redução de 54% a 60% nos custos médicos a favor da toxina onabotulínica A.

Calculou-se a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para cada desfecho, sendo que esta indica o custo relativo para a redução de um dia ou um episódio de cefaleia ou migrânea (Tabela 7).

Os resultados mostraram que o custo adicional proporcionado pelo uso da toxina onabotulínica A justifica o ganho clínico proporcionado para o paciente em termos de redução de um dia ou um episódio de cefaleia ou migrânea, para todos os horizontes de tempo avaliados. Observa-se que a maior RCEI encontrada foi de R\$ 208,85 por episódio de migrânea evitado. Esse valor é substancialmente baixo e permite a conclusão de que o uso da toxina onabotulínica A é custo-efetiva em comparação à não profilaxia.

Tabela 6. Resultados de custo e eficácia

| Desfechos | Toxina onabotulínica A | Sem tratamento | Incremental |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------------|
| 24 semanas | | | |
| Custo total | R\$ 9.506,03 | R\$ 2.053,80 | R\$ 7.452,23 |
| Tratamento | R\$ 8.645,54 | R\$ 0,00 | R\$ 8.645,54 |
| Consulta médica | R\$ 235,33 | R\$ 517,11 | -R\$ 281,78 |
| Visita à emergência | R\$ 282,97 | R\$ 681,22 | -R\$ 398,25 |
| Hospitalização | R\$ 342,19 | R\$ 855,47 | -R\$ 513,28 |
| Eficácia | | | |
| Dias com cefaleia | 66,38 | 118,80 | -52,42 |
| Dias com cefaleia moderada/severa | 60,03 | 108,00 | -47,97 |
| Episódios de cefaleia | 40,40 | 78,00 | -37,60 |
| Dias com migrânea | 62,91 | 113,40 | -50,49 |
| Episódios de migrânea | 37,52 | 73,20 | -35,68 |
| 48 semanas | | | |
| Custo total | R\$ 18.683,53 | R\$ 4.107,60 | R\$ 14.575,94 |
| Tratamento | R\$ 16.962,56 | R\$ 0,00 | R\$ 16.962,56 |
| Consulta médica | R\$ 470,66 | R\$ 1.034,22 | -R\$ 563,56 |
| Visita à emergência | R\$ 565,93 | R\$ 1.362,43 | -R\$ 796,50 |
| Hospitalização | R\$ 684,38 | R\$ 1.710,94 | -R\$ 1.026,57 |
| Eficácia | | | |
| Dias com cefaleia | 132,76 | 237,60 | -104,84 |
| Dias com cefaleia moderada/severa | 120,06 | 216,00 | -95,94 |
| Episódios de cefaleia | 80,81 | 156,00 | -75,19 |
| Dias com migrânea | 125,83 | 226,80 | -100,97 |
| Episódios de migrânea | 75,04 | 146,40 | -71,36 |
| 96 semanas | | | |
| Custo total | R\$ 37.038,53 | R\$ 8.215,19 | R\$ 28.823,34 |
| Tratamento | R\$ 33.596,58 | R\$ 0,00 | R\$ 33.596,58 |
| Consulta médica | R\$ 941,32 | R\$ 2.068,44 | -R\$ 1.127,11 |
| Visita à emergência | R\$ 1.131,87 | R\$ 2.724,87 | -R\$ 1.593,00 |
| Hospitalização | R\$ 1.368,75 | R\$ 3.421,89 | -R\$ 2.053,13 |
| Eficácia | | | |
| Dias com cefaleia | 265,51 | 475,20 | -209,69 |
| Dias com cefaleia moderada/severa | 240,12 | 432,00 | -191,88 |
| Episódios de cefaleia | 161,62 | 312,00 | -150,38 |
| Dias com migrânea | 251,66 | 453,60 | -201,94 |
| Episódios de migrânea | 150,07 | 292,80 | -142,73 |

Tabela 7. Razão custo-efetividade incremental (RCEI)

| Custo por cada tipo de desfecho reduzido | RCEI 24 semanas | RCEI 48 semanas | RCEI 96 semanas |
|---|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Dias com cefaleia | R\$ 142,16 | R\$ 139,02 | R\$ 137,46 |
| Dias com cefaleia moderada/severa | R\$ 155,35 | R\$ 151,92 | R\$ 150,21 |
| Episódios de cefaleia | R\$ 198,22 | R\$ 193,85 | R\$ 191,66 |
| Dias com migrânea | R\$ 147,61 | R\$ 144,36 | R\$ 142,73 |
| Episódios de migrânea | R\$ 208,85 | R\$ 204,25 | R\$ 201,95 |

Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade probabilística, avaliaram-se o horizonte de tempo de 24 semanas e o desfecho de redução de dias de migrânea. Assim, os desfechos apresentados que demonstram valores negativo (< 0) são considerados favoráveis ao tratamento com toxina onabotulínica A.

Os parâmetros dos valores basais foram variados de acordo com os desvios-padrão apresentados no estudo e os demais parâmetros foram variados em 10% (Tabela 8).

Das 1.000 iterações, todas apresentaram incremento de custo, sendo que 93,7% apresentaram redução de dias de migrânea a favor da toxina onabotulínica A (Figura 1).

Análise de sensibilidade univariada

Assim como na análise de sensibilidade probabilística, esta análise foi realizada considerando o horizonte temporal de 24 semanas e o desfecho de dias de migrânea (Tabela 9).

A variação dos parâmetros resultou em alterações do RCEI de R\$ 99,65 a R\$ 284,60, corroborando com os resultados encontrados no caso base (Figura 2).

Conclusão

Considerando-se a magnitude do benefício clínico e perfil de segurança favorável observados com o uso da toxina onabotulínica A durante o tratamento de pacientes com migrânea crônica, acredita-se que seu uso proporciona redução substancial do consumo de medicamentos e visitas médicas associada a uma baixa prevalência de eventos adversos.

Vale ressaltar que esses resultados podem estar subestimados, uma vez que custos indiretos, em que se evidenciam o impacto da migrânea e cefaleia na capacidade em levar uma vida normal e a consequente influência desse fator em sua capacidade produtiva, não foram contemplados na análise.

Pacientes com migrânea crônica possuem limitações significativas na qualidade de vida, apresentando, por exemplo,

Tabela 8. Parâmetros variados para a ASP

| Parâmetro | Distribuição | Base | DP |
|--|--------------|---------|--------|
| Baseline toxina onabotulínica A – Dias com cefaleia | Gama | 19,90 | 3,68 |
| Baseline toxina onabotulínica A – Dias com cefaleia moderada/severa | Gama | 18,10 | 4,12 |
| Baseline toxina onabotulínica A – Episódios de cefaleia | Gama | 12,20 | 5,25 |
| Baseline toxina onabotulínica tipo A – Dias com migrânea | Gama | 19,10 | 3,99 |
| Baseline Botox toxina onabotulínica A – Episódios de migrânea | Gama | 11,40 | 5,02 |
| Baseline sem tratamento – Dias com cefaleia | Gama | 19,80 | 3,68 |
| Baseline sem tratamento – Dias com cefaleia moderada/severa | Gama | 18,00 | 4,25 |
| Baseline sem tratamento – Episódios de cefaleia | Gama | 13,00 | 5,50 |
| Baseline sem tratamento – Dias com migrânea | Gama | 18,90 | 4,05 |
| Baseline sem tratamento – Episódios de migrânea | Gama | 12,20 | 5,42 |
| Mudança toxina onabotulínica A – Dias com cefaleia | Gama | -8,40 | -0,84 |
| Mudança toxina onabotulínica A – Dias com cefaleia moderada/severa | Gama | -7,70 | -0,77 |
| Mudança toxina onabotulínica A – Episódios de cefaleia | Gama | -5,20 | -0,52 |
| Mudança toxina onabotulínica A – Dias com migrânea | Gama | -8,20 | -0,82 |
| Mudança toxina onabotulínica A – Episódios de migrânea | Gama | -4,90 | -0,49 |
| Recursos (consulta médica) – Pré-tratamento | Gama | 1,67 | 0,17 |
| Recursos (visita à emergência) – Pré-tratamento | Gama | 0,65 | 0,07 |
| Recursos (hospitalização) – Pré-tratamento | Gama | 0,20 | 0,02 |
| Recursos (consulta médica) – Pós-tratamento (toxina onabotulínica A) | Gama | 0,76 | 0,08 |
| Recursos (visita à emergência) – Pós-tratamento (toxina onabotulínica A) | Gama | 0,27 | 0,03 |
| Recursos (hospitalização) – Pós-tratamento (toxina onabotulínica A) | Gama | 0,08 | 0,01 |
| Descontinuação (toxina onabotulínica A) | Beta | 0,04 | 0,00 |
| Custos – Consulta médica | Gama | 309,65 | 30,96 |
| Custos – Visita à emergência | Gama | 1048,03 | 104,80 |
| Custos – Hospitalização | Gama | 4277,36 | 427,74 |

ASP: Análise de sensibilidade probabilística.

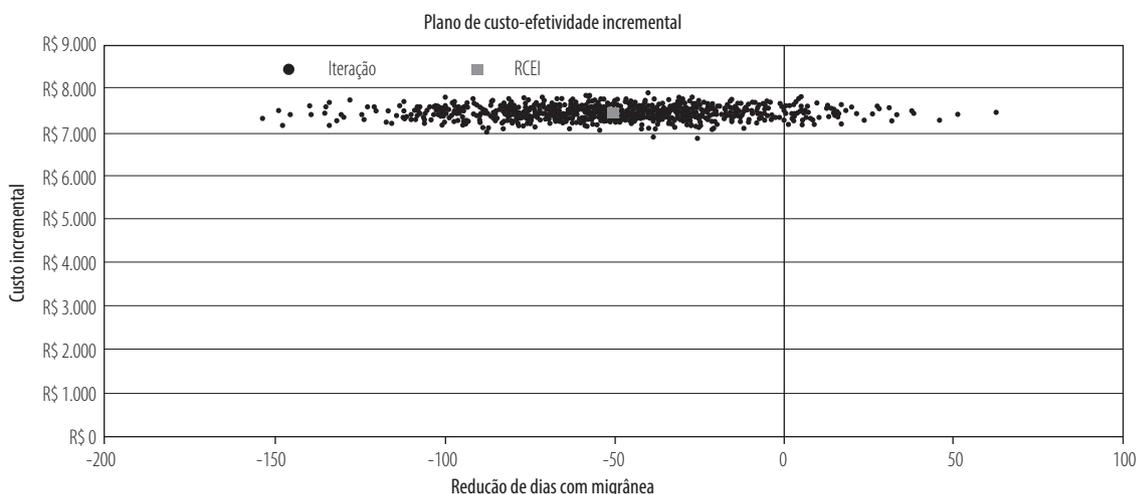


Figura 1. Plano de custo-efetividade incremental.

Tabela 9. Parâmetros variados na análise de sensibilidade univariada

| Parâmetros | Cenário base | Mínimo | Máximo |
|---|--------------|----------|----------|
| Baseline sem tratamento – Dias com migrânea | 18,90 | 14,85 | 22,95 |
| Baseline toxina onabotulínica A – Dias com migrânea | 19,10 | 15,11 | 23,09 |
| Mudança toxina onabotulínica A – Dias com migrânea | -8,20 | -7,38 | -9,02 |
| Recursos (Hospitalização) – Pré-tratamento | 0,20 | 0,18 | 0,22 |
| Recursos (Visita à emergência) – Pré-tratamento | 0,65 | 0,59 | 0,72 |
| Recursos (Consulta médica) – Pré-tratamento | 1,67 | 1,50 | 1,84 |
| Custos – Hospitalização | 4.277,36 | 3.849,62 | 4.705,09 |

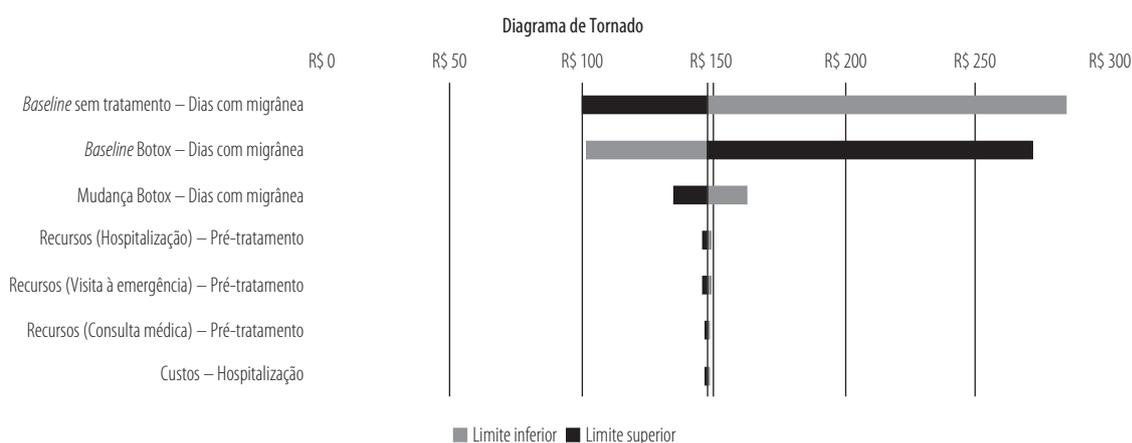


Figura 2. Diagrama de tornado.

elevada comorbidade com transtornos de humor e ansiedade (Breslau *et al.*, 2001; Merikangas *et al.*, 1990). Adicionalmente, também apresentam asma e dor musculoesquelética crônica (Terwindt *et al.*, 2000). Comparados aos pacientes não migranosos e com outras condições crônicas, pacientes com

migrânea relatam comprometimento no funcionamento físico, mental e social, particularmente naqueles com uma elevada frequência dos episódios (Terwindt *et al.*, 2000). Em um estudo neuropsicológico sobre migrânea, foi constatado que os pacientes com a migrânea apresentam pior desempenho

em tarefas que exigem habilidades de memória verbal, velocidades de processamento visual e função executiva, quando comparados a pessoas com ausência de cefaleia (Silva & Teixeira, 2008).

Breslau *et al.* (2003) observaram uma relação bidirecional entre migrânea e depressão. A presença de uma das condições aumenta consideravelmente a chance de desenvolvimento da outra (Breslau *et al.*, 2003). Em uma amostra populacional de indivíduos com migrânea, Lipton *et al.* (2000) avaliaram a influência da migrânea e depressão na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Em comparação com a população controle (ausência de cefaleia), os pacientes portadores de migrânea crônica apresentaram menor QVRS baseado no questionário SF-12 (Lipton *et al.*, 2000). Além disso, foi visto que, quando comparados a outras condições crônicas, como osteoartrose, depressão e *diabetes mellitus*, os migranosos obtiveram as piores pontuações de qualidade de vida, juntamente com os portadores de depressão. Muitos prejudicam a sua decisão em relação a empregos e evitam situações sociais ou festas em que possam desencadear episódios de cefaleia, o que indica que a migrânea diminui significativamente a qualidade de vida não somente durante as crises, como também nos períodos em que a ansiedade, o medo e a incerteza contribuem para uma exclusão social (Bigal *et al.*, 2000).

Vale ressaltar que a escolha da estrutura do modelo utilizada nesta avaliação econômica procurou seguir estrutura similar a já adotada em modelos desenvolvidos internacionalmente (Rothrock *et al.*, 2014).

Além disso, foi realizada análise de sensibilidade probabilística e univariada para quantificar a incerteza envolvida nos resultados e identificar as variáveis que mais afetam essa incerteza, validando, dessa forma, os resultados encontrados e minimizando o impacto das limitações anteriormente expostas. As análises comprovaram os resultados encontrados no caso base.

Assim, o presente estudo é fundamental para, juntamente com as questões clínicas e sociais já abordadas, corroborar com dados econômicos que mostram que a toxina onabotulínica A é um tratamento eficaz, seguro e que promove redução substancial no consumo de medicamentos e visitas médicas e baixa prevalência de eventos adversos, sob a perspectiva do mercado privado de saúde do Brasil.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>. Acesso em: maio 2017.
- Allergan INC. Botox®. [Bula]. [Internet]. Brasília; 2015. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/fla_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=6716462013&pIdAnexo=1742208. Acesso em: maio 2017.
- American Academy of Neurology. Practice Guideline Update Summary: Botulinum Neurotoxin for the Treatment of Blepharospasm, Cervical Dystonia, Adult Spasticity, and Headache. *Neurology*. 2016;86(19):1818-26.
- Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM. 2015.
- Aurora SK, Dodick DW, DeGryse RE, Turkel CC. OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy and tolerability in patients who received all 5 treatment cycles in the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(Suppl 1):61.
- Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793-803.
- Benseñor IM, Lotufo PA, Goulart AC, Menezes PR, Sczufca M. The prevalence of headache among elderly in a low-income area of São Paulo, Brazil. *Cephalalgia*. 2008;28(4):329-33.
- Bigal ME, Fernandes LC, Moraes FA, Bordini CA, Speciali JG. Prevalência e impacto da migrânea em funcionários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina Ribeirão Preto – USP. *Arq Neuropsiquiatr*. 2000;58(2-B):431-6.
- Breslau N, Lipton RB, Stewart WF, Schultz LR, Welch KMA. Comorbidity of migraine and depression: investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*. 2003;60(8):1308-12.
- Breslau N, Schultz LR, Stewart WF, Lipton R, Welch KM. Headache types and panic disorder: directionality and specificity. *Neurology*. 2001;56(3):350-4.
- Bumb A, Seifert B, Wetzel S, Agosti R. Patients profiling for Botox® (onabotulinum toxin A) treatment for migraine: a look at white matter lesions in the MRI as a potential marker. *Springerplus*. 2013;2:377.
- Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804-14.
- Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010;50(6):921-36.
- Felício AC, Bichuetti DB, Adolfo W. Epidemiology of Primary and Tertiary-Care Center. 2006;64(October 2005):41-4.
- Frampton JE. OnabotulinumtoxinA (BOTOX) A Review of its Use in the Prophylaxis of Headaches in Adults with Chronic Migraine. *Drugs*. 2012;72(6):825-45.
- Giacomozzi AR, Vindas AP, da Silva Junior AA, Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Consenso latino-americano para as diretrizes de tratamento da migrânea crônica. *Headache Med*. 2012;3(4):150-61.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33(9):629-808.
- Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(16):1736-45.
- Krymchantowski AV, Ferreira P, Filho M. Atualização no tratamento profilático das enxaquecas. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2-B):513-9.
- Linsenmeyer TA. Use of botulinum toxin in individuals with neurogenic detrusor overactivity: state of the art review. *J Spinal Cord Med*. 2013;36(5):402-19.
- Lipton RB, Hamelsky SW, Kolodner KB, Steiner TJ, Stewart WF. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55(5):629-35.

- Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF; AMPP Advisory Group. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
- Martins KM, Bordini CA, Bigal ME, Speciali JG. Migraine in the Elderly: A Comparison with Migraine in Young Adults. *Headache*. 2006;46(2):312-6.
- Matthew N, Frishberg B, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C. Botulinum toxin type A (BOTOX®) for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2005;45(293-307):1126-37.
- Medeiros FLM, Medeiros PLM, Silva WFS, Rodrigues JAR, Reis WLR. Tratamento profilático da migrânea. *Migrêneas Cefaléias*. 2008;11(1):33-41.
- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology. Results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47(9):849-53.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 152 p.
- Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
- Pahim LS, Menezes AMB, Lima R. Prevalência e fatores associados à enxaqueca na população adulta de Pelotas, RS. *Rev Saúde Pública*. 2006;40(4):692-8.
- Queiroz LP, Peres MFP, Piovesan EJ, Kowacs F, Ciciarelli MC, Souza JA, et al. A nationwide population-based study of migraine in Brazil. *Cephalalgia*. 2009;29(6):642-9.
- Robertson CE, Garza I. Critical analysis of the use of onabotulinumtoxinA (botulinum toxin type A) in migraine. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:35-48.
- Rothrock JF, Bloudek LM, Houle TT, Andress-Rothrock D, Varon SF. Real-world economic impact of onabotulinumtoxinA in patients with chronic migraine. *Headache*. 2014;54(10):1565-73.
- Silva M, Teixeira A. Neuropsicologia das cefaléias. *Migrêneas Cefaléias*. 2008;11(2):114-7.
- Silberstein S, Stark S, Lucas S, Christie S, Degryse R, Turkel C. Botulinum toxin type A for the prophylactic treatment of chronic daily headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(9):1126-37.
- Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade, Associação Brasileira de Medicina Física e Reabilitação, Academia Brasileira de Neurologia. Projeto Diretrizes: Cefaleias em Adultos na Atenção Primária à Saúde: Diagnóstico e Tratamento. São Paulo: AMB; CFM; 2009. p. 1-14.
- Stovner LJ, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
- Terwindt GM, Ferrari MD, Tijhuis M, Groenen SM, Picavet HS, Launer LJ. The impact of migraine on quality of life in the general population: the GEM study. *Neurology*. 2000;55(5):62-9.
- World Health Organization (WHO). Atlas of headache disorders and resources in the world 2011 [Internet]. 2011. Disponível em: http://www.who.int/mental_health/management/atlas_headache_disorders/en/. Acesso em: maio 2017.

Custo-efetividade de terapias anti-PD-1 comparadas com ipilimumabe para o tratamento de melanoma avançado sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost-effectiveness of anti-PD-1 therapies compared with ipilimumab for the treatment of advanced melanoma under the Brazilian supplementary health system perspective

Straus Tanaka¹, Guilherme Aratangy¹, Guareide Carelli¹, Lucas Fahham², Camila Pepe², Graziela Bernardino¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.81-88

Palavras-chave:

melanoma, imuno-oncologia, nivolumabe, custo-efetividade

Keywords:

melanoma, immuno-oncology, nivolumab, cost-effectiveness

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise de custo-efetividade das terapias imuno-oncológicas anti-PD-1 aprovadas no Brasil *versus* ipilimumabe no tratamento do paciente sem tratamento prévio com melanoma metastático (estádios III ou IV), independentemente da mutação BRAF sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo com três estados de saúde mutuamente exclusivos (livre de progressão, progressão da doença e morte) para simular a condição clínica de pacientes tratados com nivolumabe ou pembrolizumabe comparado ao ipilimumabe. Os custos de medicamentos, materiais, exames e procedimentos foram calculados com base na lista oficial de preços no Brasil – CMED (março/2017), revistas *Kairos* e *Simpro*, Planserv 2008 e CBHPM 2015. O desfecho clínico considerado para a análise foi de anos de vida salvos. **Resultados:** O nivolumabe produziu uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 37.231 e o pembrolizumabe, de R\$ 72.760. Ambas as intervenções demonstraram benefício clínico dentro do limiar de disposição a pagar recomendado pela OMS (três vezes o PIB *per capita*), mostrando que as tecnologias são custo-efetivas. Na análise de sensibilidade univariada foi demonstrado que as RCEIs para ambas as análises foram mais sensíveis aos parâmetros referentes à taxa de desconto anual e aos custos de acompanhamento. Entre as terapias imuno-oncológicas anti-PD-1, o nivolumabe apresentou benefício clínico maior a um custo menor. **Conclusão:** Ambas as terapias anti-PD-1 (nivolumabe e pembrolizumabe) são custo-efetivas *versus* ipilimumabe, sugerindo-se o nivolumabe como melhor opção para a alocação de recursos no tratamento de pacientes sem tratamento prévio com melanoma avançado, independentemente da mutação BRAF, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of anti-PD-1 therapies approved in Brazil versus ipilimumab for the treatment of previously untreated patients with metastatic melanoma (stage III/IV) irrespective of BRAF status under the Brazilian supplementary health system perspective. **Methods:** A cost-effectiveness model with three mutually exclusive health state (pre-progression, post-progression and death) was developed to simulate the clinical condition of patients with metastatic melanoma treated with nivolumab or pembrolizumab compared with ipilimumab. The cost of drugs, materials, exams and procedures were obtained from official Brazilian price list – CMED, *Kairos* and *Simpro* magazines, Planserv 2008 and CBHPM

Recebido em: 26/04/2017. Aprovado para publicação em: 24/05/2017.

1. Bristol-Myers Squibb.

2. Sense Company.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Bristol-Myers Squibb, São Paulo, Brasil.

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

Conflitos de interesse: Os autores Straus Tanaka, Guilherme Aratangy, Graziela Bernardino e Guareide Carelli fazem parte do quadro de funcionários da Bristol-Myers Squibb.

Autor correspondente: Guilherme Aratangy. Bristol-Myers Squibb. Rua Verbo Divino, 1.711, Chácara Santo Antônio. CEP: 04719-002 – São Paulo, SP, Brasil. Telefone: (+55 11) 3882-2456. E-mail: guilherme.aratangy@bms.com.

2015. The clinical outcome considered in the analysis was life years saved. **Results:** Nivolumab produced an incremental cost-effectiveness ratio of R\$ 37,231 and pembrolizumab of R\$ 72,760. Both interventions offered clinical benefit within the willingness-to-pay threshold recommended by World Health Organization (WHO) (three times per-capita GDP), showing that the technologies are cost-effective. It was demonstrated in the univariate sensitivity analyses that the parameters in which ICER of the comparison of nivolumab vs. ipilimumab and pembrolizumab vs. ipilimumab were more sensitive to annual discount rate (costs) and follow-up costs. **Conclusion:** Both nivolumab and pembrolizumab are cost-effective versus ipilimumab, suggesting that it would be more willing to be adopted for the treatment of previously untreated patients with advanced melanoma regardless of BRAF mutation under Brazilian supplementary health system perspective.

Objetivo

Realizar uma análise de custo-efetividade das terapias imuno-oncológicas anti-PD-1 aprovadas no Brasil *versus* ipilimumabe no tratamento do paciente sem tratamento prévio com melanoma metastático (estádios III ou IV), independentemente da mutação BRAF sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

A análise de custo-efetividade comparando nivolumabe *versus* ipilimumabe e pembrolizumabe *versus* ipilimumabe foi baseada em um modelo particionado com três estados de saúde mutuamente exclusivos (livre de progressão, progressão da doença e morte) (Figura 1), para simular a condição clínica de um paciente sem tratamento prévio com melanoma metastático (estádios III/IV), independentemente da mutação BRAF.

A avaliação farmacoeconômica foi conduzida sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, e os custos indiretos não foram considerados na análise.

A escolha do comparador (ipilimumabe) para a análise de custo-efetividade foi baseada na pesquisa de mercado produzida pela consultoria Close-Up (Painel de Oncologia). A pesquisa de mercado é realizada duas vezes ao ano com mais de 50.000 fichas de pacientes preenchidas por oncologistas para mais de 25 tipos diferentes de tumores e capturando o padrão de tratamento do sistema de saúde privado e público no Brasil. A análise da pesquisa de mercado refe-

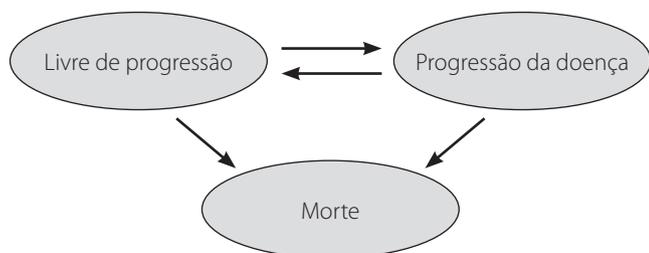


Figura 1. Estrutura do modelo com três estados de transição adotado para a análise de custo-efetividade.

rente ao período anterior à aprovação de nivolumabe demonstrou que, para o sistema privado de saúde brasileiro, o ipilimumabe foi o padrão de tratamento para a primeira linha terapêutica para os pacientes com melanoma metastático, independentemente da mutação BRAF. Dessa forma, o ipilimumabe foi escolhido como o comparador da análise de custo-efetividade.

Os desfechos clínicos incluídos no modelo foram SG e sobrevida livre de progressão (SLP). As premissas referentes a esses desfechos clínicos foram baseadas nas curvas de sobrevida dos estudos clínicos de fase III (CheckMate 067 e Keynote-006).

O horizonte de tempo da análise utilizado foi de 30 anos, no qual é esperado que a maioria dos pacientes tenha falecido, dessa forma garantindo que a maior parte dos custos e benefícios relacionados aos tratamentos seja capturada na análise.

Parâmetros gerais do modelo

Os dados dos estudos clínicos de fase III podem ser considerados ainda imaturos, uma vez que se espera um benefício a longo prazo, dessa forma a curva em forma de platô é uma característica esperada para os agentes imuno-oncológicos em melanoma (por exemplo: nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe).

Utilizou-se como base a curva de sobrevida do medicamento ipilimumabe recentemente publicada, que apresentou maior tempo de *follow-up* e maior número de pacientes, a fim de capturar todo benefício clínico a longo prazo para as terapias imuno-oncológicas anti-PD-1, resultando na curva em forma de platô (Figura 2).

Nessa análise, a distribuição de Gompertz foi ajustada aos dados de SG do estudo de Schadendorf *et al.* (2015), uma análise com mais de 4.800 pacientes tratados com ipilimumabe em todas as linhas terapêuticas ("*mega-curve*"). A forma dessas curvas foi então aplicada ao nivolumabe e ao pembrolizumabe utilizando o HR (HR reportado no CA 209-067 e Keynote 006, respectivamente) para ajustar a curva tanto de SG quanto SLP. Dessa forma, os benefícios clínicos demonstrados em seus respectivos estudos foram preservados, e a metodologia foi aplicada igualmente para estimar a curva de nivolumabe e pembrolizumabe.

Tabela 1. Resumo dos parâmetros utilizados na análise de custo-efetividade

| | Nivolumabe | Ipilimumabe | Pembrolizumabe |
|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| Estimativa de sobrevida | HR de CheckMate 067 vs. ipilimumabe | Schadendorf <i>et al.</i> (2015) | HR de Keynote-006 vs. ipilimumabe |
| Parametrização | Distribuição de Gompertz | Distribuição de Gompertz | Distribuição de Gompertz |
| Tempo máximo de tratamento | Máximo de 96 semanas | Número médio de 3,4 doses | Máximo de 96 semanas |

HR: razão de risco (*hazard ratio*).

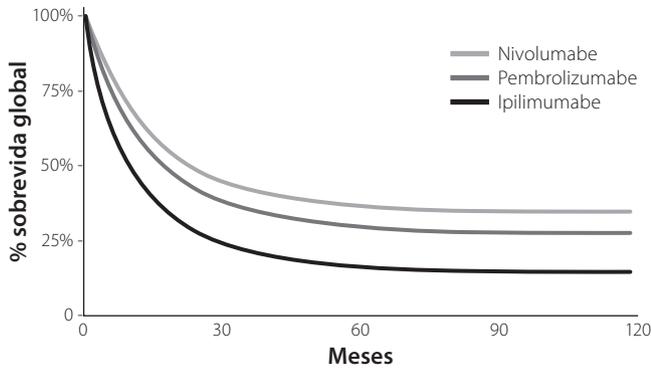


Figura 2. Ajuste da curva de sobrevida global.

Duração do tratamento

Foi aplicada uma regra de tempo máximo de tratamento de 96 semanas como premissa para o cálculo da duração de tratamento para ambos os agentes anti-PD-1, embora a posologia em bula recomende que o tratamento continue até a progressão da doença. Essa regra de tempo máximo de tratamento está baseada no estudo CA 209-003 e se demonstra consistente entre os inibidores de PD-1.

Para o ipilimumabe, foi utilizada uma média de 3,4 doses para todos os pacientes (média de duração de tratamento observada no estudo de Hodi *et al.*, 2010).

Dados de custos e utilidade

Para custear os gastos relacionados com medicamentos, acompanhamento e manejo de eventos adversos de cada esquema de tratamento terapêutico incluído na análise, foi utilizado o método de microcusteio, que envolve a coleta de informações sobre o uso de recursos para cada intervenção.

Dessa forma, para o cálculo dos custos relacionados aos medicamentos, materiais e procedimentos médicos/hospitalares, foram utilizados os preços publicados respectivamente na lista oficial de preços no Brasil – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED – março/2017), revista *Kairos* e *Simpro*, Planserv 2008 e Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2015.

Os custos associados aos tratamentos medicamentosos foram calculados a partir da posologia descrita em bula do nivolumabe, pembrolizumabe e ipilimumabe, com base no preço fábrica (PF) com ICMS 0%. As doses de infusão das terapias foram estimadas utilizando o peso médio do brasileiro de 67,0 kg, de acordo com os últimos dados oficiais publicados pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE (2010), e o custo de infusão referente ao medicamento foi calculado arredondando a quantidade de frascos que melhor se ajuste à dose necessária para esse paciente (Tabela 2).

Para o custo de administração, o custeio foi realizado a partir do custo de infusão (procedimentos e materiais), tendo em conta o número de ciclos por mês. A frequência de eventos adversos de graus 3 e 4 (Tabela 3) foi considerada a fim de capturar os custos associados ao manejo de efeitos adversos (EAs) relacionados à terapia. Além disso, também foram considerados os custos de acompanhamento (hospitalizações, honorários, exames e procedimentos) e tratamentos subsequentes, a fim de capturar todo o custo associado à doença durante o tratamento do paciente com melanoma avançado.

O custo-efetividade das terapias imuno-oncológicas anti-PD-1 *versus* ipilimumabe foi expresso em razão de custo-efetividade incremental, em termos de reais por ano de vida salvo.

$$RCEI = \frac{\Delta\text{Custo}}{\Delta\text{Efetividade}}$$

Tabela 2. Custo da terapia medicamentosa (mensal)

| Tratamento | Dose | Intervalo de ciclo | Preço Fábrica (PF 0%) | Custo por infusão (peso médio de 67,0 kg) |
|-------------------------|---------|--------------------|-----------------------|---|
| Nivolumabe (40 mg) | 3 mg/kg | 2 semanas | R\$ 2.486,15 | R\$ 13.673,82 |
| Nivolumabe (100 mg) | 3 mg/kg | 2 semanas | R\$ 6.215,37 | R\$ 13.673,82 |
| Ipilimumabe (50 mg) | 3 mg/kg | 3 semanas | R\$ 13.488,25 | R\$ 67.441,25 |
| Pembrolizumabe (100 mg) | 2 mg/kg | 3 semanas | R\$ 11.187,67 | R\$ 22.375,34 |

Tabela 3. Frequência e custo dos eventos adversos graus 3 e 4

| Evento | Nivolumabe | Ipilimumabe | Pembrolizumabe | Custo por evento |
|-----------------|---------------|---------------|----------------|------------------|
| Febre | - | 0,3% | 0,4% | R\$ 1.004,74 |
| Infecção | - | - | - | R\$ 5.324,26 |
| Mialgia/Dor | - | - | 0,4% | R\$ 1.352,93 |
| Rash | 1,6% | 2,9% | - | R\$ 990,96 |
| Fadiga | 1,3% | 1,0% | 0,4% | R\$ 439,38 |
| Hipotensão | - | - | - | R\$ 0,00 |
| Diarreia | 2,2% | 6,1% | 1,1% | R\$ 2.972,82 |
| Náusea/Vômito | 0,3% | 0,3% | 0,4% | R\$ 2.289,75 |
| Colite | 0,6% | 8,7% | 1,8% | R\$ 4.326,93 |
| Dispneia | 0,3% | - | 0,4% | R\$ 1.103,66 |
| Anemia | - | - | 1,1% | R\$ 3.986,27 |
| Trombocitopenia | 0,3% | - | - | R\$ 2.463,21 |
| Neutropenia | 0,6% | 0,3% | - | R\$ 3.052,00 |
| | CA209-067 CSR | CA209-067 CSR | Robert (2015b) | |

Dados de utilidade ou *utilities* são utilizados para quantificar a qualidade de vida de um paciente relacionado ao peso de se carregar uma doença. Um *utility* igual a 0 representa a morte, enquanto um *utility* igual a 1 representa o paciente em estado de saúde plena. Até o presente momento não há dados de literatura que apresentem valores de *utilities* para a população brasileira e, pelo fato de que preferências podem diferir de uma cultura para outra, a transposição de dados de utilidade de outros países para a população brasileira deve ser realizada de forma cautelosa. Como esse fator pode afetar o resultado final de um estudo, foram utilizados como desfecho clínico de interesse os anos de vida salvos, sem realizar o ajuste pela utilidade.

Taxa de desconto

Uma vez que a análise excede o período de um ano, aplicou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano sobre os custos e valores de efetividade. A aplicação dessa taxa de desconto empregada neste modelo segue as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Ministério da Saúde, 2014).

Resultados

Os resultados de custo-efetividade de nivolumabe e pembrolizumabe comparados com ipilimumabe estão apresentados, respectivamente, nas tabelas 4 e 5.

Os resultados de custo-efetividade para nivolumabe e pembrolizumabe em primeira linha terapêutica no tratamento dos pacientes de melanoma metastático apresentaram ganho de efetividade com incremento adicional de recursos quando comparados com o ipilimumabe.

Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação de incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. Portanto, foram realizadas análises de sensibilidade univariada para melhor compor o resultado da análise.

Análise de sensibilidade univariada

As análises de sensibilidade univariada consideram variações de um único parâmetro por vez dentro de um intervalo definido, mantendo os demais parâmetros constantes. Nesta análise foram analisados diversos parâmetros diferentes presentes no modelo (incluindo o custo de acompanhamento e os custos de manejo de eventos adversos) e, a partir do seu valor no cenário-base, foram variados para valores-limite de 20%, exceto o parâmetro referente à taxa de desconto que, de acordo com as diretrizes metodológicas de avaliação econômica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec), é recomendado na análise de sensibilidade à utilização de taxas de desconto de 0% e 10%, para se determinar em que extensão a seleção da taxa afetou a conclusão do estudo (Tabela 6). Os resultados obtidos para o custo por ano de vida salvo foram documentados para avaliar a robustez dos resultados encontrados no cenário-base da análise. Os 10 parâmetros em que a RCEI é mais sensível estão apresentados no diagrama de Tornado para a comparação de nivolumabe vs. ipilimumabe e pembrolizumabe vs. ipilimumabe (Figuras 3 e 4).

A análise de sensibilidade univariada realizada para ambas as análises de custo-efetividade – nivolumabe *versus* ipilimumabe ou pembrolizumabe *versus* ipilimumabe –

Tabela 4. Resultados de custo-efetividade: nivolumabe como tratamento de primeira linha de melanoma avançado comparado com ipilimumabe

| Custo-efetividade | | | |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|
| Custos acumulados por componente | Nivolumabe | Ipilimumabe | Incremental |
| Custo com medicamento | R\$ 269.819 | R\$ 227.698 | R\$ 42.121 |
| Custo com administração | R\$ 7.438 | R\$ 1.273 | R\$ 6.165 |
| Custo com acompanhamento | R\$ 53.615 | R\$ 41.758 | R\$ 11.857 |
| Custo com eventos adversos | R\$ 1.401 | R\$ 962 | R\$ 439 |
| Custo de tratamento subsequente | R\$ 101.089 | R\$ 52.687 | R\$ 48.402 |
| Custo total | R\$ 433.362 | R\$ 324.378 | R\$ 108.984 |
| <i>Life years (97,5% IC)</i> | 6,035 (5,61-6,46) | 3,108 (2,78-3,45) | 2,927 (2,83-3,00) |
| Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (R\$/LY) | | R\$ 37.231 | |

Tabela 5. Resultados de custo-efetividade: pembrolizumabe como tratamento de primeira linha de melanoma avançado comparado com ipilimumabe

| Custo-efetividade: (cenário-base – preço por ampola) | | | |
|---|-----------------------|--------------------|--------------------|
| Custo acumulado por componente | Pembrolizumabe | Ipilimumabe | Incremental |
| Custo com medicamento | R\$ 323.227 | R\$ 227.698 | R\$ 95.529 |
| Custo com administração | R\$ 5.437 | R\$ 1.273 | R\$ 4.164 |
| Custo com acompanhamento | R\$ 74.748 | R\$ 41.758 | R\$ 32.990 |
| Custo com eventos adversos | R\$ 1.752 | R\$ 962 | R\$ 790 |
| Custo de tratamento subsequente | R\$ 61.514 | R\$ 52.687 | R\$ 8.827 |
| Custo total | R\$ 466.677 | R\$ 324.378 | R\$ 142.299 |
| <i>Life years (97,5% IC)</i> | 5,064 (4,65-5,48) | 3,108 (2,78-3,45) | 1,956 (1,87-2,02) |
| Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (R\$/LY) | | R\$ 72.760 | |

demonstrou que a diferença na taxa de desconto anual e o custo de acompanhamento, seja durante ou após o tratamento, foram os fatores mais influentes dentro do modelo.

Discussão

Como em qualquer modelo de custo-efetividade, nossa análise tem limitações, e os resultados podem sofrer alterações caso ocorram mudanças na perspectiva analisada, nos parâmetros utilizados ou na metodologia da análise. Para esta análise, foi considerada como premissas a regra de tempo máximo de tratamento de 96 semanas como premissa no cálculo da duração de tratamento para ambos os agentes anti-PD-1 (ver “Duração do tratamento”); e a eficácia de nivolumabe e pembrolizumabe foi estimada sem qualquer ajuste diretamente a partir dos dados dos estudos clínicos (HR de CheckMate 067 e Keynote-006) (ver “Parâmetros gerais de modelo”).

Isso posto, depois de encerrada uma análise econômica, cabe ao gestor tomar a decisão de implementá-la ou não. Assim, se faz necessária a compreensão do limite de disposição a pagar (LDP, em inglês *willingness to pay threshold* – WPT) para auxiliar o gestor a maximizar o benefício provido aos pacientes dentro de uma determinada restrição orçamentária.

O Brasil ainda não apresenta pesquisa consolidada na área de preço baseado em valor em saúde e não adotou oficialmente um limiar de disposição a pagar. Entretanto, de acordo com as diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde (MS), há a recomendação de que as análises econômicas incluam nas curvas de aceitabilidade faixas amplas de análise, incluindo o valor de um a três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* do país. Esse limiar faz referência à recomendação da Comissão de Macroeconomia e Saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), que determina que tecnologias com RCEIs menores que uma vez o PIB *per capita* são consideradas muito custo-efetivas, com RCEIs menores que três

Tabela 6. Parâmetros essenciais no modelo

| Parâmetros de entrada | Valor do cenário-base | Intervalos utilizados na análise de sensibilidade univariada | |
|--|-----------------------|--|---------------|
| | | Menor valor | Maior valor |
| Taxa de desconto anual (custos) | 5,0% | 0% | 10% |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, pós-progressão | R\$ 1.886,11 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Seguimento do paciente em tratamento, pós-progressão | R\$ 1.886,11 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Seguimento do paciente em tratamento, com resposta | R\$ 243,73 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, com resposta | R\$ 243,73 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Custo de EA: colite | R\$ 4.326,93 | R\$ 8.437,60 | R\$ 12.656,40 |
| Custo de EA: diarreia | R\$ 2.972,82 | R\$ 4.802,40 | R\$ 7.203,60 |
| Seguimento do paciente em tratamento, doença estável | R\$ 243,73 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Custo de EA: reação cutânea | R\$ 990,96 | R\$ 4.595,20 | R\$ 6.892,80 |
| % mutação BRAF (+) | 48,2% | 38,6% | 57,9% |
| Seguimento do paciente em tratamento, doença progredida | R\$ 1.886,11 | R\$ 2.216,00 | R\$ 3.324,00 |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, doença progredida | R\$ 1.886,11 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Custo EA: fadiga | R\$ 439,38 | R\$ 1.655,20 | R\$ 2.482,80 |
| Custo de EA: náusea/vômito | R\$ 2.289,75 | R\$ 1.153,60 | R\$ 1.730,40 |
| Custo de EA: dispnéia | R\$ 1.103,66 | R\$ 2.676,00 | R\$ 4.014,00 |
| Custo de EA: febre | R\$ 1.004,74 | R\$ 2.643,20 | R\$ 3.964,80 |
| Seguimento do paciente fora de tratamento, doença estável | R\$ 243,73 | R\$ 1.134,40 | R\$ 1.701,60 |
| Custo de EA: anemia | R\$ 3.986,27 | R\$ 680,80 | R\$ 1.021,20 |
| Custo de EA: mialgia/dor | R\$ 1.352,93 | R\$ 1.557,60 | R\$ 2.336,40 |
| Custo de EA: trombocitopenia | R\$ 2.463,21 | R\$ 683,20 | R\$ 1.024,80 |
| Custo de EA: neutropenia | R\$ 3.052,00 | R\$ 687,20 | R\$ 1.030,80 |
| Custo de EA: infecção | R\$ 5.324,26 | R\$ 3.464,80 | R\$ 5.197,20 |
| Custo de EA: hipotensão | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Custo de EA: estomatite | R\$ 1.099,94 | R\$ 8.068,00 | R\$ 12.102,00 |
| Custo de EA: dificuldade respiratória/edema pulmonar | R\$ 15.235,44 | R\$ 14.505,60 | R\$ 21.758,40 |
| Custo de EA: oligúria | R\$ 2.723,41 | R\$ 3.045,60 | R\$ 4.568,40 |
| Custo de EA: anúria | R\$ 6.278,09 | R\$ 3.045,60 | R\$ 4.568,40 |
| Custo de EA: hipopituitarismo | R\$ 5.793,77 | R\$ 3.983,20 | R\$ 5.974,80 |
| Custo de EA: glomerulonefrite | R\$ 6.490,00 | R\$ 3.374,40 | R\$ 5.061,60 |
| Custo de evento, progressão | R\$ 11.405,55 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| Custo de evento, morte | R\$ 6.996,92 | R\$ 0,00 | R\$ 0,00 |
| % BRAF selvagem | 51,8% | 41,4% | 62,1% |
| % Progressão para 2L, BRAF + | 23,4% | 18,8% | 28,1% |
| % Progressão para 2L, BRAF selvagem | 45,0% | 36,0% | 54,0% |
| % Progressão para 2L, BRAF desconhecido | 28,3% | 22,6% | 34,0% |
| Custo de EA: sepse | R\$ 27.334,61 | R\$ 14.199,20 | R\$ 21.298,80 |

vezes o PIB *per capita* são consideradas custo-efetivas e com RCEIs acima de três vezes o PIB *per capita* são consideradas não custo-efetivas.

De acordo com os últimos dados oficiais disponíveis pelo IBGE, o PIB *per capita* do Brasil em 2015 foi de R\$ 28.876 e, seguindo as recomendações anteriormente citadas, o limiar

máximo de disposição a pagar por benefício clínico adicional no Brasil é de R\$ 86.628 (R\$ 28.876 x 3).

Nesse contexto, os resultados demonstram que nivolumabe e pembrolizumabe são intervenções custo-efetivas, uma vez que a RCEI está dentro do limite de disposição a pagar. No entanto, entre os novos agentes imuno-oncológi-

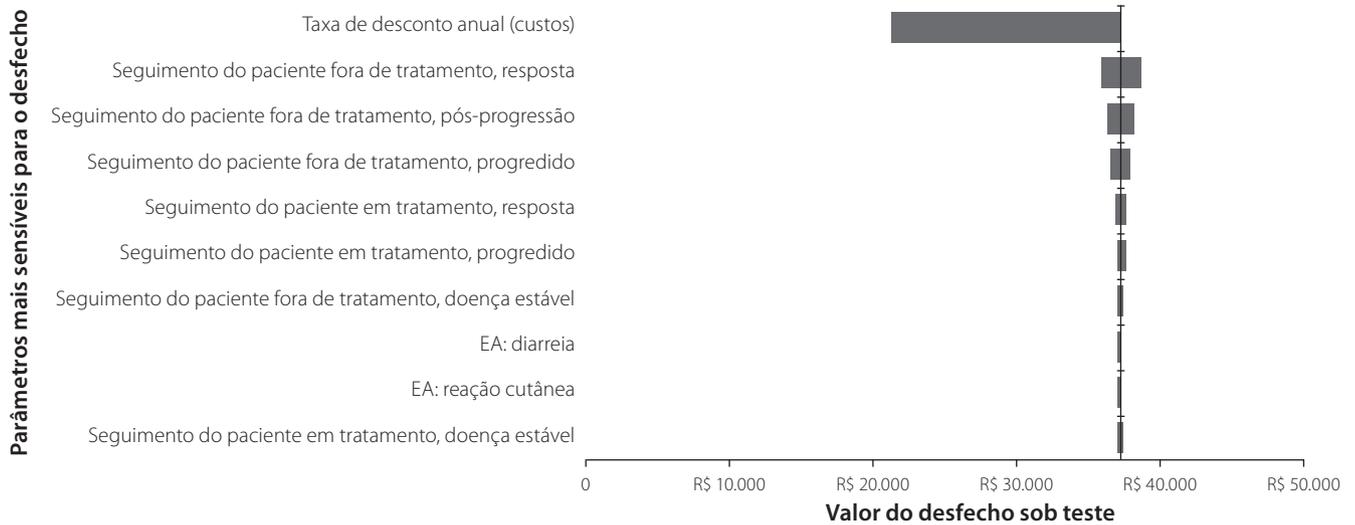


Figura 3. Análise de sensibilidade univariada: nivolumabe versus ipilimumabe.

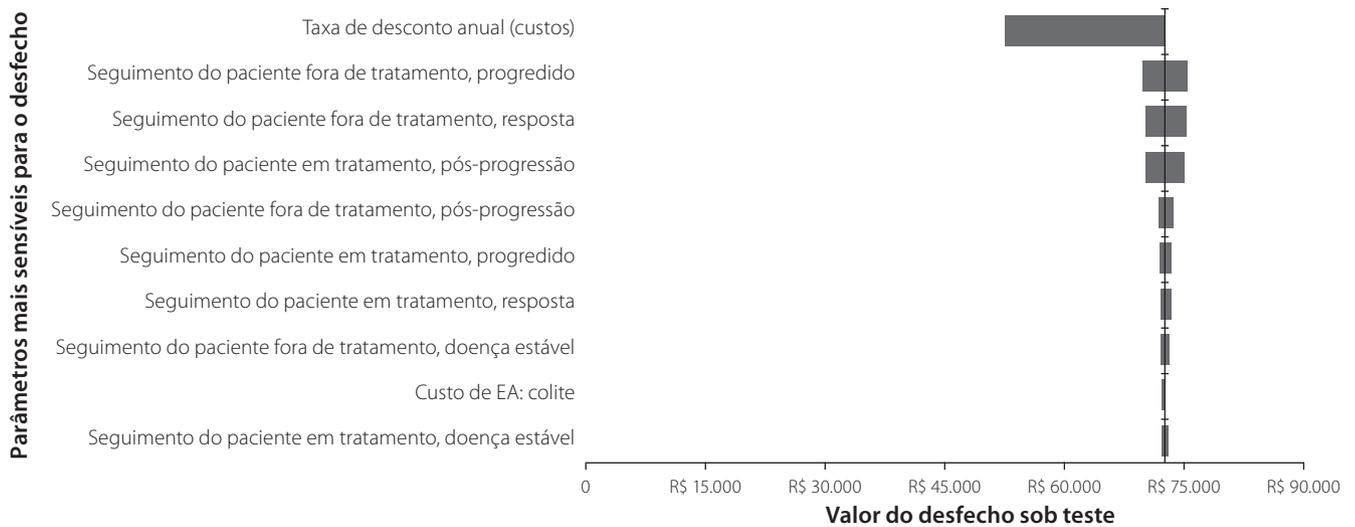


Figura 4. Análise de sensibilidade univariada: pembrolizumabe versus ipilimumabe.

cos, o nivolumabe apresentou benefício clínico maior a um custo menor.

Adicionalmente, o custo com medicamento foi responsável pelo maior impacto monetário, especialmente para o braço de pembrolizumabe, devido às apresentações superdimensionadas, que levam a um desperdício substancial do medicamento.

Conclusão

Os novos agentes imuno-oncológicos anti-PD-1, por meio do seu mecanismo de ação de potencializar as respostas das células T, incluindo as respostas antitumorais, pelo bloqueio da interação do receptor PD-1 (presente nas células T) com PD-L1 (presente nas células tumorais), são clinicamente eficazes no tratamento em primeira linha terapêutica dos pa-

cientes com melanoma metastático, contribuindo para uma melhora no desfecho clínico de SG.

Os resultados da análise mostraram que ambas as terapias imuno-oncológicas são custo-efetivas versus ipilimumabe, com nivolumabe apresentando benefício clínico maior a um custo menor, sugerindo uma melhor alocação de recursos no tratamento de pacientes sem tratamento prévio com melanoma avançado, independentemente da mutação BRAF, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Referências bibliográficas

American Cancer Society. Cancer facts & figures – 2012. Disponível em: <<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-031941.pdf>>. Acessado em: 20 jan. 2017.

- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363(8):711-23.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de Orçamentos familiares 2008-2009. Disponível em: <<http://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv45419.pdf>>. Acessado em: 23 jan. 2017.
- Inca – Instituto Nacional de Câncer – MS. Estimativa – Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Coordenação de Prevenção e Vigilância; 2016.
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015;373(1):23-34.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L, et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1191-6.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes de avaliação econômica. Diretrizes metodológicas. 2ª ed.; 2014.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. A. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015a;372(4):320-30.
- Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al.; KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2015b;372(26):2521-32.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(17):1889-94.

Análise de custo-efetividade de pirfenidona em comparação a nintedanibe no tratamento de fibrose pulmonar idiopática na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro

Cost-effectiveness analysis of pirfenidone versus nintedanib on the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis in the perspective of the Brazilian private healthcare system

Rodrigo Shimabukuro Ho¹, Camila Rufino Souza¹, Cintia S. Kurokawa La Scala de Oliveira¹, Claudio Maurício Lisondo¹, Marcia Regina Dias Alves¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.89-95

Palavras-chave:

pirfenidona, fibrose pulmonar idiopática, nintedanibe, custo-efetividade

Keywords:

pirfenidone, idiopathic pulmonary fibrosis, nintedanib, cost-effectiveness

RESUMO

Objetivo: O objetivo do estudo foi avaliar o custo-efetividade de pirfenidona em comparação a nintedanibe no tratamento de pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) na perspectiva do sistema suplementar de saúde. **Métodos:** O modelo foi realizado considerando um horizonte de tempo *lifetime*. O principal desfecho da análise foram os anos de vida ganhos. Os custos de aquisição de medicamentos foram obtidos por meio das listas oficiais de preço, considerando o ICMS 18%. Os demais custos relacionados ao manejo da doença, transplante de pulmão e custo de final de vida foram calculados por um microcusteio baseado em opinião de especialistas e listas de preços de procedimentos. Os dados de eficácia foram extraídos dos estudos CAPACITY 1, 2 e ASCEND, e extrapolados por meio de uma distribuição paramétrica Weibull. Os dados referentes ao nintedanibe foram extrapolados por uma comparação indireta. **Resultados:** Os custos totais de pirfenidona e de nintedanibe foram R\$ 319.689 e R\$ 522.887, respectivamente. Os anos de vida salvos resultantes foram 6,536 para pirfenidona e 5,726 para nintedanibe, resultando em um valor incremental de 0,810. **Conclusão:** Dessa maneira, a partir dos valores incrementais de custos e efetividade, a pirfenidona demonstrou ser uma opção terapêutica dominante quando comparada ao nintedanibe.

ABSTRACT

Objective: The objective of the study was to evaluate the cost-effectiveness of pirfenidone in comparison to nintedanib in the treatment of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) under the Brazilian private healthcare system perspective. **Methods:** The model was performed considering a lifetime time horizon. The main outcome was life years (LY) gained. The drug acquisition costs were obtained from official price lists, considering taxes of 18%. The other related costs (disease management, lung transplantation and end-of-life costs) were calculated by a micro-costing based on specialists' opinion and procedures price lists, costs are presented in 2017 (R\$). The efficacy data was extracted from CAPACITY 1, 2 and ASCEND studies, and extrapolated by the parametric distribution Weibull. The data related to nintedanib was extrapolated by an indirect comparison. **Results:** The total costs of pirfenidone and nintedanibe were R\$ 319,689 and R\$ 522,887, respectively. The LY results were 6.536 for pirfenidone and 5.726 for nintedanib, resulting in an incremental value of 0.810. **Conclusion:** Therefore, pirfenidone demonstrated to be a dominant therapeutic option when compared to nintedanib, based on incremental values of cost and effectiveness.

Recebido em: 07/07/2017. Aprovado para publicação em: 16/08/2017

1. F. Hoffmann-La Roche Ltd., São Paulo, SP, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: F. Hoffmann-La Roche Ltd. e SENSE Company.

Financiamento: O estudo foi financiado pela F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Autor correspondente: Marcia Regina Dias Alves. Av. Engenheiro Billings, 1729, Jaguaré – São Paulo, SP, Brasil. CEP: 05321-900. E-mail: marcia.alves@roche.com

Introdução

A fibrose pulmonar idiopática (FPI) é uma doença rara, crônica e irreversível, caracterizada por deposição de tecido cicatricial nos pulmões e dispnéia progressiva. (Frankel & Schwarz, 2009; Nalysnyk *et al.*, 2012; Raghu *et al.*, 2015). Em todo o mundo, aproximadamente 5 milhões de pessoas são acometidas com FPI, com prevalência mais elevada entre homens do que entre mulheres (20 por 100.000 e 13 por 100.000, respectivamente) (Meltzer & Noble, 2008), com diagnóstico, em média, aos 66 anos (American Thoracic Society (ATS) & European Respiratory Society (ERS), 2000; du Bois, 2012).

Os sintomas clínicos da FPI são inespecíficos e podem ser confundidos com outras doenças pulmonares e cardíacas. A manifestação clínica inicial ocorre de maneira insidiosa com piora progressiva, e os sintomas mais comuns são a dispnéia progressiva e a tosse crônica, geralmente seca (American Thoracic Society (ATS) & European Respiratory Society (ERS), 2000). Aproximadamente 5% dos pacientes não apresentam sintomas, e a doença é diagnosticada por acaso (Medscape, 2016).

A progressão da FPI de doença assintomática para sintomática pode levar muitos anos (Adkins & Collard, 2012; Raghu *et al.*, 2015). Entretanto, o curso da FPI, na maioria das vezes, é inexorável rumo ao óbito por insuficiência respiratória com hipoxemia grave ou devido a outras enfermidades relacionadas com as complicações da própria fibrose pulmonar. A sobrevida média após o surgimento dos primeiros sintomas é cerca de dois a cinco anos, e, após o diagnóstico estabelecido, a sobrevida média é de 30 meses (Bjoraker *et al.*, 1998; Ley *et al.*, 2011; Meltzer & Noble, 2008; Nunes *et al.*, 2011). No entanto, é difícil prever o curso da doença em cada paciente. Cerca de 20 a 25% dos pacientes podem apresentar um curso prolongado da doença e com sobrevida de cinco anos ou mais, no entanto, é difícil prever quem evoluirá desse modo, pois a caracterização desse fenótipo de doença só é possível de ser reconhecida retrospectivamente.

A taxa de mortalidade global devido à FPI aumentou ao longo dos anos, e a maioria das mortes ocorre por progressão da fibrose pulmonar e não necessariamente por comorbidades que comumente ocorrem (Lee *et al.*, 2014; Ley *et al.*, 2011).

A insuficiência respiratória é a causa mais comum de morte (aproximadamente 60%), mais comumente devido à exacerbação aguda da FPI (29%), pneumonia (15%) e FPI cronicamente progressiva (12%) (Lee *et al.*, 2014).

Como opções terapêuticas, o transplante pulmonar e a suplementação de oxigênio apresentam recomendação positiva para o tratamento de FPI, entretanto, também apresentam diversas desvantagens e restrições (Raghu *et al.*, 2011, 2015). No caso do transplante pulmonar, o procedimento pode ser realizado em apenas uma parcela de pacientes devido à restrição de possíveis comorbidades associadas à idade avançada dos pacientes com FPI, além dos riscos ine-

rentes à cirurgia e os custos elevados (Adkins & Collard, 2012; Kistler *et al.*, 2014; Nalysnyk *et al.*, 2012a).

A terapia com suplementação de oxigênio, apesar de promover alguns benefícios, apresenta alguns inconvenientes para os pacientes, e os custos envolvidos ainda são imprecisos (Raghu *et al.*, 2015). Em termos econômicos, a FPI, mesmo sendo uma doença rara, tem elevado impacto econômico (Mooney *et al.*, 2016; Visca *et al.*, 2011).

Segundo Mooney *et al.*, 2016 (Mooney *et al.*, 2016), os pacientes hospitalizados com diagnóstico de FPI permaneceram mais de uma semana no hospital em comparação com pacientes hospitalizados com outros diagnósticos de admissão, com um custo médio de US\$ 20.000 e mais de 10% dos pacientes que morreram antes da alta hospitalar.

Assim, a FPI constitui uma doença crônica, progressiva, com um curso inexorável e devastador, que apresenta um desfecho fatal, com impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e de suas famílias e elevada carga econômica imposta ao sistema de saúde (Frankel & Schwarz, 2009; Nalysnyk *et al.*, 2012; Raghu *et al.*, 2015).

Como tratamento farmacológico para FPI, de acordo com a última atualização (2015) da diretriz das sociedades Americana (ATS), Europeia (ERS), Japonesa (JRS) e Latino-americana (ALAT), é recomendado o uso de pirfenidona ou de nintedanibe como opções terapêuticas para a FPI (Raghu *et al.*, 2015).

A pirfenidona e nintedanibe foram as únicas opções que demonstraram eficácia em ensaios clínicos randomizados (Richeldi *et al.*, 2011; Stowasser *et al.*, 2015). Até o momento, não existem estudos *head-to-head* que comparem esses medicamentos diretamente. Ambas as medicações apresentam eficácia semelhante em termos de reduzir o declínio da função pulmonar em pacientes com FPI. No entanto, os dados agrupados publicados sobre o nintedanibe não mostraram nenhum efeito significativo sobre a mortalidade, demonstraram somente uma redução no declínio da capacidade vital forçada (CVF) (Richeldi *et al.*, 2011). Diferentemente dos dados de estudos clínicos disponíveis para pirfenidona, que demonstraram tanto uma redução da mortalidade quanto uma melhora em relação às taxas de declínio da CVF (Stowasser *et al.*, 2015).

O objetivo desse estudo foi avaliar o custo-efetividade de pirfenidona em comparação ao nintedanibe no tratamento de pacientes com FPI na perspectiva do sistema complementar de saúde brasileiro.

Métodos

Um modelo de Markov foi elaborado para estimativa de custos e desfechos dos tratamentos comparados. O modelo acompanhou os pacientes com FPI, iniciando o tratamento ao longo do curso natural da doença até o final de suas vidas. As transições dos pacientes em diferentes estados estão

representadas na Figura 1. O horizonte de tempo considerado na análise foi *lifetime*, sendo considerado um tempo de acompanhamento de 33 anos, com idade inicial média do paciente de 67 anos. O ciclo do modelo foi de três meses.

Os pacientes podiam permanecer em estado livre de progressão – definida como aqueles pacientes que não tiveram declínio confirmado de 10% ou mais da CVF predita em % (CVF% pred), redução maior ou igual a 50 metros no teste de esforço – ou apresentar progressão da doença, com a ocorrência de um dos eventos citados anteriormente, com exceção da morte. Em estado de progressão, os pacientes podiam passar para o estado de transplante de pulmão. Além disso, todos os pacientes podiam progredir para a morte a partir de qualquer estado do modelo.

Uma taxa de desconto anual de 5% para custos e para desfechos foi aplicada, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, Brasil. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014).

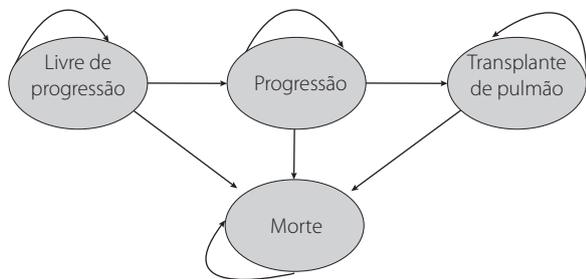


Figura 1. Estrutura do modelo de Markov.

Dados clínicos

Na ausência de dados de comparação direta (*head-to-head*) para avaliação de pirfenidona e de nintedanibe, uma comparação indireta realizada por revisão sistemática e metanálise em rede Bayesiana (NMA, do inglês *network meta-analysis*) foi utilizada para os dados clínicos de eficácia (Fleetwood *et al.*, 2017). A revisão sistemática foi conduzida até abril de 2015 e os ensaios clínicos elegíveis foram os randomizados de fase II/III para pacientes adultos com FPI. Nesta NMA, dez estudos foram analisados, sendo que cinco destes ensaios avaliaram pirfenidona *versus* placebo (CAPACITY 1, CAPACITY 2, SP2, SP3 e ASCEND), e três compararam nintedanibe *versus* placebo (TOMORROW, INPULSIS 1 e INPULSIS 2).

Para alteração na CVF a partir da linha de base, a NMA indicou que pirfenidona e nintedanibe foram mais eficazes do que placebo em 1 ano (pirfenidona *versus* placebo: diferença = 0,12 litro, intervalo de confiança de 95%: 0,03 a 0,21 L; nintedanibe *versus* placebo: diferença = 0,11 L, intervalo de confiança de 95%: 0,00 a 0,22 L).

Os pacientes tratados com pirfenidona também apresentaram menor risco de diminuição da porcentagem prevista de CVF $\geq 10\%$ ao longo de um ano (*odds ratio*: 0,58; intervalo de confiança de 95%: 0,40-0,88), enquanto não houve evidência conclusiva de diferença entre nintedanibe e placebo (OR: 0,65; intervalo de confiança de 95%: 0,42-1,02).

A NMA indicou que a pirfenidona reduziu a mortalidade por todas as causas em relação ao placebo durante 1 ano (*hazard ratio* (HR): 0,52, intervalo de confiança de 95%: 0,28-0,92), enquanto para nintedanibe não houve evidência de diferença na mortalidade por todas as causas entre nintedanibe e placebo (HR: 0,70; intervalo de confiança de 95%: 0,32 a 1,55).

Para a obtenção de ambas as curvas de Kaplan-Meier (KM) utilizadas no modelo, aplicaram-se os HRs obtidos no NMA (Fleetwood *et al.*, 2017) às curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão dos estudos de pirfenidona (CAPACITY e ASCEND) (King *et al.*, 2014; Noble *et al.*, 2011). Para a definição da extrapolação da curvas de sobrevida global, baseadas nas curvas de KM, uma distribuição paramétrica Weibull foi escolhida (Figura 2). Para a sobrevida livre de progressão, a distribuição paramétrica selecionada foi a log-normal, opção que apresentou o melhor ajuste dos dados (Figura 3).

Descontinuação

Para cada ciclo, o modelo calculou a proporção de pacientes que continuava ou não no tratamento. Os pacientes que morriam ou recebiam o transplante de pulmão não foram incluídos nos custos de tratamento com pirfenidona ou com nintedanibe. Além disso, os pacientes que recebiam alguma opção terapêutica poderiam descontinuar o tratamento por motivos de eventos adversos, entre outras razões.

A taxa de descontinuação acumulada de pacientes em estados de livre progressão e progressão da doença foi estimada para pirfenidona utilizando o método de KM e os dados do NMA. Como as mortes e os transplantes de pulmão foram obtidos independentemente do modelo, a descontinuação relacionada à morte e ao transplante de pulmão foi censurada na estimativa de KM. Para a extrapolação da curva de descontinuação, a distribuição de Weibull foi a que apresentou melhor ajuste visual aos dados.

Dados de segurança

Os dados de incidência de eventos adversos foram obtidos pela NMA e estão demonstrados na Tabela 1.

Dados de custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados ao tratamento medicamentoso, acompanhamento dos pacientes em tratamento, cuidados de fim de vida e o manejo de eventos adversos.

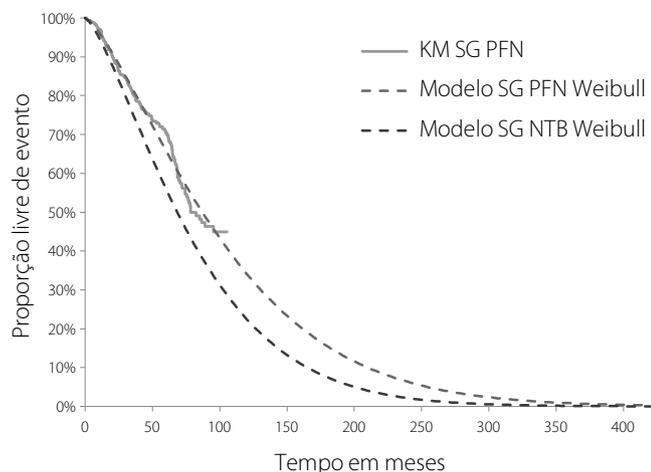


Figura 2. Curvas de sobrevida global.

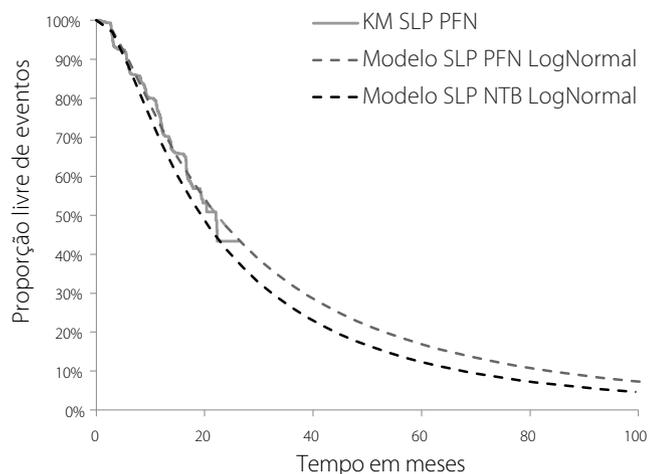


Figura 3. Curvas de sobrevida livre de progressão.

Tabela 1. Incidência de eventos adversos

| Incidência de eventos adversos (por ciclo) | | |
|--|-------|-------|
| | PFN | NTB |
| Evento cardíaco sério | 0,79% | 0,23% |
| Evento gastrointestinal sério | 3,48% | 1,36% |
| Perfuração gastrointestinal | - | 0,08% |
| Reação fotossensitiva | 2,32% | - |

NTB: nintedanibe; PFN: pirfenidona.

Tratamento medicamentoso

O custo unitário da pirfenidona foi obtido a partir da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (Ministério da Saúde, Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa, 2016), com atualização de maio de 2017, considerando-se o preço fábrica com 18% de ICMS. O custo unitário do medicamento incluído na análise pode ser visualizado na Tabela 2.

Tabela 2. Custo de medicamentos

| Descrição | Preço por frasco-ampola | Fonte |
|-------------------------------------|-------------------------|---------------|
| Pirfenidona (267 mg x 270 cápsulas) | R\$ 9.423,48 | CMED – PF 18% |
| Nintedanibe (150 mg x 60 cápsulas) | R\$ 15.372,12 | CMED – PF 18% |

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PF: Preço Fábrica.

Custo de manejo de eventos adversos

Os custos de manejo de eventos adversos foram baseados em opinião de especialistas e na tabela CBHPM (Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos) 5ª edição (AMB – Associação Médica Brasileira, 2014) (Tabela 3).

Tabela 3. Custo de tratamento dos eventos adversos

| | Custos |
|-------------------------------|---------------|
| Evento cardíaco sério | R\$ 17.076,98 |
| Evento gastrointestinal sério | R\$ 3.961,26 |
| Perfuração gastrointestinal | R\$ 17.660,98 |
| Reação de fotossensibilidade | R\$ 172,62 |

Outros custos

Os custos referentes aos procedimentos envolvendo transplante de pulmão, custo de fim de vida e acompanhamento do paciente foram baseados em um microcusteio que considerou opinião de especialistas e a lista de procedimentos CBHPM 2015 (AMB, 2014). O custo unitário de transplante de pulmão resultou em R\$ 96.681,86, enquanto o custo de fim de vida foi calculado em R\$ 15.524,53. O custo de manejo de doença foi aplicado em todos os pacientes nos estados de saúde livre de progressão e progressão da doença. Esse custo consistiu nos custos relacionados ao tratamento contínuo e monitoramento da progressão da doença (Tabela 4).

Tabela 4. Custos de acompanhamento da doença

| | Custo |
|---|------------|
| Teste de função hepática | R\$ 72,78 |
| Transferência de gás | R\$ 134,66 |
| Estudo de volume de pulmão | R\$ 134,66 |
| Espirometria | R\$ 154,93 |
| Teste de exercício | R\$ 61,96 |
| Oxigênio | R\$ 11,00 |
| Visita de profissional de saúde (primeira visita) | R\$ 83,97 |
| Visita de profissional de saúde (acompanhamento) | R\$ 83,97 |
| Visita do médico | R\$ 83,97 |

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade foi adaptada para avaliar as principais incertezas do processo e seus respectivos impactos no resultado final. Uma análise de sensibilidade probabilística, em que os parâmetros foram variados de maneira simultânea, foi realizada, admitindo-se mil iterações.

Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida pelas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado por ele.

Os resultados de custo-efetividade demonstraram que a pirfenidona foi dominante quando comparada à opção terapêutica de nintedanibe, como apresentado na Tabela 5.

Por meio da análise de sensibilidade foi possível observar a robustez do modelo, uma vez que 80% das iterações apresentaram-se no quadrante de menor custo e maior benefício clínico, confirmando o resultado determinístico (Figura 4).

Discussão

O objetivo do estudo foi avaliar a razão de custo-efetividade incremental entre as opções terapêuticas pirfenidona e nintedanibe no tratamento de pacientes com FPI na perspectiva do sistema suplementar de saúde. Os resultados sugerem que a utilização de pirfenidona é uma opção que tem o po-

tencial de promover economia de recursos acompanhado de benefícios clínicos em comparação ao nintedanibe.

Os benefícios clínicos de pirfenidona já foram demonstrados e, em alguns países, esse medicamento já está incluído nas listas de medicamentos recomendados por agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais. Como exemplos relevantes pode-se citar o Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e Scottish Medicines Consortium, assim como outros países europeus como França, Alemanha, Grécia, Itália, Holanda e Espanha (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH, 2015).

Tabela 5. Resultados de custo-efetividade: pirfenidona vs. nintedanibe no horizonte de tempo *lifetime*

| | Pirfenidona | Nintedanibe | Incremental (vs. NTB) |
|-----------------------|-------------|-------------|-----------------------|
| Custos | | | |
| Medicamentos | R\$ 287.309 | R\$ 494.556 | |
| Manejo da doença | R\$ 10.871 | R\$ 9.347 | |
| Eventos adversos | R\$ 8.398 | R\$ 5.151 | |
| Hospitalização | R\$ 3.640 | R\$ 3.162 | |
| Transplante de pulmão | R\$ 2.611 | R\$ 2.347 | |
| Fim de vida | R\$ 6.860 | R\$ 8.323 | |
| Custo total | R\$ 319.689 | R\$ 522.887 | -R\$ 203.198 |
| Efetividade | | | |
| LY | 6,536 | 5,726 | 0,810 |
| RCEI (R\$ / LY) | Dominante | | |

LY: anos de vida salvos; NTB: nintedanibe; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

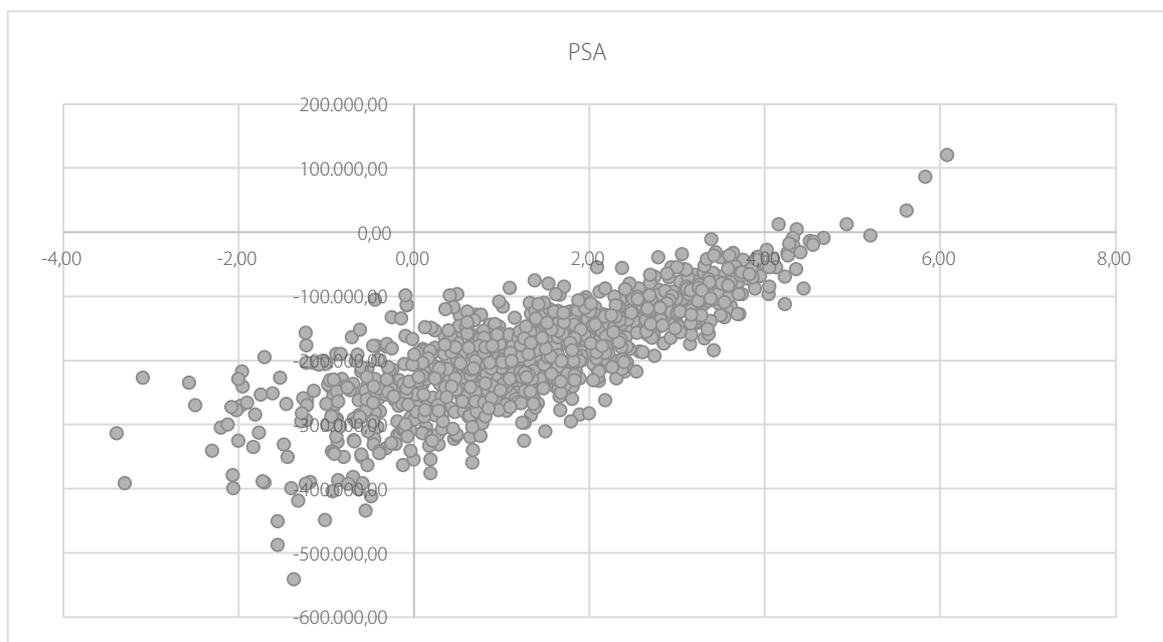


Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

As limitações associadas a essa análise estão relacionadas principalmente às incertezas dos dados clínicos utilizados. Na ausência de estudos de comparação direta entre pirfenidona e nintedanibe, os resultados dessa análise podem não refletir a realidade, uma vez que uma análise de comparação indireta foi utilizada para os cálculos de efetividade. Dessa maneira, os resultados devem ser avaliados com cautela.

Apesar de algumas limitações, o estudo apresenta grande importância devido à ausência de análises econômicas, principalmente de custo-efetividade, de comparação dos tratamentos com pirfenidona e com nintedanibe em pacientes com FPI. A partir desses resultados, é possível ter uma estimativa do possível impacto da adoção de cada um desses tratamentos no sistema de saúde brasileiro.

Conclusão

A FPI constitui uma doença rara e com elevada carga econômica imposta aos sistemas de saúde. As complicações associadas com a FPI – como hospitalização por exacerbações agudas e infecções do trato respiratório – contribuem para um significativo uso de recursos de saúde, visto que os pacientes muitas vezes necessitam de um longo tempo de permanência hospitalar. Com o progredir da doença, na fase avançada, os pacientes necessitam de terapias onerosas, como, por exemplo, o uso constante de oxigênio, sendo que, em alguns casos, é necessário um grande fornecimento de cilindros de oxigênio que são enviados para as casas dos pacientes (Mooney *et al.*, 2016; Visca *et al.*, 2011).

Nesse sentido e considerando ainda que os sistemas de saúde enfrentam desafios em suas gestões decorrentes do aumento crescente da utilização de recursos e de gastos, a adoção de opções terapêuticas economicamente favoráveis é o mais recomendado no contexto de saúde atual. Dessa forma, são necessárias alternativas terapêuticas que visem à integralidade da assistência farmacêutica de pacientes com FPI e, sobretudo, a sustentabilidade do sistema.

Portanto, considerando esse cenário, verificou-se que a utilização de pirfenidona 267 mg no tratamento de FPI apresenta como uma RCEI dominante em comparação a nintedanibe, ou seja, uma opção terapêutica com menos custos e maior benefício clínico.

Referências bibliográficas

- Adkins J, Collard H. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2012;33(5):433-9.
- AMB – Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos – CBHPM. 2014.
- American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society (ERS). American Thoracic Society Idiopathic Pulmonary Fibrosis: diagnosis and treatment – International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:646-64.
- Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):199-203.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CDEC Final recommendation Pirfenidone Resubmission (Esbriet – Hoffmann-La Roche Limited). 2015.
- Costabel U, Albera C, Bradford WZ, Hormel P, King TE, Noble PW, et al. Analysis of lung function and survival in RECAP: an open-label extension study of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis, Vasc Diffus Lung Dis.* 2014;31(3):198-205.
- du Bois RM. An earlier and more confident diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev.* 2012;21(124):141-6.
- Fleetwood K, McCool R, Glanville J, Edwards SC, Gsteiger S, Daigl M, et al. Systematic Review and Network Meta-analysis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Treatments. *J Manag Care Spec Pharm.* 2017;23(Suppl. 3-b):S5-16.
- Frankel SK, Schwarz MI. Update in idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(5):463-9.
- King T, Bradford W, Castro-Bernadini S, Fagan E. The ASCEND Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). *ATS 2014 International Conference.* 2014.
- Kistler KD, Nalysnyk L, Rotella P, Esser D. Lung transplantation in idiopathic pulmonary fibrosis: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med.* 2014;14:139.
- Lee AS, Mira-Avendano I, Ryu JH, Daniels CE. The burden of idiopathic pulmonary fibrosis: An unmet public health need. *Respir Med.* 2014;108(7):955-67.
- Ley B, Collard HR, King TE. Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(4):431-40.
- Medscape. Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. 2016. Disponível em: googl/KiXMTP. Acesso em: maio 2017.
- Meltzer EB, Noble PW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:8.
- Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Câmara de Regulação de Mercado de Medicamentos [Internet]. 2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/cmmed>. Acesso em: maio 2017.
- Ministério da Saúde (Brasil). Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 4 ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
- Mooney J, Raimundo K, Chang E, Broder M. Mortality, costs, and length of stay in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Predictors of outcome in ILD. 2016. p. A4286.
- Nalysnyk L, Cid-Ruzafa J, Rotella P, Esser D. Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis: review of the literature. *Eur Respir Rev.* 2012;21(126):355-61.
- Nathan SD, Brown AW, King CS. Guide to Clinical Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-32794-5>.
- Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-9.
- Nunes H, Carton Z, Cottin V, Israel-Biet D, Brauner M, Kambouchner M, et al. Preliminary results of the French national prospective cohort on IPF. *European Respiratory J.* 2011;38(Suppl. 55):P646.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.

- Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CAC, Azuma A, Behr J, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: an update of the 2011 clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(2):e3-19.
- Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim D, Hansell D, Nicholson A, et al. Efficacy of a Tyrosine Kinase Inhibitor in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Eng J Med.* 2011;365(12):1079-87.
- Stowasser S, Hallmann C, Lancet T, Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, et al. New guideline for idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet.* 2015;386(10006):1823-4.
- Visca D, Montgomery A, de Lauretis A, Sestini P, Soteriou H, Maher TM, et al. Ambulatory oxygen in interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2011;38(4):987-90.

PROCOT – Desenvolvimento, resultados e avanços do Programa de Cooperação Técnica do Ministério da Saúde para informações técnico-econômicas em dispositivos médicos

PROCOT – Development, results and advances of the Technical Cooperation Program of the Ministry of Health for technical and economic information on medical devices

Murilo Contó¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.96-102

Palavras-chave:

dispositivos médicos, equipamentos, tecnologia biomédica, economia da saúde

Keywords:

medical devices, equipment, biomedical technology, health economics

RESUMO

Objetivo: Devido à escassez de evidências e de informações técnico-econômicas disponíveis, avaliar dispositivos médicos representa um trabalho desafiador que deve abordar características particulares que afetam diretamente a relação custo-efetividade. Informações econômicas são necessárias e objeto de análise durante várias etapas até o acesso ao paciente. Para aprimorar a captação de informações técnico-econômicas utilizadas pelo Ministério da Saúde, foi criado o Programa de Cooperação Técnica PROCOT. **Métodos:** Relato da experiência do autor enquanto idealizador e desenvolvedor do programa e buscas às páginas eletrônicas do Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resultados:** O Ministério da Saúde repassa recursos financeiros para o financiamento de equipamentos que ocorre a partir de solicitações apresentadas em forma de propostas de instituições vinculadas ao SUS. A avaliação técnico-econômica busca a compatibilidade entre a densidade tecnológica do dispositivo e o valor requerido, sendo fundamental a utilização de informações oriundas do mercado para subsidiar a aprovação das propostas. O PROCOT visa à captação antecipada dessas informações do mercado nacional, organizando um banco de dados de fácil acesso. As empresas colaboradoras são divulgadas na internet e realizam palestras como um programa de atualização em tecnologias em saúde aos analistas do Ministério. A velocidade e a qualidade dos pareceres técnico-econômicos foram aprimoradas, repercutindo na aprovação mais célere dos repasses para a oferta de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS). **Conclusão:** O PROCOT é uma experiência exitosa que pode expandir seu escopo de tecnologias e usuários, servindo como modelo para a criação de uma rede internacional para intercâmbio de informações e avaliações técnico-econômicas em dispositivos médicos.

ABSTRACT

Objective: Due to the scarcity of available evidence and technical-economic information, evaluating medical devices represents challenging work that must address particular characteristics that directly affect the cost-effectiveness ratio. Economic information is required and subject to analysis during several steps until access to the patient. To improve the collection of technical-economic information used by the Ministry of Health, the Technical Cooperation Program PROCOT was created. **Methods:** Reporting the author's experience as the creator and developer of the program and search the electronic pages of the Ministry of Health and National Health Surveillance Agency (ANVISA). **Results:** The Ministry of Health transfers financial resources for financing equipment that occurs from requests submitted in the form of proposals from institutions linked to Unified Health System (SUS). The technical-economic evaluation seeks to ensure compatibility between the technological

Recebido em: 05/08/2017. Aprovado para publicação em: 29/08/2017

1. Consultor Nacional em Gestão e Avaliação de Tecnologias em Saúde da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias em Saúde. Organização Pan-Americana de Saúde/Organização Mundial de Saúde, Brasília, DF, Brasil.

Financiamento: Não foram recebidos quaisquer auxílios sob a forma de financiamento para a realização deste trabalho. As opiniões expressas representam unicamente a opinião do autor sobre os temas abordados, não se estendendo às instituições para as quais ele atua como colaborador.

Conflito de interesse: O autor declara não existir qualquer conflitos de interesse.

Autor correspondente: Murilo Contó. Q301, Conjunto 14, Lote 2-4, Ap. 702. Brasília, DF, Brasil. CEP: 71901-270. Telefone: +55 (61) 99974-2184. E-mail: muriloconto@terra.com.br

density of the device and the required value, and it is essential to use information from the market to subsidize the approval of proposals. PROCOT aims to capture this information early from the national market, organizing a data base easily accessible. Collaborating companies are publicized on the Internet and hold presentations as a program to upgrade on health technologies to Ministry analysts. The speed and quality of technical-economic advices were improved, impacting on the faster authorization of the transferences for the supply of technologies to SUS. **Conclusion:** PROCOT is a successful experiment that can expand its scope of technologies and users, serving as a model for the creation of an international network for the exchange of technical-economic information and evaluations of medical devices.

Introdução

A obtenção de informações claras e precisas sobre aspectos técnicos e econômicos relacionados a dispositivos médicos para subsidiar processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tem sido um grande desafio para especialistas da área e também para gestores de serviços de saúde em geral. A assimetria de informações envolvendo dispositivos médicos contribui para que muitas distorções ocorram, dentre elas a elevada variação de preços praticados num mesmo mercado, que pode resultar em diferenças de até 1000% para um mesmo produto (Brasil, 2015).

A escassez de evidências científicas disponíveis na literatura quando comparada a outras tecnologias é outro fato que torna a avaliação de dispositivos médicos um trabalho desafiador. Além disso, há de se observar características particulares aos dispositivos, tais como curva de aprendizagem, tecnologia embarcada e infraestrutura necessária, que possuem uma influência mais significativa nos custos e na efetividade esperada do que a influência observada em medicamentos (Brasil, 2013).

Em razão dessas dificuldades, muitas avaliações sobre procedimentos terapêuticos e diagnósticos que requerem obrigatoriamente a utilização de algum equipamento não possuem uma abordagem com amplitude suficiente para dar cobertura a essas questões. Estudos de custo-efetividade e de impacto orçamentário numa ATS que envolva dispositivos médicos devem contemplar todo o cenário envolvido na sua utilização, caso contrário, uma lacuna perigosa poderá ser deixada, aumentando o nível de incertezas na tomada de decisão. Equipamentos como o tomógrafo computadorizado, o acelerador linear para radioterapia e a ressonância magnética podem ter significativos valores associados à utilização que, se não forem adequadamente estimados, podem representar desvios consideráveis na qualidade da recomendação. A estimativa desses custos associados ao ciclo de vida do equipamento é denominada Custo Total de Propriedade (ou *Total Cost of Ownership*), muito utilizada na gestão de equipamentos e que pode ser traduzida como a somatória de toda a cadeia de custos associada ao equipamento, desde a aquisição até o descarte, incluindo todas as despesas decorrentes da instalação, operação e manutenção (Brasil, 2013). Esse tipo de abordagem em relação aos custos de utilização de um equipamento tem impacto direto na sustentabilidade do serviço

e na manutenção adequada dos parâmetros que asseguram a efetividade desejada durante toda a sua vida útil.

Informações técnicas e econômicas são tão relevantes na tomada de decisão quanto as evidências científicas são para demonstrar a eficácia e a segurança da tecnologia. São subsídios importantes para proporcionar escolhas mais acertadas tanto em nível macro como, por exemplo, numa incorporação para todo o Sistema Único de Saúde (SUS), como também em nível intermediário e micro, quando o gestor de determinado serviço de saúde ou mesmo o profissional de saúde deve decidir qual tecnologia será adquirida e aplicada aos seus pacientes.

De modo geral, as informações técnicas e econômicas relacionadas a dispositivos médicos são mandatórias em todos os processos de incorporação tecnológica em saúde no país e objeto de análises durante as diversas etapas em que a tecnologia é submetida até que esteja efetivamente disponível para o paciente (Figura 1). Inicia pelo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), onde, conforme a RDC nº 185 de 2006, a empresa solicitante deve informar a intenção de preço a ser praticado no mercado. Na Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) é solicitada a incorporação no rol dos planos de saúde para reembolso aos prestadores de serviços das operadoras privadas. Também passa pelo processo de incorporação no SUS, sendo submetida via demanda externa (empresas, associações, hospitais etc.) ou interna (instituições públicas ligadas ao SUS) ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) do Ministério da Saúde para deliberações e consultas públicas da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Quando a recomendação final da CONITEC é favorável pela incorporação, passa para a disponibilização no SUS, tendo seus valores de reembolso ou de financiamento informados no SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais, que gerencia informações sobre dispositivos de uso individual, ou no SIGEM – Sistema de Gerenciamento de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS, que gerencia informações sobre equipamentos destinados ao uso coletivo.

No caso dos equipamentos financiáveis pelo Ministério da Saúde para estabelecimentos assistenciais vinculados ao SUS, a necessidade de se manter informações técnico-econômicas sempre atualizadas é imprescindível para garantir que

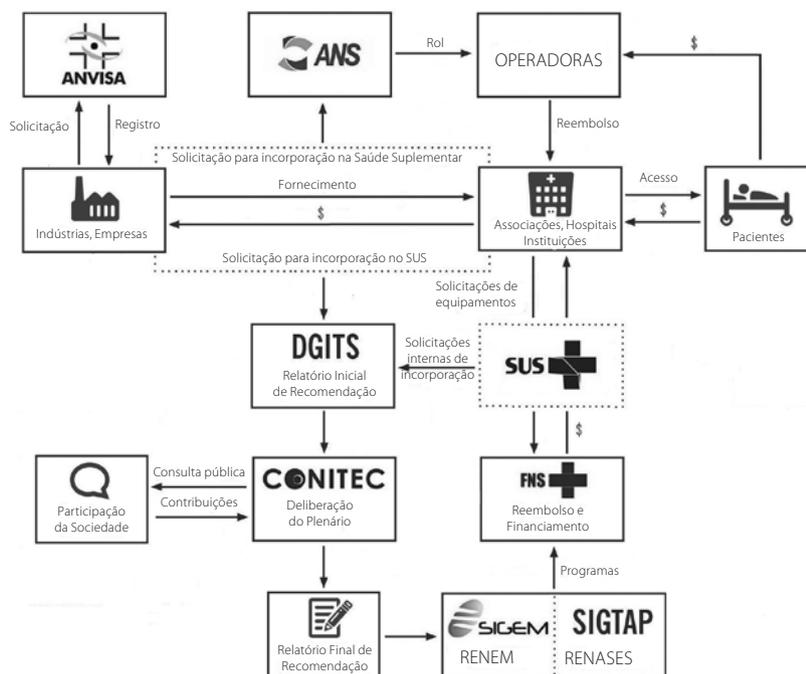


Figura 1. Fluxos de incorporação e acesso envolvendo dispositivos médicos no Brasil (elaboração própria).

as avaliações realizadas pelo Fundo Nacional de Saúde (FNS), relativas a solicitações de financiamentos, sejam realizadas sempre em observância às diferentes realidades mercadológicas e em conformidade com a complexidade tecnológica de cada equipamento.

Para promover tais avaliações com celeridade e pautadas por informações obtidas de forma sistemática e criteriosa, o Ministério da Saúde instituiu o PROCOT – Programa de Cooperação Técnica – para a captação de informações técnicas e econômicas de equipamentos por meio da participação voluntária de empresas fabricantes e de distribuidoras instaladas no território nacional (Brasil, 2017a).

Este artigo tem por objetivo descrever o processo de desenvolvimento e implementação do PROCOT, apontando os principais resultados obtidos em quase dez anos de funcionamento do programa e possibilidades de avanços, tanto no que tange às tecnologias contempladas, quanto em relação a novos potenciais usuários, como pesquisadores, gestores e especialistas de diversas regiões.

Métodos

A elaboração foi pautada por normas e políticas disponibilizadas nas páginas eletrônicas do Ministério da Saúde, da ANVISA e do Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão, associadas ao uso de informações técnico-econômicas para investimentos e a promoção do acesso às tecnologias em saúde caracterizadas como dispositivos médicos no SUS. Também foram obtidos dados sobre o programa PROCOT

por meio de documentos disponibilizados na página do FNS na internet. As assertivas sem referências bibliográficas vinculadas consistem no relato da experiência do autor que, entre os anos de 2008 e 2015, idealizou e atuou nos processos de implantação e gestão do PROCOT junto à equipe da Divisão de Equipamentos da extinta Coordenação-Geral de Investimentos em Saúde (atual Coordenação de Análise de Investimentos e Infraestrutura) do Ministério da Saúde.

A construção do PROCOT ocorreu a partir de 2008, tendo como ações estruturantes três iniciativas fundamentais:

1. A adoção de uma base de nomenclaturas padronizada em função do porte e complexidade dos equipamentos incorporados e necessários para a execução dos procedimentos previstos na RENASES – Relação Nacional de Ações e Serviços em Saúde no SUS;
2. Criação de um repositório eletrônico centralizado para arquivamento e busca de informações técnicas e econômicas relacionadas aos equipamentos; e
3. Elaboração de estratégias para divulgação do programa, visando uma ampla e contínua participação de empresas fabricantes e distribuidoras de equipamentos médicos.

Discussão

Todos os anos, o Ministério da Saúde destina significativos valores exclusivamente à aquisição de equipamentos e materiais permanentes por instituições públicas e privadas (sem

fins lucrativos), de forma descentralizada, com o intuito de melhorar e ampliar a oferta tecnológica do SUS. No ano de 2016 cerca de R\$ 3 bilhões foram destinados exclusivamente para tais aquisições (Brasil, 2017b). Trata-se de um valor bastante representativo principalmente quando comparado a outros programas estratégicos do Ministério da Saúde e de forte apelo popular, tal como o Programa Mais Médicos, cuja destinação orçamentária prevista para sua implementação em 2016 foi de R\$ 2,9 bilhões, e o Programa Farmácia Popular, com orçamento previsto de R\$ 2,7 bilhões para o seu funcionamento, conforme a Lei de Diretrizes Orçamentárias de 2016 (Brasil, 2016).

Diante desses números, é evidente que a gestão e alocação desses recursos possui grande impacto, podendo representar grandes avanços na infraestrutura tecnológica do SUS.

Essa expressiva soma financeira é repassada por meio da formalização de projetos de investimentos apresentados em forma de propostas ao Ministério da Saúde por instituições vinculadas ao SUS. Para que o repasse aconteça, é necessária a aprovação da proposta, tanto sob o ponto de vista do mérito como também sob o ponto de vista técnico-econômico. As avaliações de mérito e técnico-econômica têm um papel fundamental na otimização desses recursos por estabelecer uma coerência e compatibilidade entre o perfil do estabelecimento assistencial, as especificações técnicas apresentadas (que determinam o porte e a complexidade tecnológica dos equipamentos), e os valores de financiamento solicitados (Brasil, 2017c).

Antes da criação do PROCOT em 2008, a prática rotineira das avaliações técnico-econômicas era baseada em buscas pontuais na internet por referências de preços ou no contato direto com distribuidores e fabricantes para o recebimento de cotações que servissem como subsídio para a emissão dos pareceres. Essa busca por informações só ocorria após o recebimento da proposta para análise, quando então o analista tomava conhecimento da relação de equipamentos pleiteados pela instituição. Essa ação puramente reativa gerava um entrave importante, pois, enquanto as informações econômicas não eram obtidas, as propostas permaneciam sem o devido parecer técnico-econômico, impedindo o repasse dos recursos e o consequente acesso da população à tecnologia, quando esta apresentava características favoráveis à incorporação junto aos serviços de saúde.

Um outro agravante era a forma de arquivamento dessas informações econômicas que, após serem obtidas, não eram alocadas em uma base de dados apropriada, permanecendo muitas vezes restritas apenas a um usuário: o próprio analista que realizou a busca. Essa ausência de um banco de dados compartilhado, associada à falta de um embasamento técnico mais harmonizado principalmente quanto às tecnologias mais complexas, acarretava na elevação da subjetividade das análises, pois não havia uma parametrização comum de re-

ferências, tanto técnicas como econômicas, a toda equipe de analistas. Essa subjetividade significava que um equipamento de mesma especificação poderia ser aprovado em propostas distintas com valores bastante díspares em função da assimetria de informações oriundas das diferentes fontes de informação utilizadas.

Dada à diversidade de tecnologias disponíveis, ao ritmo acelerado de inovações e à grande variedade de especificações técnicas e configurações possíveis nos equipamentos, os analistas também se deparavam muitas vezes com dificuldades para identificar quais características realmente possuíam alguma relevância em relação aos desfechos esperados e quais delas representavam maior impacto no preço estimado.

Diante desse cenário, a implantação do PROCOT se iniciou com a realização de algumas ações estruturantes para a promoção de maior precisão e eficiência nos processos de avaliação de investimentos em equipamentos do Ministério da Saúde. Essas ações tinham por objetivo criar mecanismos de captação, arquivamento histórico e promoção do acesso rápido às informações técnicas e econômicas, fundamentais para a realização de avaliações tempestivas e adequadas à alocação e liberação de recursos de forma mais eficiente.

A primeira dessas ações foi um trabalho de padronização de nomenclaturas dos equipamentos. No início de 2008, a lista de equipamentos financiáveis pelo Ministério da Saúde para o SUS possuía cerca de 3.000 termos, muitos deles redundantes, representando o mesmo equipamento, mas com pequenas variações no nome, como, por exemplo, “bomba infusora” e “bomba de infusão”. Após o trabalho de padronização, a relação de equipamentos financiáveis foi reduzida para aproximadamente 900 itens, assegurando que cada tipo de equipamento possuía apenas um termo válido para sua identificação. Critérios técnicos foram estabelecidos para a inclusão de novos termos, no intuito de evitar inserções desnecessárias à lista. Este trabalho resultou posteriormente na criação da RENEM – Relação Nacional de Equipamentos e Materiais permanentes financiáveis para o SUS (Contó & Petramale, 2015).

O passo seguinte foi a criação de repositórios eletrônicos específicos para o arquivamento das informações obtidas, onde cada termo da relação de equipamentos passou a ter uma pasta eletrônica correspondente. O acesso às pastas passou a ser promovido por *links* vinculados a cada nomenclatura e os repositórios foram alocados no servidor central do departamento, permitindo que todos os analistas tivessem acesso a uma única base de dados tanto para consulta como para inserção de suas contribuições.

Por fim, foram delineadas estratégias e regras do programa quanto à participação das empresas e as contrapartidas necessárias para promover a maior adesão possível. A estratégia de divulgação ocorreu por meio de entidades ligadas à

indústria de equipamentos médicos no país, a participação em feiras e congressos da área, assim como o contato direto com fornecedores. Como atrativos à adesão, foi definida uma agenda para a realização de palestras técnicas a serem proferidas pelas empresas participantes sobre suas linhas de produtos, desde que suas informações técnicas e econômicas tivessem sido enviadas e validadas. As palestras técnicas proferidas aos analistas do Ministério da Saúde e de outros órgãos federais, como a ANVISA e a Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (EBSERH), abriram um importante espaço de diálogo entre técnicos do governo e técnicos da indústria para eliminar quaisquer dúvidas técnicas e econômicas associadas aos equipamentos. Outro atrativo importante para as empresas se tornarem colaboradoras do PROCOT foi a vinculação de seus nomes e dados de contato aos equipamentos financiáveis divulgados pelo sistema SIGEM na internet. Essa vinculação estabeleceu um tipo de catálogo eletrônico, totalmente aberto ao acesso público, para consulta dos equipamentos e suas opções no mercado. As informações divulgadas ao público em geral são genéricas, resultado da compilação das informações específicas de cada produto enviadas pelas empresas que são de uso interno e exclusivo do Ministério da Saúde.

A divulgação do programa passou a ocorrer sistematicamente a cada início de ano, quando o banco de dados é renovado e há a necessidade de alimentá-lo com informações atualizadas antes do período de apresentação de novas propostas de investimentos ao Ministério da Saúde.

Buscando dar ampla publicidade e transparência ao programa, todas as regras do PROCOT foram inseridas em um manual permanentemente atualizado e disponibilizado na página do FNS na internet (<http://portalfns.saude.gov.br/procot>).

Resultados

A implantação do PROCOT trouxe avanços importantes ao processo de avaliações técnico-econômicas e conseqüentemente à liberação de investimentos para a aquisição de equipamentos para o SUS.

A criação de uma base de dados de preços, especificações técnicas e de outras informações técnico-científicas relacionadas aos equipamentos promoveu aos analistas de projetos uma ferramenta segura e facilitadora para acessar com rapidez todas as informações disponíveis e necessárias para as avaliações.

O reflexo mais imediato foi a velocidade com que as análises de investimentos passaram a ser realizadas, pois a presença de informações técnicas e econômicas, já disponíveis para consulta imediata antes da submissão das propostas, eliminou em grande parte a necessidade de buscas empíricas a cada proposta recebida, aumentando o tempo de dedicação dos analistas à efetiva avaliação dos projetos.

A segurança das avaliações e a redução da subjetividade também foram avanços alcançados com a centralização das informações e com as palestras técnicas. A centralização e unificação da base de dados possibilitou o acesso de todos os analistas a mesma fonte de consulta e a um número maior de informações, disponível graças à cooperação mútua de todos os membros da equipe, responsáveis por alimentar os repositórios. As palestras técnicas tiveram um importante papel complementar às informações disponibilizadas, pois, quanto mais complexo o equipamento, maiores são as especificidades em características técnicas e tecnologias embarcadas, exigindo mais conhecimento especializado por parte dos analistas. Assim, o programa de palestras técnicas do PROCOT funcionou como um programa de capacitação e atualização contínua em tecnologias em saúde aos analistas técnicos do Ministério da Saúde e de outros órgãos do governo, nos quais os conhecimentos adquiridos se refletiram também na maior rapidez e qualidade das análises, proporcionando respostas mais céleres para a aquisição de equipamentos à saúde pública de todo o país.

A divulgação das empresas colaboradoras no sistema SIGEM com *links* de acesso às suas respectivas páginas eletrônicas disponibilizou ao público em geral informações sobre os equipamentos financiáveis para o SUS e suas opções no mercado, auxiliando técnicos e gestores de todo o país na elaboração de projetos de investimentos em infraestrutura tecnológica para a saúde. Segundo dados disponibilizados pelo FNS, o PROCOT contava até julho de 2017 com 195 empresas ativas como colaboradoras (Brasil, 2017d). Isso significa que todas essas empresas vêm contribuindo com o programa, fornecendo antecipadamente informações técnicas e econômicas sobre sua linha de produtos.

Outros processos de trabalho referentes aos projetos de investimentos também foram fortalecidos, como as análises de reformulações e remanejamentos de recursos de projetos em execução, análises de prestação de contas e respostas às demandas de órgãos de controle como o Tribunal de Contas da União (TCU) e a Controladoria Geral da União (CGU), que, em determinadas situações, solicitam pronunciamentos quanto aos preços praticados por instituições que receberam recursos públicos. Ao estabelecer um banco de dados com o histórico de informações técnicas e econômicas armazenadas e separadas por ano e por tipo de tecnologia, foi possível realizar pesquisas retrospectivas de preços de referência, fundamentando de forma mais conclusiva vários processos de prestação de contas e demandas destes e de outros órgãos públicos.

Conclusão

Pode-se afirmar que, após quase dez anos de funcionamento, o PROCOT foi e continua sendo uma iniciativa exitosa que

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos assistenciais/Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília: Ministério da Saúde, 2013. 96 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Fundo Nacional de Saúde. O PROCOT, 2017a. Disponível em: <<http://portalfns.saude.gov.br/apresentacao>>. Acessado em: 18/07/2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Fundo Nacional de Saúde. Cenário das Atualizações do Programa de Cooperação Técnica: 2017, 2017b. Disponível em: <<http://portalfns.saude.gov.br/in>>. Acessado em: 18/07/2017.
- Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Secretaria de Orçamento Federal. Lei Orçamentária Anual, Volume II, 2016. Disponível em: <<http://www.orcamentofederal.gov.br/clientes/portalsof/portalsof/orcamentos-anuais/orcamento-2016/loa/loa-2016-volume-ii.pdf>> Acessado em: 23/07/2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Cartilha de apresentação de propostas ao Ministério da Saúde: 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva. Brasília: Ministério da Saúde, 2017c. 202 p. ISBN 978-85-334-2478-4. Disponível em: <<http://www.fns2.saude.gov.br/documentos/cartilha.pdf>> Acessado em: 18/07/2017.
- Contó M, Petramale CA. RENEM – Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes Financiáveis para o SUS. Revista Eletrônica Gestão & Saúde. 2015;6(Supl. 4):3213-24. Acessado em: 18/07/2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Fundo Nacional de Saúde. Empresas Colaboradoras do PROCOT: 2017, 2017d. Disponível em: <http://portalfns.saude.gov.br/images/banners/Procot/FORNECEDOR_ITENS_JULHO_v_final.pdf>. Acessado em: 06/08/2017.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Fundo Nacional de Saúde. Empresas Colaboradoras do PROCOT: 2017, 2017e. Disponível em: <<http://portalfns.saude.gov.br/mapa>>. Acessado em: 06/08/2017.

Gastos com saúde e ciclo econômico no Brasil: uma análise do período 1980-2015¹

Healthcare expenditures and economic cycle in Brazil: a period analysis between 1980 and 2015

Andre Medici¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.103-107

Utopia e realidade dos gastos federais em saúde

Existe alguma correlação entre gasto público em saúde e ciclo econômico? Ou em outras palavras, poderia uma recessão influenciar a magnitude do gasto público em saúde? A resposta intuitiva seria que sim. Isso porque a recessão tem impacto negativo nas principais fontes de recursos que sustentam os gastos em saúde: impostos e contribuições sociais.

Mas como o orçamento público é elaborado em função de prioridades que são definidas pelo Governo, a alocação orçamentária dos recursos públicos é uma questão de prioridades. Portanto, se o poder executivo, mesmo numa conjuntura de queda de arrecadação, resolve dar prioridade ao aumento dos gastos com saúde, e essa prioridade é corroborada pelo Congresso que vota a Lei de Orçamento, os gastos em saúde podem aumentar até mesmo em períodos recessivos.

Economistas em geral gostam de ver lindos coeficientes de regressão (R²), próximos de 1 (um), para comprovar uma correlação positiva perfeita entre duas variáveis que corroboram com suas hipóteses. Mas a economia é uma ciência social e, portanto, em última instância, o comportamento das variáveis econômicas é resultante do comportamento dos atores que tomam decisões sobre essas variáveis, mandando muitas vezes a correlação perfeita para o quinto dos infernos. Assim, se queremos esperar um R² próximo a 1 (um) entre gastos públicos em saúde e crescimento econômico, não o vamos encontrar. Para o bem ou para o mal.

Para provar o que estou dizendo, pavimentei minha tela de computador com planilhas eletrônicas e as enchi com dados para ver o que aconteceu com os gastos federais em saúde e o crescimento do produto interno bruto (PIB) brasileiro entre 1980 e 2015. O resultado está representado nos gráficos a seguir.

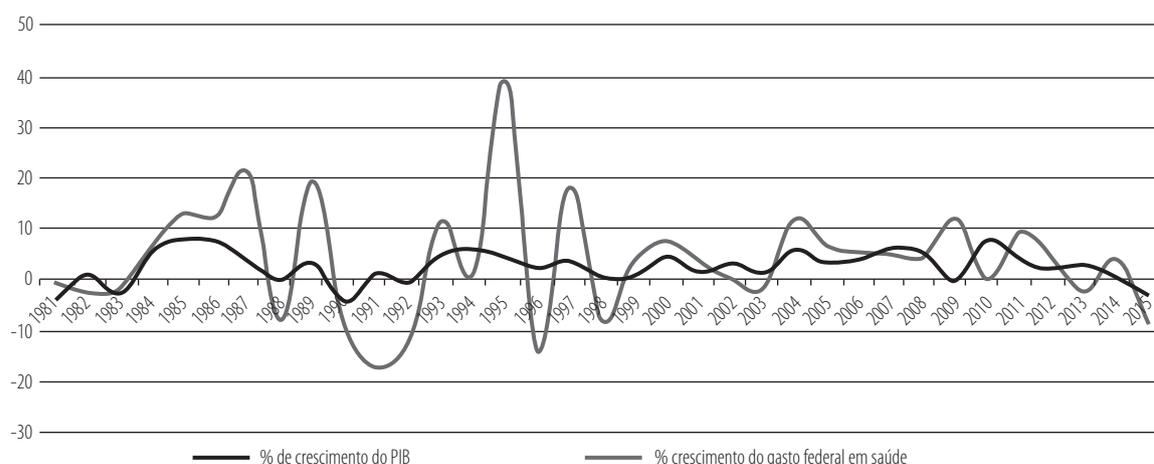


Gráfico 1. Taxas de crescimento do PIB e do gasto federal em saúde no Brasil: 1980-2015.

Recebido em: 26/07/2017. Aprovado para publicação em: 29/08/2017

1. Senior Health Economist - World Bank.

Financiamento: Este estudo não obteve suporte financeiro de nenhuma instituição pública ou privada.

Conflito de interesse: O autor não tem conflitos de interesse a declarar.

Autor correspondente: Andre Medici. 1818 H Street, NW, Washington DC USA. E-mail: monitordesaude2@gmail.com

O Gráfico 1 mostra os períodos de crescimento e redução do PIB e do gasto federal em saúde no Brasil entre 1981 e 2015¹. Observa-se, como é natural, que as variações nos gastos com saúde são mais bruscas do que as variações no crescimento do PIB, tanto nas fases de crescimento quanto nos períodos de crise.

Por exemplo, na crise 1981-1983, a redução dos gastos federais em saúde foi maior do que a do PIB, mas, na recuperação 1984-1987, o crescimento dos gastos federais com saúde havia sido muito maior do que o do PIB.

Na história desses trinta e cinco anos, o pior período para o crescimento do gasto com saúde se passou durante o Governo Collor, quando ocorreu uma queda prolongada do gasto em saúde de mais de 10% ao ano, no período 1990-1992. Em compensação, a recuperação mais intensa ocorreu no período Fernando Henrique Cardoso, especificamente em 1995, quando o gasto federal em saúde cresceu mais de 40%.

Outro ponto a destacar é que a bonança econômica a partir de 2004 levou o gasto federal em saúde a crescer a taxas, em média, superiores às do PIB até 2009, quando a partir de então já começa a enfrentar cortes em 2013, que se aprofundam a partir de 2015, quando é esperada uma retração de no mínimo 9% no gasto federal em saúde e um decréscimo do PIB de 3%.

Assim, usando os dados do Gráfico 1, podemos construir o Gráfico 2, que apresenta o coeficiente e a reta de regressão linear entre as variáveis taxa de crescimento do PIB e taxa de crescimento dos gastos federais em saúde para cada um dos anos entre 1980 e 2015.

Como se verifica, esse coeficiente é inferior a 0,25, indicando que praticamente não há correlação entre o crescimento dos gastos federais com saúde e o crescimento do

PIB. Portanto, outros fatores mais relevantes do que a magnitude do crescimento econômico influenciaram as decisões do governo federal de quanto gastar em saúde e certamente esses fatores estão associados aos compromissos implícitos em mover adiante a agenda de cobertura universal de saúde implantada na Constituição de 1988.

Discussões sobre como atrelar o crescimento dos gastos federais em saúde

Ao longo do processo de implementação da Emenda Constitucional 29 (EC-29) muitos tentaram buscar uma âncora para orientar como deveriam crescer os gastos federais com saúde, no sentido de alcançar a almejada meta da cobertura universal. A mais popular entre todas as propostas foi a de atrelar o crescimento dos gastos federais com saúde ao crescimento do PIB. Mas, observando os dados de crescimento dos gastos federais em saúde numa perspectiva histórica, essa âncora parece tímida diante dos resultados já alcançados nestes últimos 35 anos.

Por exemplo, entre 1980 e 2015 (incluindo as projeções negativas para este último ano), o gasto federal em saúde cresceu a uma média geométrica anual de 3,7%, enquanto o PIB cresceu a uma média anual de 3,4%, de acordo com os dados do Banco Central. Neste sentido, ao longo desse período, não haveria nenhuma vantagem em atrelar o crescimento dos gastos federais em saúde ao crescimento do PIB. Se o país tivesse optado, desde 1980, por esse critério, o gasto federal com saúde seria 2,3 vezes maior em 2015, em termos reais, do que era em 1980. Mas na verdade, sem atrelar o crescimento desse gasto ao do PIB, o gasto federal com saúde cresceu 2,5 vezes. Comparemos o crescimento dessas duas variáveis por períodos de Governo (Tabela 1).

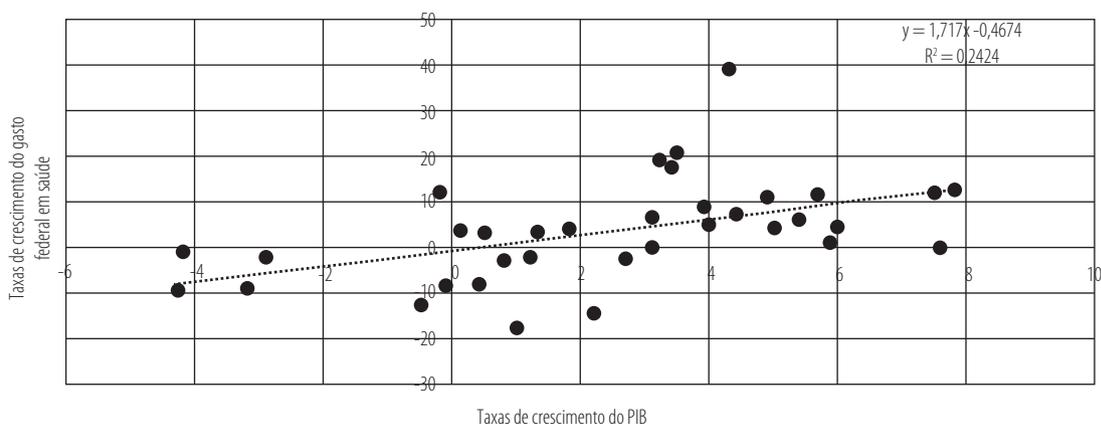


Gráfico 2. Correlações entre taxas de crescimento do PIB e taxas de crescimento dos gastos em saúde entre 1980 e 2015 por anos individuais de referência no período.

Tabela 1. Comparação entre o crescimento dos gastos federais em saúde com o crescimento do PIB em diferentes governos: Brasil 1980-2015

| Período | Governo | Taxa geom. anual de crescimento do gasto federal em saúde (%) | Taxa geom. anual de crescimento do PIB (%) | Vantagem em atrelar o crescimento do gasto federal em saúde ao crescimento do PIB |
|-----------------|-------------------|---|--|---|
| 1980-1984 | João Figueiredo | -4,7 | -0,3 | Vantagem |
| 1985-1989 | Jose Sarney | 16,1 | 4,4 | Desvantagem |
| 1990-1992 | Fernando Collor | -14,3 | -1,3 | Vantagem |
| 1993-1994 | Itamar Franco | 1,2 | 5,4 | Vantagem |
| 1995-1998 | F. H. Cardoso – 1 | 5,9 | 3 | Desvantagem |
| 1999-2002 | F. H. Cardoso – 2 | 3,5 | 2,3 | Desvantagem |
| 2003-2006 | Lula da Silva – 1 | 5,3 | 3,5 | Desvantagem |
| 2007-2010 | Lula da Silva – 2 | 5,2 | 4,5 | Desvantagem |
| 2011-2014 | Dilma Roussef – 1 | 3,6 | 2,1 | Desvantagem |
| 2015 | Dilma Roussef – 2 | -8,8 | -3,1 | Vantagem |
| Média 1980-2015 | | 3,7 | 3,4 | Desvantagem |

Os dados mostram que, desde 1980, somente no governo de quatro presidentes haveria vantagens em atrelar o crescimento dos gastos federais em saúde ao crescimento do PIB. Esses governos foram João Figueiredo, Fernando Collor de Mello, Itamar Franco e Dilma Roussef-2. Nos demais (e também na média do período 1980-2015) não valeria a pena utilizar esse critério para manter o crescimento dos gastos federais de saúde.

Portanto, entre o primeiro governo FHC e o primeiro Governo Dilma Roussef, os dados revelam aumentos nos gastos federais em saúde acima do crescimento do PIB, mas esse esforço poderá se perder com a profunda recessão que se inicia em 2014, podendo se arrastar por inércia até o fim do presente governo, caso não sejam tomadas medidas para a retomada do crescimento, para ordenar as finanças públicas e para priorizar os gastos públicos nas áreas fundamentais para o país.

Por outro lado, desde o início do Governo Fernando Henrique Cardoso até o final do primeiro Governo Dilma, a carga tributária no Brasil tem tido aumentos constantes, criando espaço para que sejam tomadas decisões políticas relacionadas ao aumento dos gastos.

Durante os dois Governos FHC, o aumento do patamar da carga tributária era importante como forma de reduzir o déficit primário, acertar as contas públicas, ajustá-las ao período pós-hiperinflação e impor um novo padrão sustentável para o financiamento das políticas sociais, entre elas educação e saúde, bem como conter e suportar a avalanche dos gastos previdenciários. Já nos governos Lula e Dilma-1, o aumento da carga tributária foi importante para o financiamento de programas sociais de outra natureza (aumento das rendas não associadas ao trabalho, como os benefícios assistenciais da previdência e o bolsa-família, por exemplo), mas também

o financiamento de investimentos “visíveis” no setor saúde, como as Unidades de Pronto Atendimento (UPAs) e pequenos hospitais públicos municipais.

Um documento recente divulgado pela Assessoria Econômica do Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão (MPOG)² mostra que a carga tributária federal se elevou de 17% a 22% do PIB entre 1996 e 2002, consolidando-se neste patamar com pequenas oscilações, ao redor de 23% nos anos que se seguem entre 2005 e 2014. Esse documento explica ainda que esse pequeno pulo para 23% se deve ao aumento das contribuições do Fundo de Garantia do Tempo de Serviço (FGTS) e do sistema S, dado que várias políticas, como o fim da Contribuição Provisória sobre Movimentação Financeira (CPMF), a retração econômica recente e as exonerações fiscais, seriam responsáveis por uma redução da carga tributária federal em até 1%.

De todos os modos, se pode dizer que, se refazemos o Gráfico 2, substituindo os dados agregados por ano por dados agregados por período de Governo, chegamos a uma correlação mais consistente entre o crescimento do PIB e o crescimento do Gasto Federal em Saúde (Gráfico 3).

Pode-se verificar, pelo Gráfico 3, um R² de 0,66, o qual mostra que existe sim alguma correlação positiva entre o crescimento dos gastos federais de saúde e o crescimento do PIB, mas também que os governos em épocas de expansão econômica fazem maiores esforços para gastar mais com saúde, seja de forma atrelada ou não atrelada ao PIB. Assim, o gráfico revela que, em três contextos recessivos (governos Figueiredo, Collor e Dilma-2), reduções no crescimento do PIB poderiam levar a reduções nos gastos federais de saúde entre 5% e 15%, o que certamente teria impacto na continuidade de programas sociais, ainda que no setor público

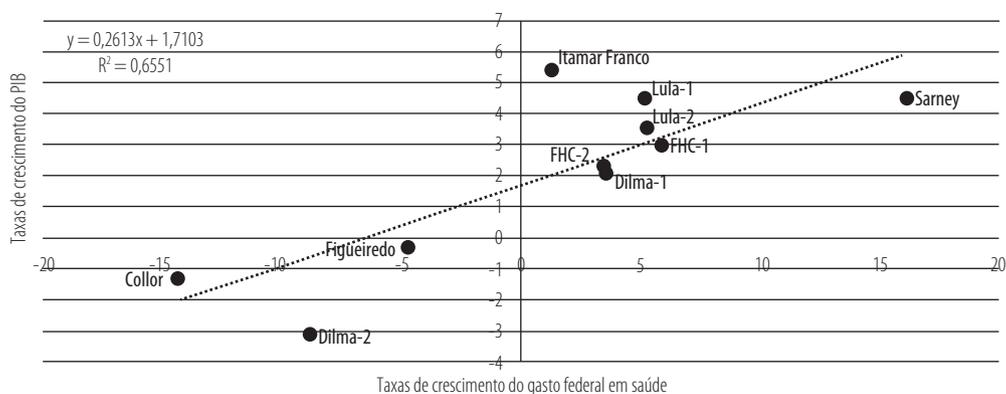


Gráfico 3. Correlações entre taxas de crescimento do PIB e taxas de crescimento dos gastos federais em saúde por períodos de governo entre 1980-2015.

de saúde brasileiro sempre existe um imenso espaço para aumentar a eficiência e a produtividade para aqueles que se empenham em ser bons gestores.

Comentários finais

A melhor forma de garantir o financiamento adequado para os gastos em saúde com base em recursos públicos orçamentários é atrelá-los não a qualquer tipo de imposto ou indicador vinculante, mas sim à consciência, tanto do Poder Executivo como do Poder Legislativo, já que esses gastos são prioritários para garantir direitos constitucionais assegurados, com ênfase nas populações mais carentes: aquelas que têm menos cobertura e equidade para o acesso e financiamento dos serviços.

Entre 1980 e 2015 os gastos federais em saúde nunca foram inferiores a 1,1% nem superiores a 1,7% do PIB. Como demonstra o Gráfico 4, os piores momentos ocorreram nos Governos Figueiredo, Collor e Itamar, quando alcançaram 1,2% do PIB e os melhores no Governo Sarney e nos Governos Lula e Dilma, quando chegaram a valores superiores a 1,6%.

Paradoxalmente, o período que sucede à promulgação da constituição de 1988 foi o pior momento para o financiamento da Saúde no Brasil. Naquela época, o gasto público caiu de 1,7% em 1989 para quase 1,1% em 1992. Esse baixo patamar de gastos só se recupera no primeiro ano do Governo FHC-1, que também teve problemas em estabilizá-lo nos anos subsequentes, com as crises e os ajustes necessários para estabilizar a moeda. A partir de 2008 se estabelece um processo que, mesmo sem a CPMF, tem permitido ao gasto de saúde flutuar entre 1,5% e 1,7% do PIB. Mas será isso possível nos anos vindouros?

Deve-se considerar também que a Constituição de 1988 e a legislação posterior levaram Estados e Municípios a gastar mais e a assumir mais responsabilidades em saúde, o que, para o bem, é a base de nosso sistema de saúde descentralizado. Em 2013, os recursos à disposição dos Estados e Municípios representavam 57% dos fundos públicos que financiam o setor saúde, de acordo com os dados do Sistema de Informações sobre Orçamento Público em Saúde (SIOPS). É verdade que esse processo aumenta muitas vezes a heterogeneidade interna do acesso e qualidade à saúde no nível

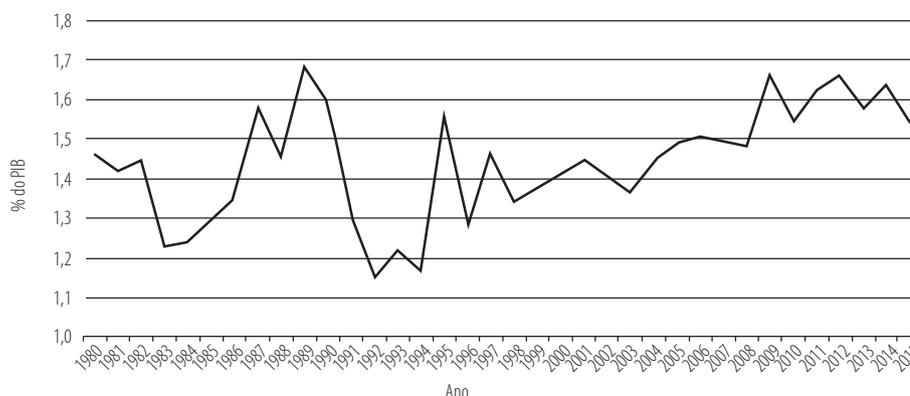


Gráfico 4. Gasto Público Federal com saúde no Brasil como porcentagem do PIB: 1980-2015.

regional e local, mas cria, por outro lado, muitos exemplos e casos de sistemas municipais e estaduais bem administrados, que geram inovações que podem ser vantajosas para outros sistemas de saúde regionais e locais.

Acredito fortemente que o bastão da inovação do sistema de saúde brasileiro está atualmente nas esferas locais, e o Ministério da Saúde, com raras e honrosas exceções, se encontra na retaguarda desse processo. Isso é ainda pior pela falta de prioridades na utilização dos fundos que ainda dispõe o Ministério da Saúde para orientar o sistema a ser mais eficiente e inclusivo.

A forma pela qual se organiza a discussão sobre o financiamento da saúde no Brasil, no nível federal, não leva em consideração várias questões:

- a) que o Ministério da Saúde não tem sido capaz de executar a totalidade dos recursos que lhe são assignados;
- b) que o Ministério da Saúde não tem capacidade para orientar os gastos federais para as áreas mais prioritárias, de acordo com os dados de cobertura geográfica e socioeconômica e com o perfil de necessidades (carga de doença) de saúde do país;
- c) que o Ministério da Saúde utiliza parte de seu orçamento como moeda de troca de favores políticos regionais, o que reduz sua capacidade de ser resolutivo na distribuição e alocação de seu orçamento no nível dos Estados e Municípios e de fazer uma boa e justa composição no uso dos recursos próprios dessas esferas com os seus, que permita uma verdadeira distribuição equitativa dos recursos;
- d) que o Ministério da Saúde não tem capacidade de fazer discussões técnicas com o Congresso para que as emendas parlamentares de saúde sejam um instrumento sério de atendimento a prioridades do setor;
- e) que o Ministério da Saúde não tem estabelecido mecanismos de assistência técnica adequados e coerentes que possam capacitar gestores locais e aumentar as competências para uma gestão eficiente dos recursos. A proposta, ainda que equivocada, mas bem-intencionada, de criar o Índice de Desempenho do Sistema Único de Saúde (IDSUS) e adotá-lo como critério para fazer um ranking de bons governos em saúde e discutir prioridades de gestão, por meio de indicadores, morreu na praia;

- f) que o Ministério da Saúde não tem chegado a um bom termo de entendimento e negociação com outros setores – a saúde suplementar, os prestadores privados e filantrópicos e os hospitais universitários – para integrar as redes de prestadores público e privadas e colocá-las a serviço da população mais necessitada, com mecanismos de financiamento que sejam adequados e coordenados por intermédio de redes de gestão, enfatizando mais seu papel regulador, gestor, fiscalizador e monitorador de resultados do que seu papel prestador, que o transforma – a ele e ao setor público – em cúmplice de sua própria ineficiência.

Por esses motivos, não se poderá simplesmente aumentar os recursos à disposição do Ministério da Saúde. Antes, durante e depois, o Ministério tem que liderar, consolidar e acompanhar um plano claro e visível para resolver os problemas levantados anteriormente, com uma discussão aberta e uma ampla pactuação social com todos os setores que produzem, consomem, financiam e trabalham pela saúde dos brasileiros.

Os atuais mecanismos de participação social que embasaram as discussões iniciais do SUS foram lindos, mas estão claramente ultrapassados. É necessário incorporar outros atores, ajudando aqueles mais deficientes a identificar seus próprios desafios e manifestar sua voz.

Momentos de crise e de ajuste são bons momentos para repensar instituições. O Ministério da Saúde é certamente uma das instituições que deveria estar no rol das que têm que ser repensadas, racionalizadas e modernizadas.

Notas

- ¹ As fontes de dados deste artigo foram, para o crescimento do PIB – dados do Banco Central –, séries históricas. Para gastos federais com saúde se utilizam fontes diversas que foram harmonizadas para uma base de dados em reais constantes de dezembro de 2014. As principais instituições que produziram esses dados foram Instituto de Economia do Setor Público (IESP), Fundação do Desenvolvimento Administrativo (FUNDAP) (1980-1992), MPOG, Execução Orçamentária, Diversos Anos e SIOPS – Ministério da Saúde, para dados relacionados a Estados e Municípios. Critério utilizado ASPs – Ações e Serviços Públicos de Saúde.
- ² BRASIL, Ministério de Planejamento, Orçamento e Gestão, Evolução Recente da Carga Tributária Federal, Ed. MPOG, Brasília, 11 de Novembro de 2015.

O valor dos novos medicamentos: preços baseados em valor

The value of new medicines value based prices

Stephen Doral Stefani¹, Matheus dos Santos Ferla², Juliana Luz Scheffer³

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.108-110

O preço dos medicamentos tornou-se um dos temas mais discutidos nos últimos tempos. Do ponto de vista da indústria farmacêutica, a determinação do preço para cada novo produto é mais crucial do que nunca, porém no preço final também é importante a opinião dos prescritores, pagadores e pacientes.

Os preços dos produtos farmacêuticos são constantemente criticados no mundo. Embora a percepção pública da indústria farmacêutica possa ser de que os preços por ela praticados são muito superiores ao que é razoável, ou justo, certos aspectos fundamentais do desenvolvimento de medicamentos e os mercados nos quais as drogas são vendidas são importantes para a base dos preços cobrados. Primeiro, o desenvolvimento de medicamentos é considerado arriscado, com custos elevados que devem ser incorporados anos antes de qualquer retorno. Em segundo lugar, embora esteja protegida por patentes, a maioria dos produtos de marca está em forte concorrência por participação de mercado com outros produtos que oferecem benefícios semelhantes, como é o caso em outras indústrias. Em terceiro lugar, para os produtos inovadores que não têm concorrência óbvia, o preço cobrado deve ser geralmente suportado pela sua economia, bem como pelo seu valor clínico, ou o produto não será comprado.

O foco atual nos preços das drogas está relacionado com as pressões de financiamento e a “capacidade de pagamento”. Com a população e o desenvolvimento contínuo de novas tecnologias médicas – que apenas aumentam o número de pessoas que vivem com maior qualidade de vida e por mais tempo – uma questão fundamental para as sociedades se torna: “Quanto da nossa renda nacional estamos preparados para gastar em melhorar a longevidade e a qualidade de nossas vidas?”

A importância do preço de lançamento é ressaltada pelo fato de que os controles de preços em grande parte do mundo impedem qualquer aumento subsequente no preço após o lançamento.

O processo de determinação do preço de um novo produto começa no início do desenvolvimento, vários anos antes do lançamento. A empresa farmacêutica deve estimar o valor do produto para seus clientes, bem como a vontade e a capacidade dos diferentes consumidores de pagar por isso. A empresa também deve determinar um limite de preço acima do qual o retorno sobre o investimento (ROI) em pesquisa e desenvolvimento será suficiente para satisfazer seus investidores.

Os princípios básicos referentes ao preço de um produto farmacêutico são semelhantes aos da maioria dos outros produtos ou serviços. Essencialmente, os limites de uma faixa de preços viáveis são determinados pela avaliação do produto de duas perspectivas diferentes: a perspectiva do mercado e a perspectiva da empresa. A perspectiva do mercado consiste principalmente em uma avaliação do valor do produto para seus clientes no contexto do ambiente competitivo. Essa perspectiva de mercado ou “baseada em valor” sobre o preço é o foco principal do desenvolvimento da estratégia de preços e tende a estabelecer o limite superior em uma faixa de preço viável. Uma avaliação interna da empresa de custos e requisitos de ROI deve acompanhar a configuração da perspectiva do mercado.

Perspectiva de mercado e preços baseados em valor

O preço baseado no valor é um quadro conceitual amplamente aplicável para avaliar o valor de um produto (ou serviço) para um cliente no contexto de ofertas alternativas e esta-

Recebido em: 02/08/2017. Aprovado para publicação em: 28/08/2017

1. Oncologista do Hospital do Câncer Mãe de Deus, preceptor da Residência Médica e professor da Fundação Universidade Unimed.

2. Médico oncologista do Hospital do Câncer Mãe de Deus, coordenador do Núcleo de Tratamento da Dor e Cuidados Integrals.

3. Fellow no Royal Marsden Hospital, médica oncologista do Hospital do Câncer Mãe de Deus e Oncologia Centenário.

Autor correspondente: Stephen Doral Stefani. Av. Cavalhada, 2475, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP: 91740-000. E-mail: stephens@terra.com.br

belecendo um preço relativo a esse valor. Ele está subjacente à teoria de preços mais moderna e é explicado pela seguinte fórmula simples: $V = R \pm D$. Aqui, o valor percebido (V) de um produto para um cliente específico é igual ao preço de referência (R) – que é o preço da melhor alternativa ou produto de referência – mais o valor líquido da diferenciação percebida (D), que pode incluir uma mistura de características tanto positivas quanto negativas oferecidas pelo novo produto. O recurso dessa estrutura simples é que ele se encaixa intuitivamente com a forma como nós, como consumidores e “compradores”, avaliamos os preços como parte das decisões de compra, conscientes ou subconscientemente. “O produto ou serviço X vale o dinheiro extra?” É uma questão comum e recorrente que é feita durante as decisões de compra ao longo da vida diária.

A questão da definição do produto durante o desenvolvimento farmacêutico não é simples. O desenvolvimento geralmente começa com uma molécula que pode ter potenciais usos em várias indicações, muitas vezes, muito diferentes. Com cada indicação, o local pretendido no regime de tratamento (por exemplo, linha de terapia, segmentos, modo de administração) delinea ainda o que o produto será, com implicações resultantes para identificar os clientes e concorrentes e, portanto, o valor diferencial e a oportunidade de preços.

O produto de referência e, portanto, o preço de referência para um novo produto depende principalmente da indicação pretendida e do lugar no regime de tratamento. O produto de referência geralmente é o padrão atual de cuidados, mas os desafios (ou oportunidades) surgem em várias situações. Primeiro, se não há terapia de drogas contemporânea para a condição. Em segundo lugar, se não houve inovação farmacêutica na área da doença por algum tempo e o padrão atual de cuidados é antigo, genérico ou barato; isso aumenta o peso sobre o fabricante para demonstrar de forma robusta e comunicar um valor diferencial positivo substancial para

garantir o estabelecimento de preços com um produto inovador. Em terceiro lugar, se o padrão de atendimento for diferente de acordo com o país ou região em questão; isso pode levar a difíceis decisões de troca ao elaborar uma estratégia global. Em quarto lugar, se o futuro padrão de cuidados, que provavelmente se tornará o produto de referência, ainda está em desenvolvimento por outra empresa e o preço ainda não é conhecido.

Na maioria das situações de compra do setor ou do consumidor, a mesma pessoa ou entidade inicia a compra de um produto, o usa e o paga. O público-alvo do fabricante, com o objetivo de avaliar um produto, é, portanto, claro. Com medicamentos, no entanto, esses três papéis são normalmente segregados e são preenchidos pelo prescritor, o paciente e o pagador, respectivamente. Até certo ponto, cada uma dessas três partes tem influência sobre a decisão de compra de um produto específico, em que o preço provavelmente terá um papel. A forma da decisão de compra e os critérios de amostra que são usados para tomar essa decisão diferem para cada parte, conforme ilustrado no Quadro 1.

Um dado interessante foi demonstrado no estudo realizado por nosso grupo (Gregson *et al.*, 2005), que revelou que 31% dos pacientes disseram que gastaram mais do que o esperado com seu tratamento e que o custo era uma preocupação. Ao analisar as expectativas do paciente e os objetivos reais de tratamento, percebeu-se que o custo real mediano declarado (portanto, a percepção do paciente) foi de R\$ 3.000, enquanto o real custo da medição foi de R\$ 7.055, ou seja, 40% do custo real. Por fim, 78% dos pacientes estimaram que os custos eram menores do que efetivamente eram. Existe, portanto, uma grande lacuna entre as percepções do paciente e o custo deste, e a maioria dos pacientes tende a subestimá-lo. Isso pode ser em parte porque a maior parte dos profissionais de saúde privados brasileiros não trabalha com a coparticipação e, portanto, todos os custos são cobertos.

Quadro 1. Diferentes perspectivas na tomada de decisão de incorporação de produto médico

| Perspectiva | Questão básica | Crítérios avaliados |
|-------------|---|---|
| Pagador | Devo acrescentar esse produto ao meu formulário/diretrizes/rol? | Prioridade da doença/necessidade não atendida Inovação clínica Impacto da despesa Qualidade de evidência científica Avaliação farmacoeconômica Motivação política ou estratégica Nível de demanda do médico Nível de demanda do paciente |
| Prescritos | Devo prescrever esse produto? | Melhora clínica esperada Impacto financeiro para o paciente Impacto financeiro pessoal |
| Paciente | Devo aceitar essa prescrição? | Recomendação do prescritor Pagamento acessível Impacto na qualidade de vida |

Preço de lançamento

Tanto nos mercados de "preço livre" quanto nos controlados pelos preços, as ações ou reações prováveis dos concorrentes podem ser uma consideração importante. Como muitos fabricantes perseguem alvos de doenças comuns e, muitas vezes, desenvolvem produtos na mesma classe, as corridas para chegar ao mercado são frequentes. Dada a interdependência entre os preços entre os países, a finalização dos preços individuais dos países sem considerar o efeito global é imprudente. Para garantir que os preços em certos países não resultem, de forma inadvertida, em efeitos negativos em outros lugares do mundo, muitos fabricantes globais realizam exercícios de otimização de preços globais, que levam em consideração os melhores preços dos países, os mecanismos de referência de preços e os prováveis padrões de comércio paralelo.

Futuras tendências e implicações

A mudança em direção à eficiência e ao valor para o dinheiro representa um desafio e uma oportunidade para os fabricantes de medicamentos. O desafio consiste em demonstrar o verdadeiro valor terapêutico adicionado, que acrescenta custos ao desenvolvimento e eleva a barra em termos de quais produtos obtêm sucesso no reembolso e, portanto, quais produtos devem ser inseridos em desenvolvimento. A oportunidade vem no sentido de que esse foco na eficiência geral dos cuidados de saúde faz com que se afaste da visão "silo" dos orçamentos de saúde para uma perspectiva mais integrada. Atualmente, a gestão dos orçamentos de medicamentos continua em grande medida isolada de outros custos de cuidados de saúde. Por isso, a capacidade de demonstrar benefícios econômicos para a saúde e economia de custos não foi automaticamente aceita pelos pagadores como justificativa de um preço premium para novos medicamentos de marca. A perspectiva cada vez mais holística da gestão de cuidados de saúde proporciona um ambiente mais receptivo para as empresas farmacêuticas, que são bem-sucedidas

em demonstrar verdadeiramente os benefícios econômicos para a saúde de seus produtos. O conceito pode ser particularmente útil quando se constrói o modelo de valor. Por exemplo, enquanto um médico prescritor pode estar particularmente interessado nos resultados de um estudo clínico, o pagador tem interesse maior na qualidade metodológica do mesmo estudo.

Na frente científica, o surgimento da fármaco-genética e o potencial da medicina personalizada podem ter uma profunda influência no modelo estabelecido para o desenvolvimento e a comercialização de medicamentos, incluindo preços. Em um novo modelo em que um pequeno número de drogas "*blockbuster*" são substituídas por uma grande quantidade de medicamentos personalizados, a importância relativa do preço na manutenção da lucratividade será ainda maior do que é agora. O desafio será demonstrar e quantificar o valor dessas novas soluções inovadoras na provável ausência de referências de preços.

Embora o futuro seja intrinsecamente incerto, a inevitável evolução demográfica em relação a uma população mais velha, combinada com uma taxa de progresso tecnológico sem precedentes, proporciona pouca probabilidade de que a pressão sobre os preços dos remédios se alivie no curto prazo. O aumento do foco e do investimento para demonstrar de forma conclusiva essa relação custo-eficácia, e comunicá-la amplamente, não só apoiará preços apropriados e continuidade da lucratividade dos fabricantes de medicamentos, mas também servirá como uma plataforma educacional para ajudar a melhorar a percepção da indústria.

Referências bibliográficas

- Gregson N, Sparrowhawk K, Mausekopf J, Paul J. Pricing medicines: theory and practice, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(2):121-30.
- Lorandi V, Debiasi M, Stefani SD, Ribeiro L, Da Costa M, Trevisan B; Hospital do Câncer Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil; Latin American Cooperative Oncology Group (Lacog), Porto Alegre, Brazil; Hospital do Cancer Hmd, Porto Alegre, Brazil. *J Clin Oncol.* 2017;35(Suppl; Abstr E18343).

A indústria de inovação em saúde e a mídia: preconceitos e desafios

The innovative industry in health and the media: prejudgements and challenges

Octávio Nunes¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.111-114

Quando centenas de ativistas protetores dos animais, dentre eles algumas celebridades da TV, invadiram o laboratório do Instituto Royal no interior de São Paulo em outubro de 2013, eles estavam movidos por uma causa que lhes parecia justa e, ao mesmo tempo, convictos de que uma ação radical seria a única forma de mobilizar, ter apoio da mídia e sensibilizar a sociedade brasileira.

A atitude teria sido planejada antecipadamente, até mesmo na forma. À força, interromperam as atividades de técnicos e cientistas, retiraram das dependências dos laboratórios camundongos e coelhos, mas a principal motivação foi a busca por cães da raça *beagle*, sujeitos de pesquisa no laboratório que estariam, segundo presumiram os invasores, sendo maltratados em experimentos científicos.

À época, o Instituto Royal alegou seguir os protocolos de ensaios clínicos que estavam sendo desenvolvidos ali devidamente legalizados e, em muitos casos, financiados com dinheiro público por meio de organismos de fomento à pesquisa e à inovação. O uso de animais em estudos clínicos é regulamentado no Brasil, autorizado pelos órgãos sanitário e de ética em pesquisa. Alegações de que “existem testes *in vitro* que poderiam descartar o uso de seres vivos em ensaios” clínicos não levam em conta o fato de que tais testes representam apenas uma pequena parte dos processos investigatórios exigidos pela regulação sanitária mundial. Acima de tudo, são imprescindíveis para o bem das populações humanas, potenciais usuárias que, de outra forma, seriam expostas a riscos desconhecidos e sem controle.

Após a invasão, médicos, veterinários, biólogos, biomédicos e outros profissionais altamente qualificados foram demitidos, as atividades de pesquisa encerradas e, quatro anos depois do episódio, o prédio do Instituto Royal, em São Roque, está abandonado.

Alguns veículos trataram a invasão como sendo um “resgate” dos animais partindo do pressuposto de que antes teria

havido um “sequestro”. O tratamento dado nos textos das matérias publicadas reforçou a ideia de que a ação de invadir um laboratório teria sido providencial e justa, portanto, necessária. Os ativistas alcançaram o que pretendiam: obtiveram claramente o apoio da imprensa, que supervalorizou a ocorrência por meio de uma mensagem subliminar, segundo a qual o grupo estaria agindo em nome do bem comum, da coletividade. Entretanto, o essencial, a suposta conduta dos investigadores científicos de maltratar os animais, até hoje, não foi comprovado.

Inúmeros são os exemplos em que a prática jornalística cede lugar à parcialidade quando o agente da notícia tende, por vezes involuntariamente, a julgar com o objetivo de “promover a justiça social”, ainda que se esforce para ouvir todos os lados envolvidos na questão, uma das cláusulas pétreas dos princípios fundamentais do jornalismo.

Em 2016, o Senado Federal brasileiro aprovou a liberação do uso da fosfoetanolamina sintética para pacientes com câncer, uma substância que teria sido desenvolvida no Instituto de Química da Universidade de São Paulo, em São Carlos, no interior, e que prometia curar o câncer, sem especificar o tipo.

Quando o uso da “pílula do câncer” foi aprovado, não havia estudos científicos que pudessem comprovar sua eficácia e segurança. Mas uma parte importante e influente da mídia reproduziu enfaticamente o discurso dos parlamentares que defendiam a liberação da tal substância. Convencida de que a pílula não seria apenas uma alternativa terapêutica, mas uma oportunidade de o País exercer uma suposta soberania em relação à dependência das pesquisas das indústrias farmacêuticas globais, divulgou que a comprovação viria depois, por meio de estudos a serem desenvolvimentos em laboratórios oficiais. Os estudos começaram a ser feitos, mas a substância não se mostrou eficaz nem segura ainda nas fases iniciais dos testes, como previam cientistas e entidades não governamentais favoráveis a regras mais claras e seguras para pesquisas clínicas no Brasil.

Recebido em: 31/07/2017 Aprovado para publicação em: 21/08/2017

1. Jornalista e Diretor da Interfarma – Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa, São Paulo, SP, Brasil.

Autor correspondente: Octávio Nunes. Rua Verbo Divino, 1488 – 7º Andar - SL 7A, Chácara Santo Antonio, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04719-904. Telefone: +55 (11) 5180-3475
E-mail: octavio.nunes@interfarma.org.br

A supervalorização midiática não impediu que o caso da fosfoetanolamina caísse no esquecimento, mas, à época, a sociedade foi levada a acreditar no improvável: que algum laboratório pudesse produzir, em tempo recorde, pesquisas em fase pré-clínica e em três outras importantes e decisivas fases do processo que, em condições normais, levaria anos para ser concluído. E em meio à comoção, leitores, espectadores e ouvintes deixaram de ser informados pela imprensa de um dado essencial, o de que a responsabilidade de aprovar a liberação do uso de uma substância no Brasil é da Anvisa, a Agência sanitária nacional, e não do Parlamento.

A abordagem na cobertura de eventos como esses remete à consagrada fórmula do jornalismo moderno de ressaltar “empatia e drama”, que é a capacidade que o espectador tem de compreender o sentimento do personagem central da matéria, se identificar e se colocar no lugar dele; no caso anteriormente citado, de pacientes brasileiros com câncer.

Infalível no conceito, pois envolve, toca, sensibiliza e mexe com o estado de espírito do espectador ou leitor, a fórmula falha no pragmatismo, quando sonega uma informação útil, relevante ao consumidor, por erro de apuração da notícia, falta de afinidade com o assunto, desconhecimento, ausência de especialização ou simplesmente por convicções direcionadoras do jornalista, sejam elas políticas, de interesse pessoal ou ideológicas.

Muitos fatores podem explicar a produção de um jornalismo de espetáculo, mas uma causa é perfeitamente aceitável em sua quase plenitude: a concorrência inescapável e, ao mesmo tempo, desleal e predatória das mídias sociais. Isentas de responsabilização e infinitamente mais ágeis, impõem ao jornalismo contemporâneo uma espécie de caminho do vale das sombras. Os meios de comunicação de massa que produzem conteúdo de verdade precisam de agilidade tanto quanto as mídias sociais, mas não podem ser irresponsáveis, imprecisos nem suficientemente imaginativos a ponto de falsear os fatos.

A propósito, está em curso a formação de uma indústria de produção de notícias falsas, as chamadas *fake news*, cujo objetivo é enganar o público e que, na maioria das vezes, está a serviço de algum interesse específico. Há, de outro lado, um consumo desenfreado por esse tipo de produto, especialmente nas plataformas digitais, labirinto indecifrável e sem controle que vem sendo usado, pelo menos no conceito, por figuras do cenário político mundial como uma forma de confrontar a credibilidade de veículos de comunicação influentes e respeitados.

O presidente norte-americano, Donald Trump, frequentemente usa o argumento dos riscos provocados pela chamada *fake news* para tentar desqualificar notícias a respeito da sua administração. O propósito é, claramente, confundir o público e demonstrar que uma coisa é o fato, outra é a versão. Para Trump, a versão é mais importante que o fato, um neologis-

mo que ganhou o singelo nome de pós-verdade. Seu primogênito, que leva o seu nome e é mais conhecido como Don Jr., reforça as teses do pai ao atacar os críticos da imprensa. A rede de TV norte-americana CNN é alvo preferido. “Eles sempre serão número 1 em notícias falsas” – diz Don Jr.

As notícias falsas ganharam destaque na agenda de discussões da reunião da Associação Norte-americana para o Progresso da Ciência, ocorrida no início de 2017, em Boston. A preocupação faz sentido, pois as *fake news* vêm ganhando espaço nos meios de comunicação e muitas vezes não aparecem apenas como notícia falsa, inventada, no formato de *hard news*, mas em forma de estelionato intelectual com gravíssimas consequências para a reputação dos meios de informação e para a sociedade.

Em 1998, a revista *The Lancet* publicou um estudo do médico britânico Andrew Wakefield, segundo o qual oito de doze crianças analisadas em sua pesquisa teriam manifestado sintomas de autismo depois de terem tomado a vacina tríplice viral. Mais tarde, descobriu-se que não se tratava propriamente de um “alerta científico” e sim de interesses de advogados dispostos a processar a indústria farmacêutica. A própria revista retirou o estudo de seu *site* e o médico perdeu o registro profissional, mas, apesar dessas medidas, o movimento antivacinas emergiu nas redes sociais e continua ganhando adeptos na Europa e nos Estados Unidos, regiões responsáveis pelo ressurgimento de surtos de sarampo, e também no Brasil.

No caso do Brasil, situações como essa podem ganhar dimensões extraordinárias se não houver, por parte da imprensa, um equilíbrio na cobertura dos fatos, já que o País registra o maior índice de confiança na mídia no mundo. Pesquisa recente do Instituto Reuters para o Estudo do Jornalismo, da quase milenar Universidade de Oxford, na Inglaterra, revela que 60% dos brasileiros confiam nas notícias veiculadas pelas empresas de comunicação – atrás apenas da Finlândia, com 62%. Significa dizer que qualquer coisa que se publique na imprensa certamente terá repercussão. A confiança também é alta em países como Portugal, Polônia e Holanda. A média dos países pesquisados é de 43%. A pesquisa ouviu 70 mil entrevistados em 36 países.

O jornalista especializado Gary Schwitzer, Professor da Universidade de Minnesota – Escola de Saúde Pública e Escola de Jornalismo – e Publisher da *HealthNewsReview.org* cujo portal tem o sugestivo slogan “*Your health news watchdog*”, algo como “*seu cão de guarda da notícia de saúde*”, afirma que “os jornalistas têm uma responsabilidade especial na cobertura de notícias médicas e de saúde”. “Sabem que leitores e telespectadores podem tomar importantes decisões de cuidados de saúde com base nas informações fornecidas em nossas histórias.”

Schwitzer foi um dos jornalistas de saúde convidados da revista científica *PloS Medicine* para participar de um deba-

te sobre a polêmica envolvendo, em 2004, tabloides norte-americanos que divulgaram notícias sugerindo que os efeitos colaterais de um medicamento antirretroviral administrado durante a gestação teriam zerado na transmissão do HIV de mãe para o filho. Especialistas não acreditaram na história e a polêmica se instalou. A publicação decidiu, então, abrir um debate e pediu que alguns jornalistas reconhecidos na cobertura de saúde e ciência pudessem dar a sua opinião sobre os limites da responsabilidade do jornalista ao divulgar uma notícia e o impacto disso na vida e no cotidiano das pessoas.

Gary Schwitzer sempre foi um defensor da tese de que jornalistas especializados deveriam assinar uma “declaração de princípios” na cobertura setorial de saúde, ciência e inovação e levou a ideia à Associação Norte-americana de Jornalistas Especializados em Saúde. A associação existe para troca de informações e experiência entre os profissionais, mas tem como papel fundamental melhorar a qualidade da cobertura de saúde com base em preceitos éticos.

As afirmações no campo da ciência, até mesmo para os iniciados na avaliação de tecnologias em saúde, estão às vezes sujeitas a diferentes interpretações, mesmo quando nos referimos a uma metodologia, por mais exata e precisa que possa parecer. A compreensão de um fato requer conhecer os métodos do estudo, a doença, o contexto e as estatísticas. Sem esses fundamentos, até mesmo a concepção de Medicina Baseada em Evidências (MBE) poderia ser interpretada de maneira equivocada ou usada intencionalmente para causar algum mal.

A indústria farmacêutica de pesquisa historicamente vem sendo alvo de críticas da imprensa por sua conduta muitas vezes colocada em xeque. São questionamentos frequentes quanto a possíveis ganhos elevados, falta de compromisso com as sociedades locais, altos preços dos produtos, defesa intransigente do direito de propriedade e forte poder de concentração de mercado.

De fato, a partir da década de 1990, houve uma tendência à concentração de mercado quando começaram movimentos importantes de fusões e aquisições de empresas globais que precisavam fazer expressivos investimentos em pesquisa e desenvolvimento de novas terapias para enfrentar um futuro ainda mais desafiador como viria a ser comprovado nos anos seguintes, especialmente com relação a determinadas patologias e a sistemas de inovação e de regulação sanitária que colocariam especialistas e autoridades mundiais de saúde em alerta. Como desenvolver inovações disruptivas, se as novidades são cada vez mais raras? Como atender às crescentes exigências de testes regulatórios para comprovar eficácia e segurança das novas tecnologias? Como fazer frente ao exponencial crescimento, por exemplo, dos casos de câncer do mundo sem um investimento em pesquisa de desenvolvimento de novos medicamentos para tratamento da doença que acomete milhões de pessoas todos os anos?

A cada ano, 14 milhões de pessoas desenvolvem câncer no mundo. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), até 2030, serão 26 milhões de pacientes afetados com custos anuais em torno de US\$ 1 trilhão “à economia global, em mortes prematuras, invalidez e custos médicos”. No Brasil, o câncer hoje é a segunda causa de morte, superada apenas por doenças cardiovasculares. A expansão dos casos de câncer está relacionada, entre outras razões, ao envelhecimento da população, à mudança do estilo de vida e à poluição.

Nos últimos tempos, o extraordinário avanço das terapias imunológicas no combate a determinados tipos de câncer elevou significativamente o nível de expectativa da medicina na busca pela cura de tumores agressivos a partir de “resultados duradouros em um número significativo de pacientes”. Em razão disso, em 2017, pelo segundo ano consecutivo, o relatório anual da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) elegeu a imunoterapia como o “Avanço do Ano”, reconhecendo que a ciência está no caminho certo e os esforços têm sido recompensados com a introdução de novas tecnologias nos sistemas de saúde permitindo a milhões de pessoas maior acesso a tratamentos inovadores.

Ao desbravar um campo praticamente inexplorado do conhecimento científico e tecnológico, os pesquisadores estabelecem novos e sofisticados padrões de investigação em busca de soluções que, inevitavelmente, conduzem à medicina de precisão, personalizando o tratamento de acordo com as características e condições individuais do paciente e o estágio da doença.

A nova fronteira da inovação representará um aumento nos custos da saúde sem que os orçamentos das fontes pagadoras consigam acompanhar o ritmo desse crescimento. A indústria tem consciência de que terá que promover esforços para evidenciar e melhor atribuir valor ao que desenvolve por meio de processos de avaliação de tecnologias em saúde cujos critérios nem sempre levam em conta as questões sociais. Seja como for, o acesso é mais um desafio posto no centro do debate que mobiliza e preocupa não apenas as autoridades de saúde, mas outros atores importantes como a própria indústria de inovação e, claro, a mídia. Hoje, a imprensa tem desempenhado papel fundamental na cobertura de acontecimentos relevantes do cotidiano das pessoas que clamam por um sistema de saúde acessível e digno, além de denunciar com propriedade as mazelas das redes de atendimento e assistência pelo país. Ao mesmo tempo demonstra uma preocupação com fatos extraordinários como o movimento antivacinas dando alertas para os riscos à saúde, principalmente para as nossas crianças. Alguns veículos, inclusive, conseguem equilibrar o noticiário que prioriza, por exemplo, a defesa do consumidor e informações científicas que sempre surgem como um fio de esperança para pacientes necessitados em meio a tantas aflições.

Esse é o lado positivo do trabalho da imprensa, que deve ser reconhecido. Entretanto, dominar e traduzir com fide-

dade para o público consumidor a vastidão do universo que envolve um sistema de saúde e temas ainda mais específicos como acesso, inovação tecnológica, ciência, conhecimento, economia da saúde, judicialização e a complexidade dos sistemas regulatórios deveria servir como um novo estímulo ao profissional de imprensa. A especialização pode levar o profissional a entender, na essência, a dinâmica do setor de saúde e inovação a partir de uma visão racional e sem preconceitos.

Se atuasse como um investigador científico na apuração das matérias, o jornalista apuraria, estudaria, comprovaria e se aprofundaria nos temas como se a redação fosse um laboratório de pesquisa. Seria como lançar mão de uma das raízes da fórmula consagrada do jornalismo, a empatia, mencionada anteriormente, colocando-se no lugar de quem produz inovação. Sem aplicar ciência na produção de notícia, a tendência é permanecer na superfície da versão oficiosa dos fatos.

Há uma deliberada incompreensão da parte da imprensa com relação a certos segmentos do setor de saúde, reforçada pela percepção de que o interesse econômico estaria sempre à frente da necessidade do consumidor, sem qualquer possibilidade de contribuição, solução ou sugestão de melhoria do sistema de saúde e das condições de vida do paciente. Da mesma forma, a imprensa é vista por determinados segmentos privados da saúde como pouco especializada e, por vezes, enviesada, dando preferência às informações negativas, motivada por razões também econômicas: vender notícia impactante. Os pontos positivos de ambos – mídia e organizações privadas de saúde – permanecem ocultos pela distância entre os dois e pela falta de diálogo baseado em ética e transparência.

No filme *Mil Vezes Boa Noite*, a talentosa e bela atriz Juliette Binoche interpreta a personagem Rebbeca, uma fotógrafa profissional reconhecida no mundo inteiro por ter se especializado na cobertura de zonas de conflito. Na cena inicial, Rebbeca está na Ásia Central, mais precisamente num vilarejo do Afeganistão onde suas lentes precisas e sensíveis registram o ritual desolador: um cinturão de explosivos está sendo atado ao corpo de uma adolescente por senhoras da comunidade, incluindo a própria mãe.

A adolescente tem a missão de se explodir diante do inimigo e Rebbeca acompanha o ato terrorista até o instante final da explosão. A cena não impede a fotógrafa de se aproximar e registrar detalhes da tragédia com tal perfeição que, mais tarde, receberia críticas por estar “glamourizando” o caos. Em suma, o filme trata do dilema ético que eventualmente um jornalista possa viver diante de determinadas situações. Afinal, qual é o limite da atuação de um jornalista para obter o melhor ângulo, a melhor cena, a melhor reportagem?

Fora de questão discutir cerceamento de liberdade e de livre expressão jornalística, sua autonomia e independência, inerentes ao próprio Estado Democrático de Direito e a outros valores constitucionais fundamentais. Nos Estados Unidos, o jornalismo é protegido pela cláusula de liberdade de imprensa na Primeira Emenda Constitucional. Portanto, objetivamente, o propósito é contribuir para o diálogo, reconhecer que sem imprensa livre não há democracia, mas, ao mesmo tempo, a ideia é provocar uma reflexão sobre responsabilidades e o importante papel desempenhado pelo jornalista neste beligerante mundo moderno que invariavelmente confronta organizações privadas de saúde e seus observadores sociais.

Limiar de eficiência em avaliações de tecnologias em saúde

Efficiency frontier in health technologies assessments

Ricardo Saad¹, Teresa Lemmer¹, Otávio Clark¹

DOI: 10.21115/JBES.v9.suppl1.115-122

Palavras-chave:

custo-efetividade, limiar de eficiência, *threshold*, ICER, limiar de custo-efetividade

Keywords:

cost-effectiveness, efficiency frontier, threshold, ICER, cost-effectiveness threshold

RESUMO

Limiares de custo-efetividade (CE) têm sido foco de discussão em relação à necessidade de um limiar fixo para a realidade brasileira, em particular do Sistema Único de Saúde (SUS). Frequentemente é referido o uso desse tipo de limiares em outros países, porém, estes variam significativamente e muitos são implícitos. Os limiares de CE se baseiam em resultados incrementais (ICERs), incluindo frequentemente medidas de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e, assim, estão estritamente atrelados às limitações destes. Têm sido propostas alternativas ao uso desses limiares de CE, entre estes o limiar de eficiência, método utilizado pelo governo alemão para determinar valores máximos de reembolso de novas tecnologias inseridas em seu sistema de saúde. Para cada área terapêutica é traçado um gráfico de benefício vs. custo incremental das tecnologias já incorporadas. As opções com maior CE são conectadas formando o limiar de eficiência, permitindo a avaliação de novas intervenções. Este artigo revisa as características, limitações e alternativas aos limiares de CE e propõe uma temática que vá além da atual discussão sobre a adequação ou não do estabelecimento de um limiar fixo para o Brasil.

ABSTRACT

Cost-effectiveness (CE) thresholds have been under discussion regarding the need of a fixed threshold for the Brazilian reality, particularly for the public healthcare system. Often, the use of this type of threshold in other countries is mentioned, however, this varies significantly between countries and many are implicit. CE thresholds are based upon incremental CE results (ICER) and frequently include measures for quality adjusted life years (QALY), related to several limitations. Alternatives to CE thresholds have been proposed, such as the efficiency frontier, a method used by the German government to determine maximum reimbursement values for new technologies that are incorporated in its health system. For each therapeutic area, a graph is built with incremental benefit vs. costs of the technologies already incorporated. The options with higher cost-effectiveness are connected giving the efficiency frontier that are used for the assessment of new interventions. This article revises characteristics, limitations and alternatives of CE thresholds and proposes a discussion theme that goes beyond the suitability of setting a fixed threshold for Brazil.

Recebido em: 09/08/2017. Aprovado para publicação em: 30/08/2017

1. Evidências-Kantar Health.

Autor correspondente: Otávio Clark. Evidências-Kantar Health. Av. Francisco Matarazzo, 1350, 4º andar. Telefone: +55 (19) 3287-8310. E-mail: otavio.clark@evidencias.com.br

Introdução

Todos os dias são tomadas decisões no nosso sistema de saúde que frequentemente implicam escolher a adição ou não de novas intervenções às já existentes. Para isso, têm sido desenvolvidas ferramentas econômicas, entre elas análises econômicas de custo-efetividade (CE), cujo objetivo é informar os decisores de saúde. Perante tecnologias com maior benefício e custo, o limiar de CE reflete a disponibilidade para pagar por um benefício em saúde (Drummond *et al.*, 2015).

No contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil e visando a uma maior transparência das decisões tomadas, vem sendo discutida a necessidade de um limiar de CE explícito, ou seja, oficial (Pinto *et al.*, 2016, Soares & Novaes, 2017). No momento de edição do presente manuscrito, um projeto de alteração da lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, encontra-se em circulação, dispondo sobre a definição de um limiar de CE incremental utilizado em análises de incorporação (Lima, 2017).

Custo-efetividade

Limiares de custo-efetividade

O limiar de CE mais utilizado é o custo por ano de vida ganho ajustado à qualidade (QALY, do inglês *quality adjusted life years*). Este limiar foi primeiramente definido nos anos 1980, no *Medicare* nos Estados Unidos, com base na adoção da diálise em pacientes com falha renal, com sugestão de um valor de USD50.000/QALY ganho (Drummond *et al.*, 2015).

Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou um limiar em que a disponibilidade para pagar de um país se baseasse em seu produto interno bruto (PIB) *per capita*. Assim, um ICER abaixo de 1 PIB *per capita* por anos de vida ajustados à incapacidade (DALY, do inglês *disability adjusted life years*) é considerado muito custo-efetivo e abaixo de 3 o PIB *per capita* seria considerado custo-efetivo (Marseille *et al.*, 2015).

Na prática, o limiar de ICER para as decisões é bastante variável. Em poucos países, entre eles a Inglaterra e País de Gales, o limiar de decisão é explícito. Em sua diretriz de avaliação de tecnologias, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) considera um incremento de £30.000 por QALY ganho como um limiar aceitável (NICE, 2012).

Em outros países, os limiares de decisão são implícitos e têm sido estimados a partir da análise retrospectiva de decisões de alocação de cuidados de saúde pelas entidades de ATS competentes (Marseille *et al.*, 2015). Como exemplo, no Canadá, foram identificadas recomendações positivas para até um ICER de Can\$80.000/QALY ganho, embora tenham considerado apenas decisões referentes a drogas oncológicas. Na Austrália, sugeriu-se que as recomendações seguem um limiar de entre \$37.000 e \$69.000 por ano de vida ganho (Cleemput *et al.*, 2008). Nos Estados Unidos, uma análise dos

seguros de saúde estimou que as recomendações se enquadram num limiar entre \$109 000 e \$297 000/QALY ganho (Braithwaite *et al.*, 2008).

Ainda em outros países, limiares de CE são sugeridos por instituições ou indivíduos. Exemplos são o limiar de NZ20.000/QALY ganho na Nova Zelândia, EUR80.000/QALY ganho nos Países Baixos baseado no custo anual de hospitalização no país e EUR90.000/QALY ganho na Suécia. Este último foi sugerido a partir de um limiar utilizado no sistema de transportes no país e contrasta com o limiar de EUR40.000/QALY ganho, resultando de um estudo-piloto de preferência a partir da população geral (Cleemput *et al.*, 2008). Porém, não é claro se esses limiares são efetivamente utilizados nas decisões tomadas no âmbito de incorporação de novas intervenções.

Limiar de custo-efetividade no Brasil

No Brasil, está pouco claro se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) considera algum limiar de disposição para pagar em suas decisões (Lemmer *et al.*, 2016), embora a literatura tenha, em alguns momentos, referenciado o uso do limiar relacionado ao PIB *per capita*, recomendado pela OMS (Schwarzer *et al.*, 2015). Em uma revisão de 2015, Prado argumentou que ainda não seria possível estabelecer o limiar de custo-utilidade intrínseco, devido ao reduzido número de análises disponíveis na época. Por meio do método da razão calculada, a autora sugere uma faixa limiar de custo-utilidade de R\$ 1.361 a R\$ 147.016/QALY ganho. Para intervenções que estendem ou salvam a vida, essa faixa seria de R\$ 28.586,45 a R\$ 81.947,83 e, para intervenções que aumentam a qualidade de vida, distingue um limiar de R\$ 36.209,51, considerando, provavelmente, a medida de QALY ganho (Prado, 2015).

Um levantamento de todos os relatórios de ATS publicados da Conitec até jun-2016 mostrou que apenas 37% das decisões sobre incorporação reportavam análises econômicas completas. Apenas 47% das análises de CE reportavam medidas de benefício sob a forma de anos de vida ganhos (LYG) e QALY (Lemmer *et al.*, 2016). Assim, não obstante o grande número de relatórios da Conitec disponíveis desde a criação desta, a quantidade de dados disponível para inferir um limiar de CE implícito é baixa. Em alguns relatórios, é referido um limiar de CE (custo/QALY ganho). Um exemplo é a avaliação do icatibanto para o tratamento da crise aguda moderada ou grave do angioedema hereditário. A Conitec fez a análise econômica e refere um limiar de decisão de 3xPIB *per capita* (relatório 163); para a avaliação da radioterapia intraoperatória de tumores de mama, já é referido um limiar de CE de 1xPIB *per capita* (relatório 228).

Limitações e desvantagens de limiares de custo-efetividade

Por ser um único número que representa uma razão entre dois incrementos, o custo e o benefício, o limiar de CE facilita

a análise da informação por parte dos decisores (Drummond *et al.*, 2015).

Por outro lado, por o ICER ser um valor determinístico, este está associado a uma elevada incerteza e muitos fatores podem afetar os resultados de análises de CE, particularmente os parâmetros incluídos na análise. Dessa forma, um resultado de ICER deve ser considerado como uma estimativa, baseada em uma série de suposições (Bertram *et al.*, 2016). Tem-se tentado minimizar essa limitação por meio da abordagem probabilística, que considera a incerteza dos parâmetros incluídos por simulações repetidas de custos e benefícios que partem da extração randômica de parâmetros de distribuições. O conjunto de resultados de ICER obtidos interpreta-se como probabilidade de custo-eficácia da intervenção avaliada. Uma segunda abordagem é aplicar um método não paramétrico, o *bootstrapping*, que gera uma faixa de resultados de ICER (Drummond *et al.*, 2015). Em 2013, Adailsson e Tomson identificaram um limiar de probabilidade de custo-eficácia nas decisões do NICE até 2013, em que a partir de 40% haveria uma maior chance de recomendação de uma intervenção avaliada (Adalsteinsson & Toumi, 2013).

A condensação do incremento de benefício e custo em um único número acaba dificultando a interpretação dos resultados subjacentes. Por exemplo, um resultado de 1,25 QALY ganhos poderia representar um ganho de cinco anos de vida com 0,25 de utilidade, ou dois anos de vida com 0,63 de utilidade (Nuijten & Dubois, 2011). Uma solução que tem sido sugerida para esse ponto é a representação desagregada dos resultados, tanto dos anos de vida ganhos e *utilities* aplicados, como dos custos totais capturados (Sanders *et al.*, 2016). Porém, embora essa recomendação conste de *guidelines*, frequentemente essa prática é ignorada, como são exemplos os relatórios nº 118, 72 e 245, neste caso pela Conitec.

Uma outra peça central para o limiar de CE é a própria medida de benefício, a qualidade de vida, recomendada pelo NICE (NICE, 2012). Esta é mensurada por meio de instrumentos genéricos ou específicos por doença, p. ex. questionários, baseados em técnicas de mensuração de preferências, como o *time trade-off* (TTO) e o *standard gamble* (Drummond *et al.*, 2015). Um exemplo é o EQ-5D-3L, ferramenta desenvolvida pelo grupo EuroQOL e que é o método de eleição pelo NICE (NICE, 2012). Existem outras ferramentas, como o EQ-5D-5L e o SF-6, e sua aceitação entre os países depende da validação e tradução das ferramentas para os diferentes contextos culturais. No Brasil, Santos *et al.* publicaram os resultados de um estudo de valoração do EQ-5D-3L e que mediu as preferências de uma amostra representativa da população geral utilizando o TTO para o EQ-5D-3L (Santos *et al.*, 2016).

As limitações subjacentes ao uso de QALY são transportadas para o resultado de ICERs. Entre elas estão a variação dos resultados perante diferentes técnicas de medição de preferências, o desfavorecimento de doenças com severidade

maior e cujos resultados de qualidade de vida sempre serão menores. Outras limitações são a escolha da própria população em que é medida a preferência, seja na população geral ou em pacientes, impactando o ICER final e a insensibilidade dos resultados para estados de saúde em pacientes oncológicos (McGregor & Caro, 2006; Garau *et al.*, 2011).

Em resultado, a utilização de QALY como medida de benefício em saúde tem sido discutida e é rejeitada em alguns países, como a Alemanha e a Espanha (IQWiG, 2013, Arganda, 2017).

A própria OMS vem apontando essas limitações do limiar de CE, como a sua falta de especificidade para as necessidades de cada país (Bertram *et al.*, 2016). Perante escolhas entre múltiplas intervenções ou programas de diferentes áreas terapêuticas, todas custo-efetivas relativamente aos seus comparadores, o uso de um limiar fixo de CE acaba mascarando as necessidades de escolha (Marseille *et al.*, 2015). Além disso, uma análise de CE fornece informação sobre a relação entre o custo e o benefício, deixando em aberto questões sobre o impacto no orçamento e viabilidade de implementação de uma incorporação (Marseille *et al.*, 2015; Bertram *et al.*, 2016).

Alternativas

Assim, um resultado de CE deve ser interpretado no seu contexto e considerando suas limitações, e a imposição de um limiar de CE rígido pode induzir tomadas de decisão enviesadas.

Alternativas à utilização do limiar de CE têm sido discutidas. O próprio NICE reconhece a necessidade de um fundamento sólido para recomendação ou não de tecnologias com ICER abaixo ou acima do limiar estabelecido. Assim, este aponta a necessidade de discussão sobre outros fatores, entre eles o grau de incerteza do ICER, a representatividade de ganho em saúde considerada, particularmente quando se trata de uma inovação ou quando a mudança em qualidade de vida não captura adequadamente o benefício (NICE, 2012). Para intervenções indicadas na fase final da vida (EoL, de *End of Life criteria*), o NICE aplica critérios de avaliação adicionais explícitos (EoL *criteria*) (NICE, 2015), e os relatórios de ATS do NICE apontam para o uso de um limiar implícito de £50,000/QALY ganho nestas situações (Stewart *et al.*, 2014).

Outros fatores como severidade da patologia, característica dos *stakeholders*, como adequabilidade das informações disponibilizadas, assim como características da população de interesse (desfavorecida; crianças), têm sido apontados como critérios relevantes determinantes nas decisões do NICE. Ainda assim, uma modelagem econométrica a partir dos relatórios de decisão do NICE mostrou que esses fatores não tinham influência significativa nos resultados das decisões (pseudo- $R^2 = 0,825$). Apenas o tipo de patologia aumentava (oncologia; musculoesquelético) ou diminuía (respiratório) significativamente a chance de recomendação pelo NICE ($p < 0,05$). Os ICERs diferiam significativamente entre as re-

comendações positivas e negativas ($p < 0,001$), sendo que a cada £1,000 no ICER, as chances de o NICE recomendar a tecnologia diminuam em 6,9% ($p < 0,001$; 95%IC: 4,3 a 9,4) (Dakin *et al.*, 2015).

Já na Austrália, um modelo de regressão múltipla (pseudo- $R^2 = 0,41$) mostrou que, além dos resultados de CE, também a significância clínica, custo para o governo e severidade da patologia eram fatores com influência significativa na decisão de recomendação pelo PBAC (*Australian Pharmaceutical Benefits Scheme*) (Harris *et al.*, 2008).

Uma outra alternativa para a utilização de um limiar de CE único é o método de tabelas classificativas, em que se procura o maior impacto em saúde considerando o orçamento disponível. Consiste no uso de uma tabela que classifica as intervenções de acordo com os seus ICERs. Essas tabelas são regionais e podem ser específicas para determinadas doenças ou condições, porém a indisponibilidade de dados limita esse método (Marseille *et al.*, 2015), além de manter as desvantagens atreladas ao ICER anteriormente discutidas.

Um outro método proposto pelo comitê Norueguês (*Norwegian Committee on Priority Setting in the Health Sector*) propõe o uso de um sistema com múltiplos limiares de CE. Neste, a intervenção avaliada é classificada em um de três grupos de priorização, proporcionalmente à perda de tempo de vida esperada na ausência de acesso à intervenção avaliada. Para cada um desses grupos, uma faixa de limiar de CE é sugerida, de 250-500 mil kroner para 500-750 e para 750-1000 mil kroner respectivamente de acordo com o aumento de prioridade (Ottersen *et al.*, 2016).

Na Alemanha, foi desenvolvida uma abordagem distinta do limiar de CE e que recorre ao limiar de eficiência, aplicado para cada área terapêutica (IQWiG, 2013).

Limiar de eficiência

Sistema de saúde na Alemanha

Tido como modelo e adotado há 135 anos por Otto von Bismarck, o sistema de saúde público alemão (sigla SHI para *statutory health insurance*) tem como princípio a solidariedade entre os segurados (Busse *et al.*, 2017). Este abrange aproximadamente 90% da população alemã, cerca de 70 milhões de pessoas. Destes, 17,8 milhões não contribuintes (desempregados, crianças etc.) e conta com 138 das chamadas *Krankenkassen* (planos de saúde) (Krankenkassen, 2017). O restante, 9 milhões, é coberto por algum tipo de plano de saúde privado. A contribuição para o SHI gira em torno de 15,5% do salário do segurado e é dividida igualmente entre empregado e empregador (Holtorf *et al.*, 2009). Neste modelo de sistema de saúde, pessoas com salários maiores dão suporte as que recebem menos, os mais jovens compensam os mais velhos, saudáveis os doentes e pessoas sem filhos as que possuem (Busse *et al.*, 2017).

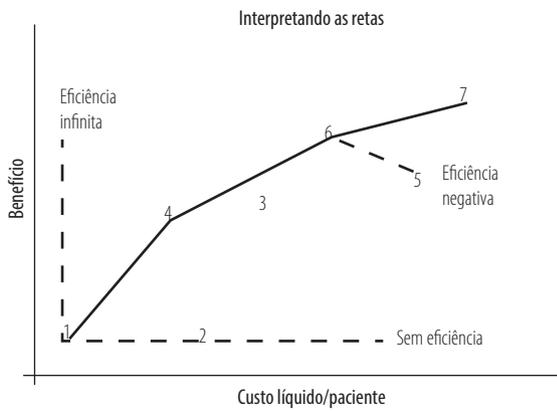
O órgão que regula esses planos de saúde é o G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) juntamente com o ministério da saúde alemão (BMG – *Bundesministerium für Gesundheit*). Quando uma nova tecnologia entra no mercado, estes podem solicitar uma avaliação de eficácia caso esta seja incorporada para reembolso. Um dos órgãos designados para essa tarefa é o Instituto para Qualidade e Eficiência em Cuidados de Saúde (IQWiG – *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) (Caro *et al.*, 2010). Em 2007, o IQWiG reuniu um painel de especialistas para desenvolver um método de avaliação econômica que auxiliasse na determinação do valor máximo de reembolso de novas tecnologias. Em 2009, foi disponibilizada a versão, traduzida para o inglês, dos métodos para avaliação da relação de custos e benefícios (IQWiG, 2009).

Primeiramente é realizada uma análise dos benefícios da tecnologia por meio de uma revisão sistemática da literatura. Caso esta apresente maior benefício e/ou menor malefício do que as tecnologias já existentes, a avaliação econômica é conduzida (IQWiG, 2009). São calculados os custos incrementais totais da nova tecnologia. Um fator a ser levado em consideração no custeio é o tempo horizonte. Este deve ser suficientemente longo para cobrir todos os custos relevantes da intervenção, geralmente os custos de vida do paciente, e até mesmo em alguns casos custos relacionados a seus descendentes. Um horizonte menor pode ser escolhido caso este já consiga abranger todos os custos relevantes da intervenção (Caro *et al.*, 2010). Após serem coletados os custos incrementais, os benefícios devem ser transformados em escala cardinal. Uma das preocupações do IQWiG, porém, é a utilização dos anos de vida ganhos ajustados à qualidade (QALY – *Quality Adjusted Life Years*). Tecnologias com esse desfecho não serão descartadas por esse motivo, porém o instituto está ciente dos problemas metodológicos e éticos oriundos de alguns tipos de formulários utilizados, como *time trade off* e *standard gambel* (IQWiG, 2009). Segundo Caro *et al.* (2010), não existem evidências claras que sustentem a utilização apenas do *threshold* estabelecido de custo por QALY. Até mesmo o NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) tem deixado de lado a ideia de *threshold* fixo para atender áreas terapêuticas de maior custo (Caro *et al.*, 2010).

Limiar de eficiência – O que é?

O método de limiar de eficiência é tido como uma extensão do método de ICER, propondo um *threshold* dinâmico (Figura 1). Este serve de auxílio para os tomadores de decisão determinarem o valor máximo de reembolso de uma nova tecnologia com relação ao que já é utilizado no período em que a análise é feita (Caro *et al.*, 2010).

Primeiramente é necessário avaliar as tecnologias já disponíveis para uma determinada área terapêutica e com seus custos e benefícios incrementais é possível plotar o gráfico



Fonte: Adaptada de IQWiG, 2009.

Figura 1. Limiar de eficiência.

de limiar de eficiência. Então as novas tecnologias propostas serão avaliadas diante deste gráfico para determinar seu valor máximo de reembolso, ou se serão descartadas (IQWiG, 2009; Caro *et al.*, 2010).

Limiar de eficiência – Como é montado

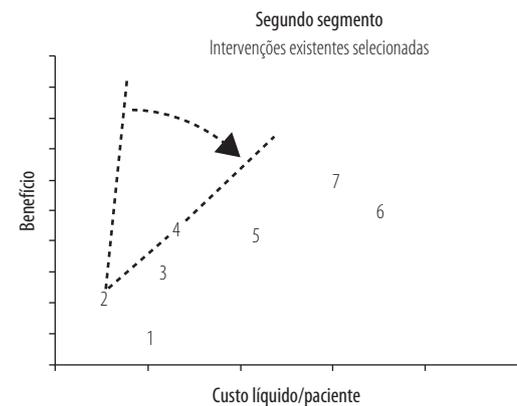
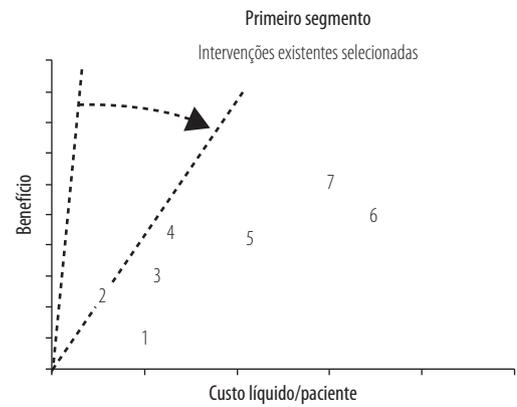
Para encontrar o limiar de eficiência, primeiramente, uma reta é traçada do ponto de origem do gráfico e conduzida até encontrar o ponto da primeira tecnologia plotada (Figura 2). Este será o primeiro ponto do limiar de eficiência, neste caso a tecnologia 2 (IQWiG, 2009).

Outra linha é traçada a partir do primeiro ponto para encontrar o seguinte com maior eficácia por menor custo, ou seja, a tecnologia 4. Essa lógica é aplicada para os pontos seguintes do gráfico até que se obtenha o limiar de eficiência das tecnologias disponíveis da área terapêutica em questão (Figura 1). As tecnologias abaixo do limiar são consideradas ineficientes, enquanto as acima, eficientes (IQWiG, 2009; IQWiG, 2013).

Antes de finalizar o gráfico, é necessário ajustar o ponto de origem, que não necessariamente acarreta em nenhum tipo de custo. Uma doença, mesmo que não intervencionada, pode gerar os custos do não tratamento, ou seja, um benefício negativo com determinado custo. Para isso é necessário ajustar o gráfico e este então será o ponto de origem entre os dois eixos (Figura 3). Caso a não intervenção possua custo negativo, é preferível estabelecer como referência a intervenção de menor custo (Caro *et al.*, 2010).

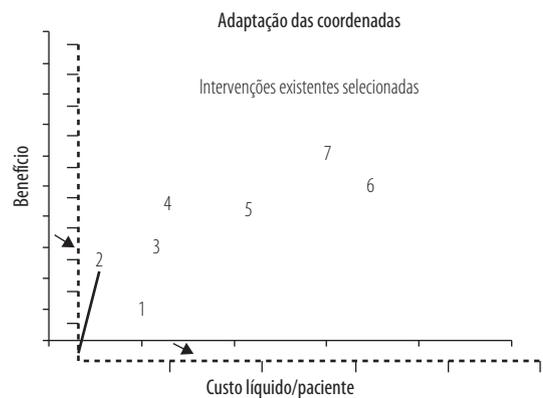
Dominação absoluta vs. estendida

O gráfico apresentado na Figura 4 mostra as tecnologias abaixo do limiar de eficiência divididas em diferentes quadrantes. As tecnologias 2 e 5 situadas nos quadrantes B e C são consideradas menos custo-efetivas, sofrendo dominação absoluta em comparação às demais e portanto devem ser descartadas. Porém, a tecnologia 3 situada no triângulo F



Fonte: Adaptada de IQWiG, 2009.

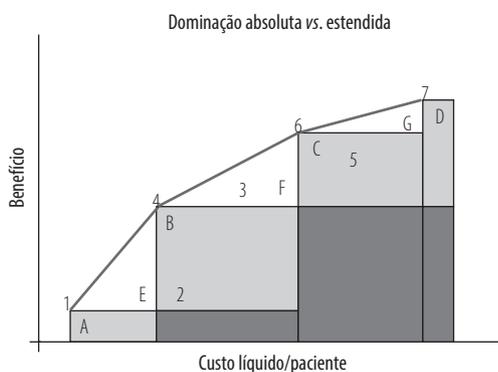
Figura 2. Busca das tecnologias do limiar de eficiência.



Fonte: Adaptada de IQWiG, 2009.

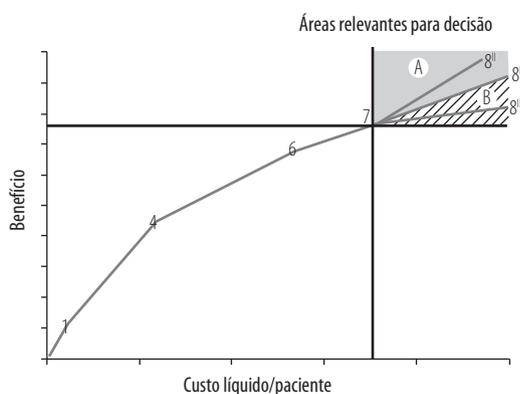
Figura 3. Ajuste do limiar de eficiência.

pode ser considerada como não totalmente ineficiente. Se seguido o conceito de dominação estendida, a tecnologia 3 não deve fazer parte do *efficacy frontier*, visto que as tecnologias 4 e 6 apresentam maiores benefícios por menores custos incrementais. Portanto, pacientes que utilizam essa tecnologia deveriam migrar para a tecnologia 4 ou 6, dificultando a justificativa da migração para tecnologia 4, já que



Fonte: Adaptada de IQWiG, 2009.

Figura 4. Dominação absoluta vs. Dominação estendida.



Fonte: Adaptada de IQWiG, 2009.

Figura 5. Cenários de novas tecnologias no limiar de eficiência.

esta está em uma posição de benefício inferior. Tendo em vista esse problema, tecnologias situadas nos triângulos E, F e G podem ser consideradas como parte do limiar de eficiência prático, desconsiderando o conceito de dominância estendida. Outra possibilidade é o ajuste do custo da tecnologia 4 para que esta possa fazer parte do limiar de eficiência (IQWiG, 2009; IQWiG, 2013).

Nova tecnologia

Uma nova tecnologia cujo resultado de custo e benefício incremental encontra-se abaixo e à direita do gráfico será considerada ineficiente e, portanto, descartada. Outra onde o resultado for direcionado acima e à esquerda do gráfico fará com que seja redefinido o limiar de eficiência, visto que apresenta maiores benefícios por menores custos (IQWiG, 2009; Caro *et al.*, 2010).

Porém, quando esta apresenta maior custo e maior benefício comparada à última tecnologia do limiar, são possíveis três cenários (Figura 5). O primeiro, definido como 8^I, seria

considerado o melhor cenário possível, pois apresenta maior benefício por uma quantidade menor de custo incremental (área A do gráfico). A tecnologia 8^I apresenta um acréscimo de custo proporcional ao de benefício e, portanto, não deve ser descartada. Tecnologias situadas na área B, como a 8^{II}, apresentam benefícios superiores, porém com menor eficiência do que a melhor tecnologia seguinte situada no gráfico. Neste caso, os tomadores de decisão devem avaliar se esta deve ser descartada ou não, visto que uma pequena diminuição de eficiência ainda pode ser considerada, porém, para casos mais extremos, enfrentaria problemas. Sustentando a decisão de implementar tecnologias menos eficazes está o fato de que a inclinação da curva de limiar de eficiência tende a diminuir com o tempo, provendo tecnologias com maiores custos agregados e benefícios adicionais menores (Murphy & Topel, 2003). Para áreas terapêuticas com número suficiente de tecnologias avaliadas, é possível verificar a taxa de diminuição de eficiência de novas tecnologias. Com isso é possível ter noção de como será o cenário futuro para essa área terapêutica e avaliar se a diminuição de uma outra nova tecnologia é razoável ou não (Caro *et al.*, 2010).

Discussão

Tem sido discutido bastante a necessidade de limiares de CE fixo para a realidade brasileira, em particular do SUS (Pinto *et al.*, 2016; Lima, 2017; Soares & Novaes, 2017). Frequentemente é referido que, em nível internacional, o uso desse tipo de limiares é amplamente implementado. Analisando mais detalhadamente a existência desses limiares, tanto explícitos como a partir de análises de limiares implícitos de CE, observa-se que estes variam significativamente entre os países no mundo, desde a Inglaterra, Canadá, Austrália e Suécia, havendo mesmo discrepâncias entre limiares propostos e limiares observados (Braithwaite *et al.*, 2008), incluindo o caso do NICE (Stewart *et al.*, 2014), ou outros países em que, embora valores numéricos tenham sido propostos, não foi ainda identificado se estes realmente são aplicados na prática (Cleemput *et al.*, 2008).

Essa opacidade em relação ao uso de limiares de CE na prática pode estar relacionada a uma série de limitações inerentes ao limiar de CE e que podem enviesar as decisões tomadas com base nestas (McGregor & Caro, 2006; Garau *et al.*, 2011; Neumann, 2011). De fato, precisa ser considerado que o objetivo desse tipo de análises é fornecer informação aos decisores de saúde (Drummond *et al.*, 2015). O próprio NICE mostra flexibilidade em relação ao limiar de CE e reconhece ser necessário considerar mais fatores para a decisão final (NICE, 2015).

Assim, a discussão sobre os fatores que influenciam recomendações de incorporação no Brasil deverá ir mais além da adequação ou não de um limiar de CE fixo. Além da necessi-

dade de complementar com outros fatores, existem alternativas válidas que suprem algumas desvantagens aliadas ao limiar de CE fixo e ao uso de QALY.

O método alemão de limiar de eficiência apresenta-se como uma alternativa na avaliação de novas tecnologias, propondo um *threshold* dinâmico, atualizado e oferecendo uma comparação com outras intervenções já disponíveis para mesma área terapêutica (IQWiG, 2009). Oferecendo-se como auxílio na busca do valor máximo de reembolso de uma nova intervenção, é preciso entender que as decisões giram em torno de um triângulo sustentado por uma ponta, que está sendo representada pelo paciente que necessita de determinado tratamento. O triângulo só se mantém em posição caso as duas outras pontas, representadas pela empresa que fornece o tratamento e pelo SHI, estejam em equilíbrio. Dessa forma, os valores devem ser negociados de forma justa para que todos os segurados que necessitem de tratamento possam ter acesso (Dintsios & Gerber, 2010).

O limiar de eficiência não é o único fator a ser levado em consideração para a implementação de uma nova tecnologia. Mesmo que esta seja custo-efetiva, é necessário avaliar se seu financiamento é viável por meio de uma análise de impacto orçamentário (IQWiG, 2009; IQWiG, 2013).

Como fatores que levaram à introdução dessa nova metodologia no sistema de saúde alemão, pode-se incluir a não utilização de um *threshold* fixo e os problemas metodológicos apresentados pelo QALY (Klingler *et al.*, 2013). Porém, um outro motivo que pode ser considerado é a necessidade de se estabelecer um teto de reembolso de novas tecnologias (Sandmann *et al.*, 2013).

Os comparadores a serem utilizados na avaliação de uma nova tecnologia podem representar problemas. Muitas vezes RCTs de novas tecnologias propõem sua comparação contra placebo, o que dificulta o processo da comparação desta com as já utilizadas para a mesma área terapêutica. Para tanto, é necessária uma comparação indireta, que carrega um certo grau de incerteza, e o IQWiG utiliza como ferramenta a abordagem de metanálise de comparações combinadas (Neyt & Van Brabandt, 2011).

Outro problema importante enfrentado no método de limiar de eficiência ocorre em situações em que as alternativas já utilizadas para determinada área terapêutica não são custo-efetivas. Isso pode ocorrer pelo fato de não existirem outras alternativas que são ou para o tratamento no qual a população-alvo é reduzida, como no caso de doenças raras. Neste caso, a comparação de novas tecnologias com as disponíveis não custo-efetivas deve ser conduzida com cuidado, visto que podem, mesmo que novamente não custo-efetivas, serem incorporadas pelo mesmo motivo da anterior. De maneira simplista: comparando um Porsche com uma Ferrari é possível concluir que o primeiro oferece o benefício do transporte por determinado valor (mesmo sendo

alto). Porém, ao compará-lo com uma Ferrari, alternativa não custo-efetiva, o ICER do Porsche é influenciado pelo alto valor da Ferrari. Portanto, outras alternativas devem ser consideradas, fazendo com que o ICER do Porsche seja desfavorável e que, possivelmente, este se torne dominado (Neyt & Van Brabandt, 2011).

Alguns comentários desfavoráveis ao método de avaliação econômica alemão foram feitos. Um deles seria a não utilização de padrões internacionais no que se diz respeito à metodologia, como, por exemplo, evitar a utilização de desfechos como QALY (Brouwer & Rutten, 2010). No entanto, é ressaltado que padrões internacionais de avaliações econômicas não são explícitos (Dintsios & Gerber, 2010) e que existem uma diversidade de abordagens (Drummond & Rutten, 2008). Towse *et al.* já em 2009 argumentavam a necessidade do aumento do *threshold* pelo NICE e que o conceito de disposição a pagar não reflete o valor de uma intervenção. Em contrapartida, a abordagem de limiar de eficiência mostra o valor de uma intervenção diante de outras já utilizadas na mesma área terapêutica (Towse, 2009; Dintsios & Gerber, 2010). Pode-se dizer que a metodologia de avaliação de novas tecnologias na Alemanha é mais restritiva com relação ao NICE. O G-BA e IQWiG levam apenas em consideração evidências de alto valor de qualidade e apresentam maior relutância na utilização de resultados de desfechos secundários (Ivancic, 2014).

Conclusão

As limitações intrínsecas dos métodos atuais de determinação de CE apontam para a necessidade de desenvolvimento de novos métodos que sejam mais eficientes e objetivos. As curvas de eficiência podem se tornar um instrumento para uma decisão mais objetiva sobre a incorporação de tecnologias.

Referências bibliográficas

- Adalsteinsson E, Toumi M. Benefits of probabilistic sensitivity analysis – a review of NICE decisions. *J Mark Access Health Policy*. 2013 Aug 6;1.
- Arganda C. Sanidad rechaza el uso de AVACs para la fijación de precios de medicamentos. Disponível em: https://www.diariofarma.com/2017/01/13/sanidad-rechaza-uso-avacs-la-fijacion-precios-medicamentos?utm_source=nwlt&utm_medium=maseleidas&utm_campaign=23/01/17.
- Bertram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. *Bull World Health Organ*. 2016;94(12):925-30.
- Braithwaite RS, Meltzer DO, King JT Jr, Leslie D, Roberts MS. What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? *Med Care*. 2008;46(4):349-56.
- Brouwer WB, Rutten FF. The efficiency frontier approach to economic evaluation: will it help German policy making? *Health Econ*. 2010;19(10):1128-31.

- Busse R, Blumel M, Knieps F, Barnighausen T. Statutory health insurance in Germany: a health system shaped by 135 years of solidarity, self-governance, and competition. *Lancet*. 2017;390:882-97.
- Caro JJ, Nord E, Siebert U, McGuire A, McGregor M, Henry D, et al. The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. *Health Econ*. 2010;19(10):1117-27.
- Cleemput I, Neyt M, Thiry N, De Laet C, Leys M. Threshold values for cost-effectiveness in health care. *Health technology assessment (HTA). KCE Reports B 100*, 2008.
- Dakin H, Devlin N, Feng Y, Rice N, O'Neill P, Parkin D. The influence of cost-effectiveness and other factors on nice decisions. *Health Econ*. 2015;24(10):1256-71.
- Dintsios CM, Gerber A. Some essential clarifications: IQWiG comments on two critiques of the efficiency frontier approach. *Health Econ*. 2010;19(10):1139-41.
- Drummond M, Rutten F. New Guidelines for Economic Evaluation in Germany and the United Kingdom are We Any Closer to Developing International Standards?. 2008.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford University Press, 2015.
- Garau M, Shah KK, Mason AR, Wang Q, Towse A, Drummond MF. Using QALYs in cancer: a review of the methodological limitations. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(8):673-85.
- Harris AH, Hill SR, Chin G, Li JJ, Walkom E. The role of value for money in public insurance coverage decisions for drugs in Australia: a retrospective analysis 1994-2004. *Med Decis Making*. 2008;28(5):713-22.
- Holtorf A, Matuszewski K, Nuijten M, Vauth C. Germany – Pharmaceutical. 2009. Disponível em: <https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Germany.asp>.
- IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs*. Cologne, 2009.
- IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *Die Analyse von Effizienzgrenzen: Methode zur Bewertung von Verhältnissen zwischen Nutzen und Kosten – Kurzfassung*, 2013.
- Ivancic V. Requirements for benefit assessment in Germany and England - overview and comparison. *Health Econ Rev*. 2014;4(1):12.
- Klingler C, Shah SM, Barron AJ, Wright JS. Regulatory space and the contextual mediation of common functional pressures: analyzing the factors that led to the German Efficiency Frontier approach. *Health Policy*. 2013;109(3):270-80.
- Krankenkassen. *Liste: Gesetzliche Krankenkassen*. 2017. Disponível em: <https://www.krankenkassen.de/gesetzliche-krankenkassen/krankenkassen-liste/>.
- Lemmer T, Piedade A, de Oliveira R, Moreira E, Julian G. Health Technology Assessment in Brazil: Metrics from the Reports of the National Commission for Incorporation of Technologies (Conitec). *Value Health*. 2016;19(7):A449-50.
- Lima CC. Projeto de lei do senado nº 415 de 2015. Social – Saúde. Retrieved 07/08/2017. Disponível em: <http://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/122071>.
- Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ*. 2015;93(2):118-24.
- McGregor M, Caro JJ. QALYs: are they helpful to decision makers? *Pharmacoeconomics*. 2006;24(10):947-52.
- Murphy KM, Topel RH. Diminishing returns? The costs and benefits of improving health. *Perspect Biol Med*. 2003 Summer;46(3 Suppl):S108-28.
- Neumann PJ. What next for QALYs? *JAMA*. 2011;305(17):1806-7.
- Neyt M, Van Brabant H. The importance of the comparator in economic evaluations: working on the efficiency frontier. *Pharmacoeconomics*. 2011;29(11):913-6.
- NICE. *The guidelines manual*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. N. I. f. H. a. C. Excellence, 2012.
- NICE (2015). *Appraising life-extending end of life treatments*. 2009. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/mediaA88>.
- Nuijten MJ, Dubois DJ. Cost-utility analysis: current methodological issues and future perspectives. *Front Pharmacol*. 2011;2:29.
- Ottersen T, Førde R, Kakad M, Kjellevoid A, Melberg HO, Moen A, et al. A new proposal for priority setting in Norway: open and fair. *Health Policy*. 2016;120(3):246-51.
- Pinto M, Santos M, Trajman A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil. *J Bras Econ Saúde*. 2016;8(1):58-60.
- Prado CCL. A adoção do limite custo-efetividade na incorporação de tecnologias no SUS – O que se pode esperar. *Gestão Saúde*. 2015;6(4):3127-49.
- Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-103.
- Sandmann F, Gerber-Grote A, Lhachimi S. Factors that led to the implementation of the efficiency frontier approach in health economic evaluation in Germany: do not avoid the elephant in the room. *Comment on Klingler et al. (Health Policy 109 (2013) 270-280)*. *Health Policy*. 2013;112(3):297-8.
- Santos M, Cintra MA, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states: results from a saturation study. *Med Decis Making*. 2016;36(2):253-63.
- Schwarzer R, Rochau U, Saverno K, Jahn B, Bornschein B, Muehlberger N, et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. *J Comp Eff Res*. 2015;4(5):485-504.
- Soarez PCD, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(4):e00040717.
- Stewart G, Eddowes L, Hamerslag L, Kusel J. The impact of NICE's end-of-life threshold on patient access to new cancer therapies in England and Wales. *Value Health*. 2014;17(3):A6.
- Towse A. Should Nice's threshold range for cost per Qaly be raised? *BMJ*. 2009;338(7689):268-9.

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

Nove anos compartilhando
evidências em Economia da Saúde



- ✓ Primeiro periódico independente de Economia da Saúde na América Latina
- ✓ Importante ferramenta para tomada de decisão em processos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
- ✓ Indexado nas bases LILACS, LATINDEX e EBSCO
- ✓ Parceria com o IATS – Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde 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