



Saúde, renda e obesidade: uma análise para os estados brasileiros

Health, income and obesity: an analysis for Brazilian states

Dados de mundo real: o impacto econômico da inclusão de antineoplásicos orais para as operadoras de saúde no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Real world data: the economic impact of including oral antineoplastic agents for health care providers in the Brazilian Supplementary Health System

Índices de internações, de mortalidade e de custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Distrito Federal após mudança do Protocolo Estadual de 2018 – Dados do mundo real

Hospitalization, mortality rates and costs associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Distrito Federal, Brazil, before and after the change in 2018 state COPD protocol version – Real-world data

Blinatumomabe em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda B em primeira recidiva de alto risco: um estudo de custo-efetividade

Blinatumomab in high-risk first relapse pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a cost-effectiveness analysis

Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS)

Patient journey and survey of costs of monitoring initial and metastatic breast cancer in the Unified Health System (SUS)

Atualização do custo-efetividade por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixekizumabe, secuquinumabe e ustekinumabe no tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

An update of a cost-effectiveness per response of adalimumab, etanercept, guselcumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab and ustekinumab for treatment of moderate to severe plaque psoriasis from the perspective of the Brazilian Supplementary Health System

Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana – 20 mg comprimido revestido – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios

Evaluation of bioequivalence between two rivaroxaban formulations – coated tablet 20 mg – administered under fasting and fed conditions in healthy volunteers

Análise de impacto orçamentário dos inibidores de PARP no tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Budget impact analysis of PARP inhibitors in the first line maintenance treatment of patients with advanced, gBRCA mutated, ovarian cancer, from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Análise de custo do sequenciamento dos novos agentes para o tratamento de leucemia linfocítica crônica sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost analysis of sequencing new agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Disposição a pagar e Método de Valoração Contingente na avaliação econômica de serviços farmacêuticos

Willingness to pay and Contingent Valuation Method in the economic evaluation of pharmacy services

Statements about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel

Consensos em hemofilia A no Brasil: painel Delphi de especialistas

JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Brazilian Journal of Health Economics

ABRIL 2022, VOLUME 14, NÚMERO 1 | APRIL 2022, VOLUME 14, NUMBER 1

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

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

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

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

Áquilas Mendes

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

Augusto Guerra

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

Bernardo Rangel Tura

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

Carisi Anne Polaczyk

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

Cid Vianna

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

Denizar Vianna Araújo

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

Eliézer Silva

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

Fabiola Sulpino Vieira

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

Flávia Tavares Silva Elias

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

Francisco Acurcio

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

Gabriela Tannus Araújo

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

Giácomo Balbinotto Neto

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

Helena Cramer

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

Isabela S. Santos

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

Lindemberg Assunção Costa

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

Luciana Bahia

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

Marcelo Fonseca

Health Economics Specialist, UNIFESP - São Paulo, SP

Marcos Bosi Ferraz

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

Maria Cristina Sanches Amorim

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

Maurício Vianna

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

Nelson Teich

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

Otávio Berwanger

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

Otávio Clark

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

Rosângela Caetano

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

Stephen Doral Stefani

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

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

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

Bengt Jönsson

Full Professor - Stockholm School of Economics, Stockholm, Sweden

Federico Augustovski

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

Fernando Pio De la Hoz Restrepo

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

Gisela Kobelt

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

Lou Garrison

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

Nelson Rafael Alvis Guzman

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

Stuart Peacock

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

Suzanne Jacob Serruya

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

Uwe Siebert

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

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

Informações gerais

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tipos de artigos publicados

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

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

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

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

Preparação dos originais

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

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

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

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

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

Página de rosto

A página de rosto deve conter:

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

Resumo e abstract

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

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

Agradecimentos

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

Referências bibliográficas

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelas e figuras

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

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

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

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

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

Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões.

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

Envio/submissão de artigos

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

INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

General information

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Categories of articles

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

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

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

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

Manuscript preparation

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

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

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

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

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

Cover sheet

The cover sheet should have:

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

Abstract in Portuguese and in English

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

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

Acknowledgments

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

References

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tables and figures

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

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

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

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

Graphs should be presented only in two dimensions.

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

Article submission

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



doctorpress

Doctor Press Editora Científica Ltda.

www.doctorpress.com.br

Avenida Conselheiro Carrão, 258 - Cj. 12 - Vila Carrão, São Paulo - SP – CEP 03402-000
Tel.: 55-11-3895-0009 / 55-11-98326-1412
e-mail: jbes@jbes.com.br

JBES - Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
www.jbes.com.br

ISSN Edição Impressa: 2175-2095

ISSN Edição Online: 2359-1641

Publisher: Osmar A. Silva

Editor Científico: Rogério Pietro Mazzantini

Produção: Maurício Domingues

Revisão: Glair Picolo Coimbra

Diagramação: Sandra Regina Santana

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

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). Copyright: O JBES – Jornal Brasileiro de Economia da Saúde – é de propriedade exclusiva de Doctor Press Editora Científica Ltda. 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 Ltda.

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 Ltda.

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. Copyright: The Brazilian Journal of Health Economics (BJHE) is a property of Doctor Press Editora Científica Ltda. 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 Ltda.'s opinion.



Filada à ABEC - Associação Brasileira dos Editores Científicos



O JBES é signatário do ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors – www.icmje.org

INDEXAÇÕES

LILACS

Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde
<http://lilacs.bvsalud.org/>

BVS-ECOS

Biblioteca Virtual em Saúde - Economia da Saúde - BIREME/OPAS/OMS
economia.saude.bvs.br

LATINDEX

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

SUMÁRIO

SUMMARY

EDITORIAL | EDITORIAL

- 7 **O velho normal**
The old normal
Marcos Santos

ARTIGOS ORIGINAIS | ORIGINAL ARTICLES

- 8 **Saúde, renda e obesidade: uma análise para os estados brasileiros**
Health, income and obesity: an analysis for Brazilian states
Márcio Luiz Ribeiro, Humberto Francisco Silva Spolador
- 21 **Dados de mundo real: o impacto econômico da inclusão de antineoplásicos orais para as operadoras de saúde no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil**
Real world data: the economic impact of including oral antineoplastic agents for health care providers in the Brazilian Supplementary Health System
Luciana Vasconcelos, Bernardo Pires, Bruna Rosa, Luciano Paladini, Marina Gaffo, Renato Picoli, Juarez Bianco
- 34 **Índices de internações, de mortalidade e de custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Distrito Federal após mudança do Protocolo Estadual de 2018 – Dados do mundo real**
Hospitalization, mortality rates and costs associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Distrito Federal, Brazil, before and after the change in 2018 state COPD protocol version – Real-world data
Marcelo Fouad Rabahi, Rodrigo Scabello, Natália Bolzachini Santoni, Daniela Barbosa Campos
- 41 **Blinatumomabe em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda B em primeira recidiva de alto risco: um estudo de custo-efetividade**
Blinatumomab in high-risk first relapse pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a cost-effectiveness analysis
Chrissy H. Y. van Beurden-Tan, Rodrigo Antonini Ribeiro, Adriana Seber, Maria Lucia de Martino Lee, Marina Marçola, Raphael Schuetz, Sandra Regina Loggetto, Angelo Maiolino
- 51 **Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS)**
Patient journey and survey of costs of monitoring initial and metastatic breast cancer in the Unified Health System (SUS)
Renata Gomes de Alcântara, Camila Magalhães Milagres, Santusa Pereira Santana
- 56 **Atualização do custo-efetividade por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquimumabe e ustequimumabe no tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro**
An update of a cost-effectiveness per response of adalimumab, etanercept, guselcumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab and ustekinumab for treatment of moderate to severe plaque psoriasis from the perspective of the Brazilian Supplementary Health System
Alexander Bengt von Reininghaus, Rafael Tomaz Gomes, Bernardo Salustio Pires, Juarez Bianco, Renato Picoli, Henrique Santos, Gleison Vieira Duarte, Ricardo Romiti, André Vicente Estede de Carvalho

63 Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana – 20 mg comprimido revestido – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários sadios

Evaluation of bioequivalence between two rivaroxaban formulations – coated tablet 20 mg – administered under fasting and fed conditions in healthy volunteers
Isabela da Costa César, Leonardo de Souza Teixeira, Flôrencia Goltara Duarte, Flávia Tinti Bonetti, Michel Carvalho, Daniel Rossi de Campos

72 Análise de impacto orçamentário dos inibidores de PARP no tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Budget impact analysis of PARP inhibitors in the first line maintenance treatment of patients with advanced, gBRCA mutated, ovarian cancer, from the perspective of the Brazilian supplementary health system
Pamela Santana, Larissa Rodrigues, Vanessa Fabrício, Tatiana Lanças, Graziela Bernardino

80 Análise de custo do sequenciamento dos novos agentes para o tratamento de leucemia linfocítica crônica sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost analysis of sequencing new agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the perspective of the Brazilian supplementary health system
Leandro Brust, Celso Arrais, Fabiano Pombo, Diego Kashiura, Pedro Vitor Pereira Lima, Ana Travassos, Rafael Silva, Straus Tanaka

ARTIGO DE REVISÃO | REVIEW ARTICLE

89 Disposição a pagar e Método de Valoração Contingente na avaliação econômica de serviços farmacêuticos

Willingness to pay and *Contingent Valuation* Method in the economic evaluation of pharmacy services
César Ramos Rocha-Filho, Beatriz Vieira e Castro, Matheus Felipe de Oliveira Marques, Nathalie de Lourdes Souza Dewulf

EXPERT PANEL | PAINEL DE ESPECIALISTAS

96 Statements about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel

Consensos em hemofilia A no Brasil: painel Delphi de especialistas
Carlos Alberto da Silva Magliano, Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira, Roberta Arinelli Fernandes, Yukie Sato-Kuwabara, Priscilla Magalhães Loze, Nayara da Silva Carlos, Verônica Elizabeth Mata

O velho normal

The old normal

Progressivamente nossa vida vai voltando ao normal. Estamos aprendendo a conviver com o vírus e desejamos, fortemente, que não sejamos surpreendidos por alguma nova variante que venha, bruscamente e mais uma vez, mudar os nossos planos para o futuro. Já começamos a sair de casa sem nos preocupar (tanto) com as nossas máscaras. Há um certo tom de normalidade no ar, durante tanto tempo desejado, ainda que muitos de nós tenhamos que aprender a conviver com o luto. Eu mesmo, na semana passada, estava com uma virose sazonal. Teste para COVID negativo – quase fiquei feliz com a coriza, a febrícula e a dor de garganta.

Longe de mim querer divagar aqui sobre o que muita gente já fez, dizendo que nossas vidas foram alteradas de maneira definitiva e que nada será como antes. Essa é uma regra que se aplica a qualquer dia ou hora das nossas vidas. Não precisamos de uma pandemia para isso. E muita gente também já falou, em termos gerais, sobre esse assunto. A reflexão que proponho, aqui, é outra e tem a ver, obviamente, com a nossa área: a Economia da Saúde.

Vivíamos uma vida regulatória relativamente estável, ainda que com, digamos, oportunidade de melhora. O principal exemplo, para mim, sempre foi a renovação do ROL a cada dois anos. Sempre me perguntei de onde vinha aquele número mágico e quem determinaria onde e quando começaríamos a contá-lo. Isso, obviamente, nunca foi justificável do ponto de vista ético, pela flagrante injustiça em que implicava: tecnologias que chegassem um minuto depois do marco temporal ficariam, pelo menos, dois anos na prateleira. E os pacientes, que não têm tempo de esperar, ficariam, forçosamente, esperando.

É evidente que há explicações conjunturais para tal. Não temos uma agência de incorporação tecnológica do nível do NICE britânico, por exemplo. Mas alguma solução era urgente. E ela veio, junto com outras mudanças – ainda que se possa entender que ela tenha vindo por pressões exercidas por projetos de leis que objetivavam a incorporações imediatas (o extremo oposto, em teoria, mau para o sistema). Mas, nas democracias, muitas vezes (senão sempre) é assim que as coisas caminham.

Discute-se, também, se o ROL é exemplificativo ou taxativo. E quero deixar claro com este texto que, vênua máxima para os que pensam em contrário, entender aquele documento como exemplificativo me parece absolutamente sem sentido. Quem se daria o trabalho para tanto? Não se faz incorporação tecnológica, não se faz economia, sem fazer escolhas. Tentamos justificar da melhor maneira possível aquelas que fazemos, mas, por definição, não se pode escolher tudo. E não haver escolha implica, mais uma vez, injustiça, porque só quem chegar primeiro vai levar, enquanto o recurso finito não acabar.

Este jornal segue na sua batalha pelo entendimento da necessidade de disseminação de conhecimento em Economia da Saúde. E este número que os senhores e senhoras têm em mãos é mais um esforço nesse sentido.

Esperamos que seja uma leitura agradável.

Marcos Santos, MD PhD

Editor-chefe

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

Saúde, renda e obesidade: uma análise para os estados brasileiros

Health, income and obesity: an analysis for Brazilian states

Márcio Luiz Ribeiro¹, Humberto Francisco Silva Spolador²

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p8-20

Palavras-chave:

obesidade, saúde, Brasil

Keywords:

obesity, health, Brazil

RESUMO

Objetivo: Neste artigo, foram estimados os efeitos da obesidade e de *proxies* para a saúde sobre o Produto Interno Bruto (PIB), a renda *per capita* e o rendimento do trabalho. **Métodos:** Modelos com dados em painel para as 27 unidades da federação. O estudo para os anos de 1993 a 2017 utilizou informações do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), do Ministério da Saúde e do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD). **Resultados:** Existe um percentual maior de obesos em estados das regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil. Os indicadores de saúde e educação do Sudeste e do Sul foram relativamente altos, enquanto os rendimentos são relativamente baixos na maioria dos estados do Nordeste, com elevados níveis de obesidade. Os resultados sugerem que os investimentos em saúde e a escolaridade impactam positivamente a renda no nível dos estados. **Conclusão:** A obesidade é uma das principais causas de morte no mundo, e seus potenciais efeitos elevam os gastos com saúde e têm impactos negativos sobre a economia. No Brasil, embora entre 1960 e 2018 a expectativa de vida da população tenha aumentado em 21 anos, a população obesa aumentou desde a década de 1970, e em 2019 atingiu 25% da população total.

ABSTRACT

Objective: In this paper, the effects of obesity and proxies for health on GDP, GDP per capita, and income from labor were estimated. **Methods:** Panel data models for the 27 federative units. The study for the years 1993 to 2017 used information from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE), the Institute for Applied Economic Research (IPEA), the Ministry of Health and the United Nations Development Program (UNDP). **Results:** There is a higher percentage of obese individuals in states in the North, Centre-west and Northeast regions of Brazil. The health and education indicators in the Southeast and South were relatively high, while relatively low incomes are verified in most states in the Northeast with high levels of obesity. The results suggest that investments in health and education increase income at the state level. **Conclusion:** Obesity is one of the major cause of death in the world, and its potential effects increase health expenditures and have negative impacts on the economy. In Brazil, although between 1960 and 2018 the life expectancy of the population increased by 21 years, the obese population has increased since the 1970s, and in 2019 it reached 25% of the total population.

Recebido em: 29/11/2021. Aprovado para publicação em: 23/02/2022.

1. Departamento de Economia, Administração e Sociologia da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" da Universidade de São Paulo (ESALQ-USP), Piracicaba, SP, Brasil.

2. Professor Associado do Departamento de Economia, Administração e Sociologia da Escola Superior de Agricultura "Luiz de Queiroz" da Universidade de São Paulo (ESALQ-USP), Piracicaba, SP, Brasil.

Congressos onde o estudo foi apresentado: Artigo apresentado no XIX Encontro Nacional da Associação Brasileira de Estudos Regionais e Urbanos (ENABER 2021).

Autor correspondente: Márcio Luiz Ribeiro. E-mail: marcioriebeiro@usp.br

Introdução

A obesidade está entre as principais causas de mortes nos países¹, produzindo impactos sobre os gastos com saúde e sobre o crescimento econômico de longo prazo. O tema obesidade é um dos Objetivos do Desenvolvimento Sustentável (ODS), que pretende eliminar as formas de má nutrição até 2030. De acordo com o GBD (2017), a obesidade dobrou em setenta países desde 1980 e afetou 711,7 milhões de crianças e adultos em 2015. Shekar & Popkin (2020) afirmaram que, apesar do esforço mundial em desenvolver programas de apoio nutricional, a tendência é de aumento dessa doença, que atinge a maioria dos grupos etários, majoritariamente em países considerados de renda baixa ou média. No Brasil, segundo a Pesquisa Nacional de Saúde (PNS), um quarto da população brasileira com 20 anos ou mais estava obeso em 2019, o que correspondeu a um aumento de 14,6 pontos percentuais em 17 anos. A população com sobrepeso entre os adultos era de 60,3% (96 milhões de pessoas) e aquela com déficit de peso era de 1,6% (IBGE, 2020).

Existe um debate sobre a relação entre expectativa de vida e o desenvolvimento econômico em termos de crescimento da renda *per capita* e do aumento do capital humano e do bem-estar social (Soares, 2005; Tamura, 2006). Os fatores associados à redução da prevalência de obesidade foram investigados, por exemplo, por Loureiro & Nayga (2005): os resultados indicaram que um aumento de 1% nos gastos com educação reduz em 2% a incidência de doenças relacionadas ao peso. O crescimento da população urbana e a redução das atividades físicas fizeram crescer a taxa média de obesidade nos países da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). A análise quantitativa do presente estudo tem o objetivo de estimar as relações entre o rendimento do trabalho, o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* estadual, a escolaridade, a prevalência de obesidade e o nível de saúde no Brasil em nível regional. Para isso, a análise empregada neste trabalho consistiu em avaliar o impacto de variáveis relacionadas à saúde sobre o PIB e o rendimento médio do trabalho.

A literatura médica e econômica mostra que há ganhos econômicos e de bem-estar advindos da redução da obesidade, incluindo o aumento da longevidade associada a maior qualidade de vida. Bansal & Zilberman (2020), Hansen & Lønstrup (2015) e Loureiro & Nayga (2005) realizaram análises regionais e em nível de países, admitindo que a população é heterogênea em termos de hábitos alimentares e de acesso aos alimentos. Assim, uma estrutura de dados longitudinais

pode mostrar os potenciais efeitos da heterogeneidade da população por unidade geográfica e será aplicada ao Brasil utilizando informações do IBGE, do Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento (PNUD), do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (Ipea), do Banco Mundial e do Ministério da Saúde.

Este artigo está dividido da seguinte maneira: além desta Introdução, a seção 2 apresenta a revisão dos estudos de modelos econômicos aplicados à obesidade e ao bem-estar, destacando os efeitos sobre alguns indicadores associados à saúde. A seção 3 apresenta a abordagem empírica, enquanto a seção 4 apresenta e discute os resultados e, finalmente, na seção 5 está a conclusão.

Revisão de literatura

Acemoglu & Johnson (2007) examinaram o impacto de doenças no desenvolvimento econômico e os efeitos da saúde sobre a expectativa de vida desde 1940 e argumentaram que os principais avanços na qualidade de vida foram consequência da ampliação do sistema público de saúde, diretrizes e padronização de medidas e orientações de organizações internacionais como a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a fabricação e o desenvolvimento dos tratamentos médicos, a exemplo dos fármacos que contribuem para minimizar ou tratar doenças, com destaque para o HIV, a malária e a tuberculose, especificamente em países relativamente pobres. Os autores avaliaram também como as taxas de mortalidade e a expectativa de vida se relacionavam antes de 1940 e depois desse ano, e comprovaram a eficácia das medidas adotadas em vários países durante a Segunda Guerra Mundial, implicando aumento de até 1,8% na população, dado um aumento de 1% na expectativa de vida, e tendo a renda *per capita* um efeito positivo sobre as intervenções nos sistemas de saúde.

Originalmente, Preston (1975) analisou e interpretou a relação entre a renda *per capita* e a expectativa de vida², em que aumentos da renda estão associados com aumentos da expectativa de vida. Segundo Bloom *et al.* (2018), a relação de causalidade entre saúde e renda tem resultados ambíguos em dados *cross-section* e de séries temporais para diferentes países, mas, em geral, há resultados mostrando que o aumento de tratamento médico e a inovação em medicamentos e vacinas reduzem a mortalidade e o número de doenças. Deaton (2006; 2013) argumentou que o conhecimento e o desenvolvimento de bens e serviços relacionados à saúde dependem da melhor alocação dos recursos; a demanda por saúde é particularmente relevante, enquanto sua oferta deve acompanhar as transformações sociais e tecnológicas. Entre os potenciais impactos

1 A pandemia provocada pela COVID-19 agravou-se consideravelmente no Brasil do início de 2021 ao mês de abril. Rocha *et al.* (2021) expuseram a fragilidade do sistema de saúde e da população nos municípios e estados mais pobres do País, a partir dos dados das mortes pela doença em 2020. Pesquisas recentes buscam entender a relação entre o risco de casos graves da doença causada pelo SARS-CoV-2 e a obesidade.

2 A chamada Curva de Preston pode ter efeito causal bidirecional e difere no tempo conforme o estágio de desenvolvimento. Ver Hansen & Lønstrup (2015) e Preston (1975).

da renda na saúde, estão a nutrição, o acesso aos serviços médicos e a construção de redes sanitárias e produção de água limpa. Tratamentos médicos modernos podem ser considerados bens de luxo entre os mais pobres, e as inovações na medicina são frequentemente caras quando surgem.

Hansen & Lønstrup (2015) estimaram a relação entre o logaritmo da expectativa de vida e da taxa de crescimento do PIB *per capita* e da população a partir de um modelo de efeito fixo e verificaram que as doenças tiveram efeitos negativos sobre o crescimento da renda e a expectativa de vida para um conjunto de países ao longo do século XX.

Bloom *et al.* (2004) apresentaram uma seleção de estudos que utilizaram diferentes metodologias a partir de regressões para o período entre 1960 e 1990, e encontraram um efeito positivo e estatisticamente significativo entre crescimento econômico e saúde (expectativa média de vida); o aumento de um ano na expectativa de vida da população contribuiu para um aumento de 4% do PIB. Pessoas mais saudáveis têm melhores condições de produzir mais e receber maiores ganhos e menor chance de se afastar do trabalho por causa de doenças. A saúde é uma forma de capital humano, assim como a educação, e também contribui para a qualidade da força de trabalho.

A Tabela 1 apresenta algumas informações sobre o perfil do sistema de saúde no Brasil, inclusive o número de pessoas ocupadas/empregadas e as despesas em relação ao PIB. Nas três últimas linhas, observa-se que as despesas *per capita* das famílias foram sempre superiores às despesas *per capita* do

governo no período analisado, embora o setor público tenha gastos substanciais com subsídios de medicamentos e nas despesas de consumo final.

Weil (2007) analisou a relação entre produtividade e saúde, em que o capital investido em saúde contribui para o crescimento econômico. A baixa produtividade de países menos desenvolvidos é explicada em parte porque os trabalhadores não têm boas condições de saúde e/ou recursos suficientes para investir em cuidados básicos como higiene e água potável. Para Acemoglu (2009), a convergência de renda e aumentos na renda *per capita*, entre países em diferentes níveis de desenvolvimento, pode não ocorrer, na medida em que há um aumento da expectativa de vida e da saúde. A explicação é que o aumento da população reduz o capital e a terra por trabalhador, reduzindo o nível de produto da economia. Um pequeno efeito da saúde na produtividade pode não reverter os efeitos sobre a renda *per capita*. Ashraf *et al.* (2009) simularam os efeitos de choques de saúde e capital humano na produtividade e encontraram efeitos relativamente baixos sobre o crescimento no longo prazo, embora as questões humanitárias superem os argumentos econômicos.

Em quase 60 anos, os dados do Banco Mundial apresentados na Tabela 2 mostram que a expectativa de vida no Brasil cresceu 40%, o que equivale a um aumento de 21 anos. Simultaneamente, a taxa de fertilidade caiu e a população aumentou a taxas decrescentes: a taxa de fertilidade era de 6,1 nascimentos por mulher em 1960 e, em 2018, era de 1,7.

Tabela 1. Dimensão da saúde no Brasil, 2010-2017

Indicadores	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Despesas com consumo final de bens e serviços de saúde (% PIB)	7,96	7,81	7,91	8,17	8,68	9,11	9,30	9,24
Despesas com saúde no total das despesas de consumo final do governo (%)	18,94	18,73	18,55	18,86	19,52	19,58	19,51	19,16
Despesas com saúde no total das despesas de consumo final das famílias (%)	7,26	7,17	7,32	7,46	7,84	8,18	8,28	8,31
Ocupados na saúde privada (milhões)	2,29	2,45	2,62	2,69	2,97	3,08	3,22	3,35
Ocupados na saúde pública (milhões)	1,56	1,59	1,65	1,84	1,78	1,90	2,05	2,15
Ocupados no comércio de produtos farmacêuticos, perfumaria e médico-odontológicos (milhões)	1,03	1,06	1,11	1,17	1,22	1,20	1,22	1,27
Total de ocupados em atividades relacionadas à saúde (milhões)	5,23	5,46	5,73	6,05	6,34	6,60	6,94	7,26
Despesas <i>per capita</i> do governo com consumo final de bens e serviços de saúde (R\$)	716,86	728,93	738,33	793,25	840,81	809,08	810,56	797,43
Despesas <i>per capita</i> das famílias e ISFL com consumo final de bens e serviços de saúde (R\$)	870,91	903,27	965,81	1.030,22	1.116,29	1.099,89	1.091,74	1.114,52
Subsídios ao Programa Farmácia Popular (milhões R\$)	332,42	730,68	1.190,14	1.505,74	1.664,19	1.973,33	1.801,50	1.842,04

Fonte: Elaboração própria. IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Contas Nacionais (2020). ISFL são as Instituições Sem Fins de Lucro a Serviço das Famílias. Os valores monetários foram corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), ano-base, 2010 = 100.

Tabela 2. População e saúde, Brasil, 1960-2018

Período	Taxa de Mortalidade	Varição %	Taxa de Fertilidade	Varição %	Expectativa de Vida	Varição %	População	Varição %
1960	13,4	-	6,1	-	54,1	-	72.179.226	-
1970	10,2	-23,9	5,0	-18,0	58,9	8,8	95.113.265	31,8
1980	8,4	-17,1	4,0	-18,8	62,6	6,3	120.694.009	26,9
1990	6,9	-17,5	2,9	-28,1	66,3	5,9	149.003.223	23,5
2000	6,2	-10,9	2,3	-20,7	70,1	5,7	174.790.340	17,3
2010	6,0	-2,3	1,8	-21,9	73,6	5,0	195.713.635	12,0
2018	6,5	6,7	1,7	-3,7	75,7	2,8	209.469.333	7,0

Fonte: Elaboração própria. Indicadores de Desenvolvimento do Banco Mundial (WDI): *Death rate, crude (per 1,000 people); Fertility rate, total (births per woman); Life expectancy at birth, total (years); Population, total.*

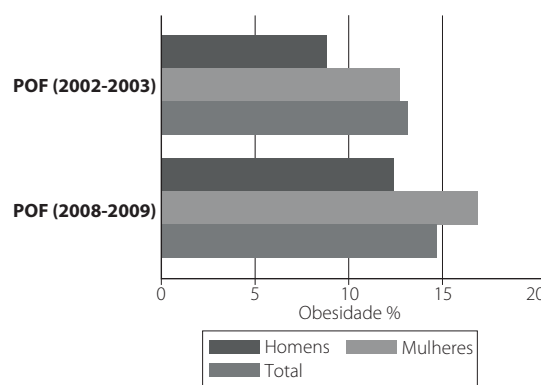
Fertilidade, mortalidade, capital humano e crescimento econômico foram analisados no modelo proposto por Kalemli-Ozcan (2003), que introduz a incerteza quanto ao número de crianças que sobrevivem: quando a mortalidade diminui, diminui a incerteza, e o número de nascimentos por criança decresce. Menor mortalidade precede menor fertilidade, e a população aumenta para depois diminuir a taxas decrescentes, e maior é o incentivo para o investimento na educação de jovens e crianças: se há aumento no salário e do consumo, maior é o custo de oportunidade de crianças, e o efeito substituição prevalece para níveis mais elevados de renda. É importante ressaltar que o modelo é analisado também sem incerteza quanto ao número de nascimentos esperados e, em um cenário com pouca disseminação de métodos contraceptivos e programas de planejamento familiar, pode não haver diminuição nas taxas de fertilidade.

Tamura (2006) identificou que a mortalidade está negativamente relacionada com a escolaridade e a taxa de retorno da educação e positivamente relacionada com a fertilidade. Existe incerteza sobre o nascimento de crianças, pois há uma probabilidade de morte para cada faixa etária. Os pais maximizam a utilidade do consumo advinda do próprio consumo, da fertilidade e da utilidade advinda do nascimento das crianças. Segundo o autor, a alta mortalidade aumenta o número de crianças nascidas e reduz o investimento em capital humano para cada criança, enquanto a redução da fertilidade reduz o custo do investimento em capital humano e permite aumentar o investimento na educação das crianças. O ensino de cuidados com a saúde pelos pais, médicos ou professores e o desenvolvimento de vacinas e do saneamento básico contribuem para o aumento do capital humano e para a redução da mortalidade.

O efeito de um menor índice de massa corporal (IMC) sobre o risco de mortalidade foi estudado extensivamente na literatura, envolvendo milhões de adultos em diferentes países, sendo maior em termos de perda de anos de vida entre os jovens em faixas de excesso de peso. Olshansky *et al.* (2005) apresentaram estimativas da probabilidade de morte

para obesos e não obesos por sexo, raça, idade, IMC variando de 17 a 45 e, ainda, o cálculo da redução da mortalidade num cenário com IMC ótimo, estabelecido em 24. Se a obesidade não existisse, a expectativa de vida aumentaria entre 0,21 e 1,08 ano, entretanto, com obesidade severa, o efeito negativo na longevidade variou de 5 a 20 anos nos Estados Unidos. Os dados sobre obesidade no Brasil, a partir da Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), são apresentados na Figura 1.

Monteiro *et al.* (2003) observaram que o risco de obesidade cresceu em todas as faixas de escolaridade, sendo máxima entre as pessoas com maior escolaridade no período de 1975-1989; no período de 1989-1997, a obesidade foi maior entre as pessoas sem escolaridade e diminuiu com o aumento da escolaridade. Hoffmann (2012), a partir dos dados da POF 2008-2009, estimou um modelo *logit*, no qual a probabilidade de sobrepeso e obesidade entre homens e mulheres na região Sul foi maior do que na região Nordeste. Para as mulheres, o efeito da escolaridade foi positivo na faixa de 3-4 anos de escolaridade e negativo na faixa igual ou maior que 11 anos, e para os homens permanece positivo nas faixas de escolaridade mais elevadas.



Fonte: Elaboração própria. Hoffmann (2012) e Miljkovic *et al.* (2018).

Figura 1. Prevalência da obesidade por sexo, percentual de pessoas com idade ≥ 20 anos.

O número de pessoas obesas aumentou entre os indivíduos de 18 a 64 anos de idade e diminuiu com o aumento dos anos de escolaridade; é o que mostram os dados dos relatórios do Ministério da Saúde (2020). A obesidade também aumentou nas capitais brasileiras tanto na população adulta como entre homens e mulheres (Tabela 3).

Yach *et al.* (2006) analisaram o avanço epidêmico do sobrepeso e da obesidade em nível global e seus impactos econômicos. Doenças cardiovasculares, alguns carcinomas e casos de diabetes estavam associados à obesidade. As estimativas até 2030 indicam que a obesidade será um problema de saúde comum nos países em desenvolvimento, como ocorreu com o tabaco nos anos 1970. Os custos com o tratamento de diabetes aumentam os custos com saúde, na medida em que estão relacionados com outras complicações,

e.g., cegueira e amputação. Os autores ainda mostraram evidências de redução dos rendimentos, desemprego e aposentadoria prematura, além dos custos com o tratamento de diabetes. O custo com saúde variou entre 15% e 30% do rendimento das famílias pobres que não tinham acesso ao sistema de saúde público em países como Índia, China e Bangladesh.

Políticas públicas podem reduzir as perdas sociais, e as empresas podem ter ganhos ao comercializar alimentos saudáveis e/ou investindo na saúde dos funcionários. Em alguns países é menos caro comprar alimentos menos saudáveis; subsídios para alimentos mais nutritivos e campanhas voltadas para a mudança dos hábitos alimentares são alternativas para diminuir os gastos com saúde e aumentar a expectativa de vida. Segundo Oliveira & Hoffmann (2015), as

Tabela 3. Percentual de pessoas com IMC ≥ 30 kg/m² nas capitais federais, Brasil, 2006/2019

Capital	Pessoas com idade ≥ 18 anos		Homens		Mulheres	
	2006	2019	2006	2019	2006	2019
	Aracaju – SE	13,6	20,6	15,4	18,7	11,9
Fortaleza – CE	11,9	19,9	14,5	18,9	9,3	20,9
João Pessoa – PB	13,9	20,4	15,7	18,6	12,2	21,8
Maceió – AL	13,3	20,0	12,6	17,5	14,0	22,0
Natal – RN	13,1	22,5	15,1	24,3	11,2	21,0
Recife – PE	11,9	21,7	10,9	19,7	12,7	23,4
Salvador – BA	9,7	18,1	9,7	15,5	9,6	20,3
São Luís – MA	8,7	17,2	8,2	18,8	9,3	15,8
Teresina – PI	10,5	17,6	11,3	17,1	9,6	18,0
Belém – PA	13,1	19,6	17,1	20,1	8,9	19,1
Boa Vista – RR	12,6	21,2	13,8	24,6	11,1	17,9
Macapá – AP	13,2	22,9	15,4	20,4	10,6	25,2
Manaus – AM	13,5	23,4	13,2	21,0	13,9	25,7
Palmas – TO	8,8	15,4	10,0	16,6	7,5	14,3
Porto Velho – RO	12,8	19,9	12,9	21,6	12,7	18,0
Rio Branco – AC	11,4	23,3	11,6	23,3	11,1	23,4
Belo Horizonte – MG	8,7	19,9	9,6	20,7	7,9	19,2
Rio de Janeiro – RJ	12,5	21,7	11,9	20,1	13,1	23,1
São Paulo – SP	11,0	19,9	9,7	18,5	12,1	21,1
Vitória – ES	10,4	17,6	11,1	16,0	9,8	19,1
Campo Grande – MS	11,6	22,5	11,6	23,0	11,7	22,0
Cuiabá – MT	13,6	22,5	14,5	21,9	12,7	23,0
Goiânia – GO	9,2	19,5	9,0	20,6	9,5	18,6
Distrito Federal – DF	10,0	19,6	10,5	18,6	9,6	20,4
Curitiba – PR	12,3	19,4	12,4	21,1	12,3	17,9
Florianópolis – SC	9,9	17,8	9,1	18,8	10,7	16,8
Porto Alegre – RS	12,6	21,6	11,3	23,2	13,8	20,3

Fonte: Elaboração própria. Ministério da Saúde (2020).

elasticidades-renda são maiores do que 1 para alimentos orgânicos agrícolas no Brasil, inclusive frutas, verduras, legumes e alimentos *light/diet*, consumidos por pessoas com maiores níveis de renda e escolaridade, e o preço desses alimentos é relativamente elevado, diminuindo o consumo por famílias de renda mais baixa.

Vaz & Hoffmann (2020) estimaram elasticidades-renda para vários alimentos, as despesas das famílias e classes da renda familiar *per capita* (RFPC), comparando as pesquisas 2002/2018. Houve queda dos gastos com alimentos tradicionais (e.g., arroz, feijão, macarrão) e com produtos *light* e *diet* no período analisado. A elasticidade-renda média dos dispêndios no domicílio foi menor que fora do domicílio e é baixa no caso de alguns alimentos tradicionais; diferentemente dos produtos *diet* e *light*, que tiveram valores maiores do que a unidade. A análise da RFPC mostrou elevada desigualdade; no caso da farinha de mandioca, o dispêndio diminui quando a renda aumenta, ainda que esse produto tenha representatividade sessenta vezes maior na renda do décimo mais pobre do que na renda do décimo mais rico.

Bloom *et al.* (2018) mostram uma vasta literatura teórica e empírica sobre a relação causal entre saúde e crescimento econômico, dos problemas de mensuração e da variedade de medidas e métodos econométricos, que levam frequentemente a relações positivas, entretanto com efeitos relativamente pequenos. No contexto apresentado, este trabalho pretende trazer novas estimativas e análises para um período mais recente, atualizando a literatura nacional sobre os potenciais impactos da saúde, e mais especificamente da obesidade sobre a renda em nível de estados. A seção 3 apresenta a estratégia empírica empregada neste artigo.

Métodos

Modelo empírico

Esta seção estabelece o modelo empírico, a partir da literatura internacional, para analisar a relação entre a saúde, a renda, a obesidade e a escolaridade com base em informações disponíveis para o Brasil. O modelo empírico proposto neste artigo foi estabelecido a partir das abordagens propostas por Bloom *et al.* (2004), Hansen & Lønstrup (2015), Bansal & Zilberman (2020) e Loureiro & Nayga (2005). Para n unidades *cross-section* i observados em T períodos de tempo, com $i = 1, \dots, n$ e $t = 1, \dots, T$ e admitindo $E(\varepsilon_{it}) = 0, \text{Var}(\varepsilon_{it}) = \sigma^2, \text{Cov}(\varepsilon_{it}, \varepsilon_{jt}) = 0$, se $t \neq s$ ou $i \neq j$, tem-se o modelo da expressão (1), sem constante com K regressores em X_{it} e um vetor de parâmetros β :

$$Y_{it} = \beta' X_{it} + \varepsilon_{it} \quad (1)$$

Na expressão (2), o efeito individual é $z_i' \alpha$, onde z_i contém constante e um conjunto de variáveis individuais, observados ou não, sempre constantes no tempo. Se z_i é observado, podem-se utilizar mínimos quadrados ordinários (MQO).

$$y_{it} = z_i' \alpha + \beta x_{it}' + \varepsilon_{it} \quad (2)$$

Em uma regressão com dados agrupados, se z_i contém uma única constante, α e β são estimados de maneira eficiente e consistente por MQO. Se z_i não é observável e correlacionado com x_{it} , β passa a ser inconsistente e ineficiente e um modelo de efeito fixo $y_{it} = \alpha_i + \beta x_{it}' + \varepsilon_{it}$, onde $\alpha_i = z_i' \alpha$, contém os efeitos observáveis e especifica uma média condicional estimável. As diferenças entre as unidades *cross-section* são obtidas por diferenças nos termos constantes no modelo de efeito fixo e α_i é um parâmetro a ser estimado. Se Y_i e X_i são T observações da i -ésima unidade $Y_i = \gamma \alpha_i + X_i \beta + \varepsilon_i$.

De maneira alternativa, se a heterogeneidade individual não é observável, por pressuposição, é não correlacionada com x_{it} , o modelo da expressão (3) especifica um elemento aleatório individual u_i , semelhante a ε_{it} .

$$y_{it} = \alpha + \beta x_{it}' + \varepsilon_{it} + u_i \quad (3)$$

O erro aleatório associado a cada unidade *cross-section* não é correlacionado com os outros regressores e os α_i 's são aleatórios: $Y_{it} = \alpha_i + \beta x_{it}' + \varepsilon_{it}$ e $\alpha_i = \alpha + u_i$. O modelo de efeito aleatório pressupõe que $E(\varepsilon_{it}) = E(u_i) = 0, E(\varepsilon_{it}^2) = \sigma_\varepsilon^2, E(u_i^2) = \sigma_u^2, E(\varepsilon_{it}, u_j) = 0, E(\varepsilon_{it}, \varepsilon_{js}) = 0$ se $t \neq s$ ou $i \neq j$. A hipótese nula do teste de Hausman admite que não existe correlação entre u_i e X_i . no caso de rejeição, o modelo de efeito fixo é mais eficiente que o modelo de efeito aleatório.

Pode-se representar os efeitos da saúde no crescimento econômico por meio de uma função de produção, conforme a expressão (4).

$$Y = AK^\alpha L^\beta e^{\varphi_1 \text{esc} + \varphi_2 \text{saúde}} \quad (4)$$

onde Y é o PIB; A é a Produtividade Total dos Fatores (PTF); K é o capital físico; L é a força de trabalho; o capital humano inclui a média dos anos de estudo, e a *proxy* para saúde.

$$y_{it} = a_{it} + ak_{it} + \beta l_{it} + \varphi_1 \text{esc}_{it} + \varphi_2 \text{saúde}_{it} \quad (5)$$

Na expressão (5), a_{it} é o nível da PTF de uma economia i no tempo t , entretanto não é observado e aparece no termo de erro, e y_{it}, k_{it} e l_{it} são os logaritmos do produto, do estoque de capital físico e da força de trabalho. Admitindo que $a_{it} = a_i^* + a_t^* + v_{it}$ e $v_{it} = \rho v_{i,t-1} + \varepsilon_{it}$, sendo $0 < \rho < 1$ e ε_{it} um choque aleatório, cada localidade tem um estado estacionário com um nível de PTF representado por a_i^* e uma fronteira tecnológica a_t^* . A PTF, a_{it} , desvia-se do estado estacionário por v_{it} , e a velocidade da difusão tecnológica para a qual a PTF converge é $1 - \rho$. A PTF pode variar entre diferentes economias de acordo com a qualidade das instituições políticas (Bloom *et al.*, 2004).

A expressão (5) é a base para as especificações dos modelos cujos resultados são apresentados na seção 4, sempre considerando as *proxies* para saúde, capital humano e os fatores produtivos. As variáveis foram relacionadas de acordo com a revisão de literatura.

Estatísticas descritivas e fonte de dados

O IBGE produz a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua desde 2012 e investiga os rendimentos, a habitação e a força de trabalho por todo o território nacional. O Atlas Brasil do PNUD disponibiliza mais de

330 indicadores. Para avaliar a obesidade, entre outras doenças, o Ministério da Saúde elaborou a Vigitel³, que teve início em 2006. Essa pesquisa é realizada anualmente por meio de amostras de domicílios com linha de telefone fixo da população com mais de 18 anos de idade. Foram

coletadas informações dessas bases de dados para o período de 2012 a 2017 para as 27 UFs brasileiras. Adicionalmente, foram utilizadas séries disponibilizadas pelo Ipeadata para o período de 1993 a 2014. A Tabela 4 resume as estatísticas da seção 4.

Tabela 4. Estatísticas descritivas das variáveis*

Período (2012-2017)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
Esperança de vida (ESP)	73,63	78,37	69,38	2,06	IBGE
Mortalidade infantil (MI)	15,89	26,08	8,42	4,32	IBGE
Escolaridade (ESC)	7,52	10,33	5,63	1,02	IBGE
População (POP)	7.517.218	45.103.052	426.464	8.829.946	IBGE
Índice de educação (IE)	0,69	0,84	0,57	0,06	PNUD
Índice de longevidade (IL)	0,81	0,89	0,74	0,03	PNUD
Obesidade (OB)	18,17	27,20	13,20	2,54	Vigitel
Período (1993-2009)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
Produto Interno Bruto (PIB)	105303.322	1164873.663	2870.362	185394.458	Ipeadata
Escolaridade (ESC)	5,81	9,64	3,05	1,23	IBGE
Água potável (AG)	0,80	1,00	0,26	0,16	Ipeadata
População em idade ativa (PIA)	5.199.561	35.942.627	117.895	6.527.987	Ipeadata
Despesas com saúde (DSS)	881552.674	14170226.240	916553	1558736.465	Ipeadata
Estoque de capital (ENI)	5.188.059	54.032.831	6.398	9.298.723	Ipeadata
Período (2006-2009)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
Produto Interno Bruto (PIB)	12524.478	116487.366	500705	21585.320	Ipeadata
Escolaridade (ESC)	6,57	9,64	4,68	1,07	IBGE
Água potável (AG)	0,86	1,00	0,55	0,12	Ipeadata
Obesidade (OB)	11,25	17,30	8,70	2,61	Vigitel
População em idade ativa (PIA)	5.779.686	35.942.627	247.872	7.124.071	Ipeadata
Despesas com saúde (DSS)	168136.296	1417022.624	17262.713	225015.828	Ipeadata
Estoque de capital (ENI)	625.168	5.403.283	1.426	1.092.923	Ipeadata
Período (1993-2011)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
PIB <i>per capita</i> (PIBPC)	13,83	58,91	4,32	9,05	Ipeadata
Escolaridade (ESC)	5,89	9,87	3,05	1,26	IBGE
Água potável (AG)	0,81	1,00	0,26	0,16	Ipeadata
Despesas com saúde (DSS)	98167.429	1665182.089	916553	174387.100	Ipeadata
Estoque de capital (ENI)	529.546	5.598.927	640	948.711	Ipeadata
Período (2006-2011)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
PIB <i>per capita</i> (PIBPC)	15,75	58,91	5,91	9,73	Ipeadata
Escolaridade (ESC)	6,65	9,87	4,68	1,08	IBGE
Água potável (AG)	0,87	1,00	0,55	0,11	Ipeadata
Obesidade (OB)	13,26	19,60	9,20	2,20	Vigitel
Despesas com saúde (DSS)	182176.576	1665182.089	17262.713	245586.094	Ipeadata
Estoque de capital (ENI)	636.117	5.598.927	1.426	1.109.200	Ipeadata

3 Essa não é uma pesquisa aleatória da população, como a PNAD e a POF, por exemplo, e é limitada às capitais. Para uma discussão mais detalhada, ver Conde & Borges (2011, p. 77).

Período (2005-2014)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
Rendimento do trabalho (RT)	1.222,44	3.230,25	461,68	443,73	IBGE
Escolaridade (ESC)	6,73	10,08	4,18	1,16	IBGE
Água potável (AG)	0,87	1,00	0,45	0,12	lpeadata
Despesas com saúde (DSS)	2016845.936	2051598.218	8493.762	2778082.758	lpeadata
Estoque de capital (ENI)	6377613.662	55989.265	1.305	1097631.971	lpeadata
Índice Firjan Geral (IFG)	0,60	0,81	0,39	0,10	Firjan
Período (2006-2014)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
Rendimento do trabalho (RT)	1.287,79	3.230,25	613,85	441,71	IBGE
Escolaridade (ESC)	6,91	10,08	4,68	1,11	IBGE
Água potável (AG)	0,89	1,00	0,55	0,10	lpeadata
Obesidade (OB)	15,24	22,40	10,10	3,47	Vigitel
Despesas com saúde (DSS)	223852.160	2051598.218	17262.713	296067.081	lpeadata
Estoque de capital (ENI)	650.913	5.598.927	1.426	1.116.798	lpeadata
Índice Firjan Geral (IFG)	0,61	0,81	0,40	0,10	Firjan
Período (2012-2016)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
Esperança de vida (ESP)	73,50	78,12	69,38	2,04	lbge
Escolaridade (ESC)	7,45	10,19	5,63	1,02	lbge
Rendimento do trabalho (RT)	1.221,35	2.655,41	650,30	382,46	lbge
Obesidade (OB)	18,00	27,20	13,20	2,51	Vigitel
Índice Firjan Geral (IFG)	0,64	0,80	0,49	0,08	Firjan

* Foi necessário o uso de subperíodos devido à disponibilidade de informações, inclusive a prevalência de obesidade, que passou a ser publicada a partir de 2006. Os dados representam os períodos das estimativas das Tabelas 6 e 7. O **Apêndice A** contém as informações para um período maior.

Nota: Os dados acima descrevem o conjunto das UFs, que é diferente das unidades estatísticas. RT: rendimento do trabalho (R\$); PIB: Produto Interno Bruto (R\$); PIBPC: PIB *per capita* (mil R\$); ESC: escolaridade (anos); AG: água potável (% domicílios); PIA: população em idade ativa (número de indivíduos); DSS: despesas com saúde e saneamento (R\$); ENI: consumo de energia elétrica industrial (MWh – proxy para o estoque de capital); ESP: esperança de vida ao nascer (anos); MI: mortalidade infantil (1.000 nascidos vivos); POP: população total (nº habitantes); IE: índice de desenvolvimento humano de educação; IL: índice de desenvolvimento humano de longevidade; OB: percentual de obesos, IMC ≥ 30 kg/m² (capitais dos estados); IFG: Índice Firjan Geral de Desenvolvimento Municipal. As séries monetárias foram expressas em valores reais. Fonte: Elaboração própria.

O Índice Firjan de Desenvolvimento Municipal (IFDM), baseado no índice de desenvolvimento humano, é calculado a partir de indicadores socioeconômicos de emprego, renda, educação e saúde. Esse índice foi ajustado pela população dos municípios dos estados e incluído na presente análise.

Resultados e discussão

Esta seção está estruturada da seguinte forma: em primeiro lugar são analisadas as estatísticas descritivas para as 27 unidades federativas (UFs). Na sequência, foram apresentadas as estimativas das relações entre renda e saúde no nível dos estados brasileiros.

Houve um percentual maior de obesos em estados da região Norte e Centro-Oeste do Brasil. O Sudeste e o Sul tiveram indicadores de saúde e de educação relativamente altos e nota-se um nível de renda relativamente baixo na maioria dos estados do Nordeste, para os dados selecionados em 2017 (ver a Tabela 5). É interessante observar a discrepância entre os indicadores do Distrito Federal em relação aos estados e ao Brasil como um todo. No Amapá, Maranhão e Rondônia, a mortalidade infantil é mais que o dobro do valor observado no Espírito Santo, Santa Catarina e Paraná, por exemplo.

Os efeitos das variáveis de saúde, capital humano e dos fatores produtivos sobre o PIB e o PIB *per capita* do conjunto das UFs foram apresentados na Tabela 6. De acordo com os resultados obtidos a partir do modelo proposto por Bloom *et al.* (2004), os efeitos dos gastos com saúde e saneamento tiveram efeitos reduzidos, mas positivos sobre o PIB e o PIB *per capita*. A disponibilidade de água potável reduz a possibilidade de contaminação por várias doenças e melhora da capacidade produtiva dos indivíduos, aumentando a renda *per capita*. Anteriormente, Bloom *et al.* (2018) apresentaram uma ampla revisão, em que foram observados efeitos positivos da saúde sobre a renda.

Em termos relativos, os maiores efeitos sobre o PIB estavam associados à escolaridade e à força de trabalho em todos os períodos analisados, sendo sempre positivo, coerente com a teoria do capital humano; ademais, a escolaridade contribui para a qualidade da mão de obra empregada. O estoque de capital teve efeitos positivos sobre o crescimento econômico. Hansen & Lønstrup (2015) analisaram um painel para os anos de 1900, 1940 e 1980 utilizando o logaritmo do PIB *per capita* e da expectativa de vida e encontraram uma relação negativa e significativa no longo prazo.

Tabela 5. Indicadores, Brasil, 2017

Sigla UFs	Mortalidade infantil	Esperança de vida ao nascer	População total	Índice de longevidade	Anos de estudo	Índice de educação	Rendimentos do trabalho	Obesidade percentual
RO	19,55	71,53	1.796.762	0,78	7,26	0,70	1.091,27	22,40
AC	16,34	74,25	816.603	0,82	7,09	0,68	1.033,27	20,50
AM	17,67	72,14	3.918.175	0,79	8,50	0,74	1.097,26	23,80
RR	17,02	71,84	466.021	0,78	8,96	0,77	1.324,26	16,60
PA	16,07	72,29	8.328.271	0,79	7,32	0,66	858,36	18,00
AP	23,03	74,19	791.788	0,82	8,70	0,71	1.392,18	23,60
TO	15,34	73,65	1.537.879	0,81	7,69	0,73	1.090,80	15,90
MA	20,32	70,85	6.964.705	0,76	6,51	0,68	768,12	17,90
PI	18,53	71,23	3.219.953	0,77	6,56	0,67	785,28	15,70
CE	13,79	74,07	9.021.470	0,82	7,06	0,72	943,99	19,20
RN	14,05	75,96	3.507.564	0,85	7,24	0,68	954,52	18,50
PB	15,37	73,53	4.002.758	0,81	6,85	0,67	1.048,13	18,60
PE	12,14	74,27	9.415.052	0,82	7,32	0,69	1.034,33	21,00
AL	18,34	71,97	3.369.183	0,78	6,38	0,64	851,67	19,40
SE	15,43	72,92	2.288.163	0,80	7,06	0,64	963,17	19,60
BA	16,64	73,71	15.324.591	0,81	7,04	0,65	998,50	19,50
MG	10,42	77,49	21.110.383	0,88	7,97	0,75	1.200,52	16,40
ES	8,42	76,02	4.012.291	0,85	8,29	0,73	1.283,32	16,80
RJ	11,12	76,48	16.723.083	0,86	9,28	0,76	1.495,00	20,20
SP	9,56	76,26	45.103.052	0,85	9,32	0,83	1.803,47	18,50
PR	8,94	75,55	11.310.996	0,84	8,22	0,76	1.515,16	18,10
SC	8,90	76,97	6.988.533	0,87	8,60	0,78	1.525,93	15,00
RS	9,34	75,95	11.310.085	0,85	8,52	0,73	1.505,16	19,00
MS	13,62	75,80	2.647.973	0,85	8,11	0,71	1.363,83	23,40
MT	16,49	74,47	3.297.200	0,83	7,93	0,76	1.376,66	22,70
GO	14,52	74,34	6.779.027	0,82	8,11	0,74	1.365,30	17,90
DF	10,32	78,37	3.036.006	0,89	10,33	0,80	2.611,52	15,30
Brasil	12,81	75,99	207.087.567	0,85	8,22	0,74	1.379,08	18,90

Fonte: Elaboração própria. IBGE, PNUD e Ministério da Saúde (2020).

Tabela 6. Efeitos da obesidade e dos fatores de produção no PIB dos estados⁵

Variável dependente	PIB		PIB per capita	
Escolaridade	0,476* (0,072)	0,272* (0,087)	0,637* (0,077)	2,645* (0,150)
Domicílios com água potável	-0,112* (0,072)	-0,013 (0,095)	-0,078 (0,084)	0,416* (0,159)
Despesas com saúde e saneamento	0,011** (0,004)	0,041*** (0,021)	0,009*** (0,005)	-0,031 (0,033)
Força de trabalho	0,697* (0,081)	0,822* (0,205)	-	-
Estoque de capital	0,109* (0,028)	0,148* (0,053)	0,106* (0,024)	0,045* (0,014)
Obesidade	-	0,064* (0,023)	-	-0,265* (0,083)
Constante	3,338* (0,517)	1,934 (1,470)	0,460** (0,207)	-1,509* (0,393)
R ²	0,90	0,89	0,38	0,88
Efeitos fixos	Sim	Sim	Não	Não
Observações	378	108	405	135
Período	1993-09	2006-09	1993-11	2006-11

⁵ Os modelos foram ajustados de acordo com Bloom *et al.* (2004). Note-se que os resultados das Tabelas 6 e 7 utilizam subperíodos devido à disponibilidade de informações sobre obesidade.

* Significativo a 1%. ** Significativo a 5%. *** Significativo a 10%. Erros-padrão robustos. Variáveis e controles.

Fonte: Resultados da pesquisa.

A relação entre renda e expectativa de vida foi ajustada para uma série temporal dos dados do Brasil no período de 1960 a 2019 (Figura 2). As estimativas para o País mostram que o aumento de 1% na renda *per capita* aumentou a expectativa de vida em 0,25% no período de 1960 a 2019 (p-valor = 0,000). Mais de 89% das variações na expectativa de vida foram explicadas pela renda; a correlação linear entre essas variáveis foi de 0,94 (p-valor = 0,000).

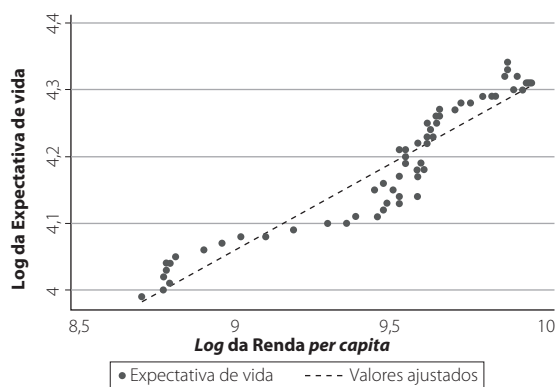
A *priori*, com base na literatura, espera-se um impacto negativo da obesidade sobre a renda; nesse sentido, dos modelos testados, foram duas as especificações que captaram esse efeito, destacados nas Tabelas 6 e 7. Por outro lado, o aumento da renda permite maior acesso a alimentos e a maior consumo de calorias, principalmente em áreas urbanas, que favorecem ainda a demanda por alimentos industrializados. Para os países da OCDE, Loureiro & Nayga (2005) identificaram alguns dos fatores que aumentam o sobrepeso e a obesidade, dentre os quais se destacam a maior participação da mulher na força de trabalho, o aumento dos gastos com consumo de alimentos fora do domicílio, a urbanização e o alto consumo de calorias. Os gastos com educação e alguns subsídios e impostos/taxas agrícolas tiveram um efeito negativo sobre o IMC de indivíduos superior a 25. Por outro lado, a fome é ou já foi um grave problema em vários países, entretanto a alta prevalência de obesidade limita a capacidade produtiva por ser um fator de risco para várias doenças, podendo, inclusive, ser a causa de morte prematura, portanto impactando negativamente o PIB.

A evolução da obesidade por sexo para o conjunto das capitais brasileiras é apresentada na Figura 3. A obesidade foi ligeiramente maior entre as mulheres do que entre os homens. Silva *et al.* (2021) observaram que a taxa de crescimento da obesidade foi maior entre as pessoas de 18 a 24 anos e que tinham mais de oito anos de escolaridade, no período de 2006 a 2019. No Brasil, o crescimento da epidemia

de obesidade e seus condicionantes foram abordados, por exemplo, nos trabalhos de Monteiro *et al.* (2003), Hoffmann (2012) e Miljkovic *et al.* (2018).

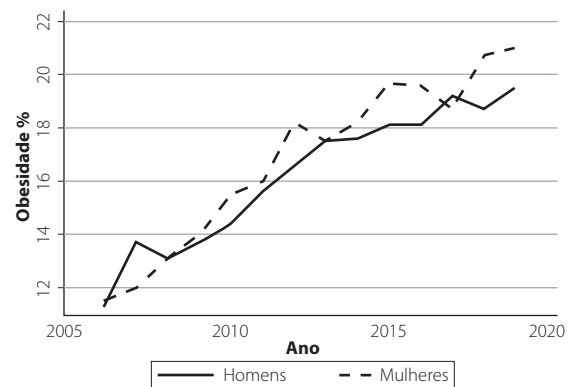
Ao optar por uma medida de renda distinta do PIB, estimou-se o impacto da saúde e da escolaridade sobre o rendimento do trabalho. A disponibilidade de informações permitiu avaliar, ainda, o efeito do índice Firjan sobre o rendimento, admitindo que esse índice seja um indicador razoável de saúde e bem-estar. A Tabela 7 mostra os efeitos sobre a renda média do trabalho. O parâmetro associado à água potável foi negativo e significativo no período de 2006 a 2014 para os estados brasileiros. Em parte, isso pode ser atribuído aos achados de Cruz *et al.* (2019), que, nesse período, notaram um baixo nível de eficiência dos serviços de água e esgoto no Brasil, que também é bastante heterogêneo em termos geográficos, de modo que seria possível obter melhores resultados alocando os recursos de maneira eficiente ou diminuindo os custos.

Nos três períodos considerados, os efeitos do índice Firjan e da escolaridade foram sempre positivos e estatisticamente significativos. As despesas com saúde e saneamento tiveram efeitos relativamente menores que a escolaridade, mas também foram positivos. O estoque de capital teve impacto negativo nos rendimentos, coerente com a necessidade e a reposição de máquinas e equipamentos para a execução de atividades de vários setores da economia. O aumento da expectativa de vida no período contribuiu para a queda nos rendimentos. Hansen & Lønstrup (2015) encontraram um resultado semelhante para a renda *per capita*. O aumento da expectativa de vida aumenta a população idosa, que, se for muito grande e inativa, pode ser superior aos empregados ativos no mercado de trabalho e a geração de renda. Esse é um tema muito discutido nas análises sobre os sistemas previdenciários. Acemoglu (2009) abordou o problema do ponto de vista da limitação do estoque de capital, sujeito ao crescimento da população.



Fonte: Elaboração própria. Indicadores de Desenvolvimento do Banco Mundial (WDI): *GDP per capita (constant 2010 LCU)*; *Life expectancy at birth, total (years)*.

Figura 2. Expectativa de vida e renda *per capita*, Brasil, 1960-2019.



Fonte: Elaboração própria. Ministério da Saúde (2020).

Figura 3. Obesidade por sexo, capitais brasileiras, 2006 a 2019.

Tabela 7. Efeitos da saúde, da obesidade e dos fatores de produção no rendimento

Variável dependente	Renda média do trabalho		
Escolaridade	1,658* (0,177)	1,309* (0,226)	1,327* (0,127)
Domicílios com água potável	-0,243 (0,158)	-0,329*** (0,191)	-
Despesas com saúde e saneamento	0,095* (0,022)	0,134* (0,303)	-
Estoque de capital	-0,033** (0,014)	-0,009 (0,049)	-
Índice Firjan	0,212*** (0,110)	0,289* (0,088)	0,724* (0,157)
Obesidade	-	0,079*** (0,046)	-0,099*** (0,050)
Expectativa de vida	-	-	-1,147** (0,526)
Constante	2,896* (0,370)	2,653* (0,443)	9,959* (2,249)
R ²	0,84	0,74	0,90
Efeitos fixos	Não	Sim	Não
Observações	270	216	135
Período	2005-14	2006-14	2012-16

* Significativo a 1%. ** Significativo a 5%. ***Significativo a 10%. Erros-padrão robustos. Variáveis e controles.

Fonte: Resultados da pesquisa.

O efeito estimado da obesidade variou conforme o período estimado. No primeiro, o aumento da obesidade eleva os rendimentos, mas, no período mais recente, a obesidade diminuiu os rendimentos. Estilos de vida mais sedentários e maior consumo de alimentos de baixa qualidade agravam a doença. Bansal & Zilberman (2020) avaliaram a prevalência da obesidade na saúde por gênero a partir de um painel de dados com informações de 183 países, entre 2007 e 2014, e verificaram que há impacto negativo da obesidade na expectativa de vida quando a obesidade é alta, devido ao maior risco de desenvolver outras doenças. Nesse sentido, a diminuição da saúde contribui para reduzir a renda.

Conclusão

A literatura sobre crescimento econômico e saúde é ampla, desenvolvendo-se ao longo da segunda metade do século XX. Essas teorias ajudam a explicar por que no Brasil houve aumento de 21 anos na expectativa de vida entre 1960 e 2018, considerando-se, entretanto, que doenças podem reverter esse ganho em saúde acumulado ao longo das décadas recentes. A obesidade, quando muito alta, reduz a expectativa de vida, o que tem impactos nos rendimentos. Cerca de 25% da população estava obesa em 2019 e aumentou em todas as capitais entre 2006 e 2019; isso ocorre desde a década de 1970 no Brasil e existem diferenças regionais importantes. A obesidade é uma das principais causas de mortes e de doenças associadas conforme estudos envolvendo milhões de pessoas em diferentes países. Este artigo estimou relações entre os rendimentos e o PIB, a partir de modelos de dados em painel aplicados à economia das 27 UFs.

Existe um percentual maior de obesos em estados da região Norte, Centro-Oeste e Nordeste do Brasil. O Sudeste e o Sul tiveram indicadores de saúde e de educação relativamente

altos, e na maioria dos estados da região Nordeste prevaleceu um nível de renda relativamente baixo, com níveis de obesidade semelhantes aos de outros estados com maior renda média. O Distrito Federal diferencia-se do restante do Brasil nos diferentes aspectos analisados no período.

Para diferentes períodos analisados, a escolaridade teve efeito positivo e relativamente alto para explicar o PIB e os rendimentos em nível dos estados. Os investimentos em água limpa e saúde, apesar de terem efeitos estimados relativamente menores, além de contribuírem positivamente para o PIB, tratam e evitam doenças, o que se reflete em menor mortalidade e maior expectativa de vida. A nutrição adequada da população pode prevenir doenças e elevar a longevidade. No período mais recente analisado, a obesidade teve efeito negativo no PIB *per capita* e nos rendimentos do trabalho. A renda média do trabalho também é influenciada pelo índice Firjan, o qual foi positivo e estatisticamente significativo. Espera-se que a mortalidade infantil se reduza com o aumento da saúde e da escolaridade; nesse caso, a expectativa de vida pode ser utilizada como *proxy* para a saúde, portanto o maior acesso à saúde e à educação tende a diminuir a mortalidade e contribui para o crescimento da população.

Análises sobre cuidados médicos adequados, taxação de alimentos processados, ricos em gordura e açúcar, e subsídios a alimentos saudáveis e de maior acesso para a população socioeconomicamente vulnerável, entre muitas outras ações planejadas, são úteis a fim de melhorar a segurança alimentar dos brasileiros. É interessante investigar, também, como promover a saúde e a educação das mulheres pode reduzir a mortalidade e incrementar os hábitos alimentares e a escolaridade das crianças. Este estudo tem limitações ao considerar *proxies* para a saúde da população, e a maior

disponibilidade de informações do setor pode orientar melhor as decisões públicas e privadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Referências bibliográficas

- Acemoglu D, Johnson S. Disease and Development: The Effect of Life Expectancy on Economic Growth. *J Polit Econ*. 2007;115(6).
- Acemoglu D. *Introduction to Modern Economic Growth*. Princeton: Princeton University Press; 2009.
- Ashraf QH, Lester A, Weil DN. When Does Improving Health Raise GDP? *NBER Macroeconomics Annual*. 2008;23:57-204. Available from: <https://www.journals.uchicago.edu/doi/10.1086/593084>. Accessed on: May 15, 2021.
- Bansal S, Zilberman D. Macroeconomic relationship between average life expectancy and prevalence of obesity: Theory and evidence from global data. *Agric Econ*. 2020;51(3):403-27. Available from: <https://doi.org/10.1111/agec.12562>. Accessed on: May 15, 2021.
- Bloom DE, Canning D, Sevilla J. The effect of health on economic growth: A production function approach. *World Develop*. 2004;32(1):1-13. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.worlddev.2003.07.002>. Accessed on: May 15, 2021.
- Bloom DE, Kuhn M, Prettner K. Health and Economic Growth. IZA Discussion Papers. n. 11939. Institute of Labor Economics (IZA). Bonn, 2018. Available from: <http://hdl.handle.net/10419/193233>. Accessed on: May 15, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Vigitec: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017, 2018, 2019. Available from: saude.gov.br. Accessed on: May 15, 2021.
- Conde WL, Borges C. O risco de incidência e persistência da obesidade entre adultos brasileiros segundo seu estado nutricional ao final da adolescência. *Rev Bras Epidemiol*. 2011;14(1 Supl):71-9.
- Cruz, FP, Motta RS, Marinho A. Análise da eficiência técnica e da produtividade dos serviços de água e esgotos no Brasil de 2006 a 2013. *Pesquisa e Planejamento Econômico*. 2019;49(3).
- Deaton A. The Great Escape: A Review of Robert Fogel's: The Escape from Hunger and Premature Death, 1700-2100. *J Econ Lit*. 2006;44(1):106-14. Available from: <https://www.jstor.org/stable/30032298>. Accessed on: May 15, 2021.
- Deaton A. *The Great Escape: Health, Wealth and the Origins of Inequality*. Princeton: Princeton University Press; 2013.
- Firjan – Índice Firjan de Desenvolvimento Municipal (IFDM). Rio de Janeiro; 2021. Available from: <https://www.firjan.com.br/ifdm/>. Accessed on: May 15, 2021.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(1):13-27.
- Hansen CW, Lønstrup L. The rise in life expectancy and economic growth in the 20th century. *Econ J*. 2015;125(584):838-52. Available from: <https://doi.org/10.1111/eoj.12261>. Accessed on: May 15, 2021.
- Hoffmann R. Condicionantes do sobrepeso e da obesidade de adultos no Brasil, 2008-2009. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2012;19(2):1-16.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). *Pesquisa Nacional da Saúde. Indicadores 2019*. Available from: <https://www.ibge.gov.br/>. Accessed on: Dec 10, 2020.
- Kalemli-Ozcan S. A stochastic model of mortality, fertility, and human capital investment. *J Develop Econ*. 2003;70(1):103-18. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0304-3878\(02\)00089-5](https://doi.org/10.1016/S0304-3878(02)00089-5). Accessed on: May 15, 2021.
- Loureiro ML, Nayga RM. International dimensions of obesity and overweight related problems: An economics perspective. *Am J Agric Econ*. 2005;87(1):567-75. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1467-8276.2005.00800.x>. Accessed on: Dec 10, 2020.
- Miljkovic D, Miranda SHG, Kassouf AL, Oliveira FCR. Determinants of obesity in Brazil: the effects of trade liberalization and socio-economic variables. *Applied Econ*. 2018;50(28):3076-88. Available from: <https://doi.org/10.1080/00036846.2017.1414939>. Accessed on: May 15, 2021.
- Monteiro CA, Conde WL, Castro IRR. A tendência cambiante da relação entre escolaridade e risco de obesidade no Brasil (1975-1997). *Cad Saúde Pública*. 2003;19(1):567-75. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2003000700008>. Accessed on: May 15, 2021.
- Oliveira FCR, Hoffmann R. Consumo de alimentos orgânicos e de produtos light ou diet no Brasil: fatores condicionantes e elasticidades-renda. *Segurança Alimentar e Nutricional*. 2015;22(1):541-57. Available from: <https://doi.org/10.20396/san.v22i1.8641571>. Accessed on: May 15, 2021.
- Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med*. 2005;352(11):1138-45.
- Preston SH. The Changing Relation between Mortality and Level of Economic Development. *Population Studies*. 1975;29(2):231-48. Available from: <https://doi.org/10.2307/2173509>. Accessed on: May 15, 2021.
- Rocha R, Atun R, Massuda A, Rache B, Spinola P, Nunes L, et al. Effect of socioeconomic inequalities and vulnerabilities on health-system preparedness and response to COVID-19 in Brazil: a comprehensive analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(6):e782-92.
- Shekar M, Popkin B. Obesity: Health and Economic Consequences of an Impending Global Challenge. World Bank; 2020. Available from: <https://openknowledge.worldbank.org/handle/10986/2161>. Accessed on: May 15, 2021.
- Silva LES, Oliveira MM, Stopa SR, Gouveia ECDP, Ferreira KRD, Santos RO, et al. Tendência temporal da prevalência do excesso de peso e obesidade na população adulta brasileira, segundo características sociodemográficas, 2006-2019. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30(1).
- Soares R. Mortality reductions, educational attainment, and fertility choice. *Am Econ Rev*. 2005;95(3):580-601. Available from: [10.1257/0002828054201486](https://doi.org/10.1257/0002828054201486). Accessed on: May 15, 2021.
- Tamura R. Human capital and economic development. *J Develop Econ*. 2006;79(1):26-72. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdeveco.2004.12.003>. Accessed on: May 15, 2021.
- Vaz DV, Hoffmann R. Elasticidade-renda e concentração das despesas com alimentos no Brasil: uma análise dos dados das POF de 2002-2003, 2008-2009 e 2017-2018. *Rev Econ*. 2020;41(75):282-310. Available from: <http://dx.doi.org/10.5380/re.v41i75.70940>. Accessed on: May 15, 2021.
- Weil DN. Accounting for the Effect of Health on Economic Growth. *Q J Econ*. 2007;122(3):1265-306. Available from: <https://doi.org/10.1162/qjec.122.3.1265>. Accessed on: May 15, 2021.
- Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med*. 2006;12(1):62-6.

Apêndice A. Estatística descritiva

Período (1993-2014)	Média	Máximo	Mínimo	Desvio-padrão	Fonte
População (POP)	6.665.146	43.937.755	243.135	7.924.866	lpeadata
Despesas com saúde (DSS)	1208441.255	20515982.179	916553	2183511.100	lpeadata
Estoque de capital (ENI)	54.388	559.893	64	96.944	lpeadata
População em idade ativa (PIA)	5.351.000	38.571.000	118.000	6.704	lpeadata
Produto Interno Bruto (PIB)*	105031.535	1247595.927	2870.362	186028.465	lpeadata
PIB <i>per capita</i> (PIBPC)**	13,78	58,91	4,32	9,06	lpeadata
Rendimento do trabalho (RT)	1.089,92	1.695,26	509,51	301,12	lpeadata
Escolaridade (ESC)	5,9	8,7	3,6	1,3	lpeadata
Água potável	0,73	0,94	0,45	0,12	lpeadata

Nota: * Série elaborada para o período de 1993 a 2010. ** Série elaborada para o período de 1993 a 2011.

Fonte: Elaboração própria.

Apêndice B. Estimativas para o período de 1993 a 2014

Variável dependente	PIB PIB <i>per capita</i>		Rendimento do trabalho
Escolaridade	0,539* (0,074)	0,554* (0,069)	1,192* (0,069)
Domicílios com água potável	-0,143*** (0,071)	-0,113 (0,076)	0,147** (0,070)
Despesas com saúde e saneamento	0,011** (0,004)	0,013** (0,005)	0,008** (0,003)
Estoque de capital	0,111* (0,027)	0,143* (0,030)	-0,010 (0,006)
Força de trabalho	0,690* (0,083)	-	-
Constante	-3,518* (0,535)	0,384*** (0,197)	4,921* (0,142)
R ²	0,90	0,80	0,76
Efeitos fixos	Sim	Sim	Não
Observações	486	513	594
Período	1993-10	1993-11	1993-14

* Significativo a 1%. ** Significativo a 5%. ***Significativo a 10%. Erros-padrão robustos. Variáveis e controles.

Fonte: Resultados da pesquisa.

Dados de mundo real: o impacto econômico da inclusão de antineoplásicos orais para as operadoras de saúde no Sistema de Saúde Suplementar do Brasil

Real world data: the economic impact of including oral antineoplastic agents for health care providers in the Brazilian Supplementary Health System

Luciana Vasconcelos¹, Bernardo Pires², Bruna Rosa³, Luciano Paladini³, Marina Gaffo¹, Renato Picoli⁴, Juarez Bianco⁵

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p21-33

Palavras-chave:

terapia oral antineoplásica, saúde suplementar, custo incremental, ANS, câncer

Keywords:

oral antineoplastic therapies, private health, incremental costs, ANS, cancer

RESUMO

Objetivo: Avaliar o incremento mensal do custo por beneficiário da incorporação das terapias antineoplásicas orais se aprovado o PL nº 6.330/2019. **Métodos:** As características clínicas e dos medicamentos utilizados em pacientes em tratamento oncológico foram coletadas da base de dados de mundo real Auditron®, plataforma de avaliações de solicitações de pré-autorização de procedimentos médicos. Com base nas características dos pacientes, foram avaliadas as possibilidades de uso dos medicamentos antineoplásicos orais, conforme as diretrizes da NCCN e ESMO. O cálculo do custo incremental foi realizado utilizando o número total de pacientes diagnosticados com uma neoplasia específica e o número de pacientes aptos a receber antineoplásicos orais. Foi utilizada lista de preços CMED para cálculo dos custos de aquisição de medicamentos. **Resultados:** O custo incremental da incorporação de 34 drogas antineoplásicas orais em 2019 foi de R\$ 5.362.642.580 (R\$ 3.944.321.786-R\$ 6.483.413.466), representando impacto mensal de R\$ 9,50 por beneficiário. O custo incremental da incorporação de 21 drogas antineoplásicas orais em 2021 era de R\$ 2.028.538.791 (R\$ 1.485.919.710-R\$ 3.016.407.794), representando impacto mensal de R\$ 3,59 por beneficiário. **Conclusão:** A incorporação das drogas antineoplásicas orais acarretariam um baixo incremento mensal por beneficiário.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the monthly increase in the cost per member of incorporating all oral neoplastic therapies if approved the bill 6,330/2019. **Methods:** The clinical characteristics and medications used by patients undergoing cancer treatment were collected from the real-world Auditron® database, a platform for evaluating requests for pre-authorization of medical procedures. Based on the characteristics of each patient, the possibility of using oral antineoplastic drugs according to the NCCN and ESMO guidelines was evaluated. The incremental cost calculation was performed using the total number of patients diagnosed with a specific neoplasm and the number of patients eligible to receive oral anticancer drugs. CMED price list was used to calculate drug acquisition costs. **Results:** The incremental cost of incorporating 34 neoplastic drugs in 2019 was R\$ 5,362,642,580 (R\$ 3,944,321,786-R\$ 6,483,413,466), representing a monthly impact of R\$ 9.50 per member. The incremental cost of incorporating 21 neoplastic drugs in 2021 was R\$ 2,028,538,791 (R\$ 1,485,919,710-R\$ 3,016,407,794), representing a monthly impact of R\$ 3.59 per beneficiary. **Conclusion:** The incorporation of oral anticancer drugs in the coverage of health plans following international and national treatment guidelines would result in a low monthly increase in the cost per beneficiary.

Recebido em: 25/11/2021. Aprovado para publicação em: 17/03/2022.

1. Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil.

2. Kantar Health, Unidade de HEOR, São Paulo, SP, Brasil.

3. Kantar Health/Cerner Enviza, Unidade de Inteligência Médica, São Paulo, SP, Brasil.

4. Kantar Health/Cerner Enviza, Unidade de HEOR, São Paulo, SP, Brasil.

5. Kantar Health/Cerner Enviza, Unidade de RWE e Pesquisa Clínica, São Paulo, SP, Brasil.

Financiamento: Interfarma.

Autor correspondente: Luciana Vasconcelos. Kantar Health/Cerner Enviza. Avenida das Nações Unidas, 14.171, Torre Marble, 15º andar, Morumbi, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000. Telefone: +55 (11) 9767-6869. E-mail: luciana.vasconcelos@cernerenviza.com

Introdução

Durante as últimas décadas, testemunhamos um rápido crescimento no desenvolvimento de terapias contra o câncer de administração por via oral, que hoje compreendem cerca de um terço de todos os agentes antineoplásicos (Jacob *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2019).

A disponibilidade da terapia antineoplásica oral traz consigo potenciais vantagens em relação ao tratamento intravenoso, como menor desconforto causado pela necessidade de repetidos acessos venosos, diminuição do risco de complicações associadas à permanência de dispositivos de infusão implantáveis de longa permanência e menor perturbação na vida cotidiana do paciente, devido ao deslocamento aos serviços de infusão e ao tempo dispendido para a administração de medicamentos injetáveis realizada nesses centros especializados. Tais vantagens mostram a preferência dos pacientes pelo uso de terapias orais em detrimento de medicamentos injetáveis (Eek *et al.*, 2016). Além dos benefícios percebidos pelos pacientes, outro aspecto fundamental da terapia antineoplásica oral é o fato de ela compreender variados agentes com mecanismo de ação único (Schlichtig *et al.*, 2019). Como exemplo para o tratamento do câncer de pulmão (Ramalingam *et al.*, 2020; Hird *et al.*, 2020), há os inibidores de tirosina quinase (do inglês, TKI), como: inibidores de receptores de fatores de crescimento epidérmico (do inglês, EGFR) e inibidores de quinase de linfoma anaplásico (do inglês, ALK). Outro exemplo para pacientes com câncer de mama avançado são os inibidores de quinases dependentes de ciclina (do inglês, CDKi) (Giuliano *et al.*, 2019). Por seu mecanismo único, muitas vezes, as terapias orais apresentam resultado de eficácia superior aos tratamentos convencionais; um exemplo é o uso de CDKi para pacientes com câncer de mama avançado com expressão de receptores hormonais e negativas para Her-2 (*human epidermal growth factor receptor* ou receptor do fator de crescimento epidérmico humano), que resulta em uma redução proporcional de cerca de 60% no risco de progressão de doença ao longo do tempo, na comparação com o uso de hormonioterapia isolada (Giuliano *et al.*, 2019).

Devido às vantagens das terapias antineoplásicas orais, elas são recomendadas por diretrizes clínicas internacionais para diferentes neoplasias (Cardoso *et al.*, 2018; Coit *et al.*, 2019; Ettinger *et al.*, 2018; Gradishar *et al.*, 2020; Haddad *et al.*, 2018; Kumar *et al.*, 2017; Mohler *et al.*, 2019; Moreau *et al.*, 2017; Planchard *et al.*, 2018; Radich *et al.*, 2018, Wierda *et al.*, 2019).

No âmbito do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, os antineoplásicos orais eram excluídos de cobertura contratual mínima obrigatória até o ano de 2014. A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), determinou, pela primeira vez, a inclusão de alguns medicamentos antineoplásicos orais no rol de procedimentos e eventos em saúde, por meio da Resolução Normativa (RN) nº 338, de 21 de outubro

de 2013, que foi alterada pela RN nº 349, em maio de 2014 (ANS, 2014). Essas RNs estabelecem que esses medicamentos devem ser disponibilizados mediante diretrizes de utilização (DUTs) determinados pela Lei nº 12.880, de 2013.

Desde a promulgação da Lei nº 12.880 em 2013, o número de antineoplásicos orais de cobertura mínima obrigatória vem crescendo, assim como as suas respectivas indicações clínicas (Figura 1).

Visando à ampliação do acesso aos tratamentos antineoplásicos de uso oral pelos usuários de planos de assistência à saúde, criou-se o recente Projeto de Lei (PL) nº 6.330/2019, aprovado pelo Senado em 3 de junho de 2020 (PL nº 6.330, de 2019). O texto altera a Lei dos Planos de Saúde (Lei nº 9.656, de 1998) para tornar obrigatória a cobertura para tratamentos antineoplásicos ambulatoriais e domiciliares de uso oral, procedimentos radioterápicos para o tratamento do câncer e hemoterapia registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), sem necessidade de autorização por meio dos processos de atualização do rol de procedimentos da ANS.

Diante do horizonte exposto quanto à cobertura dos medicamentos antineoplásicos orais no Sistema de Saúde Suplementar, este artigo propõe avaliar qual o impacto orçamentário, para as operadoras de saúde do sistema suplementar do Brasil, caso haja a obrigatoriedade de cobertura de todos os medicamentos antineoplásicos orais registrados na Anvisa. O período de análise compreende as duas últimas atualizações do ROL, junho de 2019 e junho 2021.

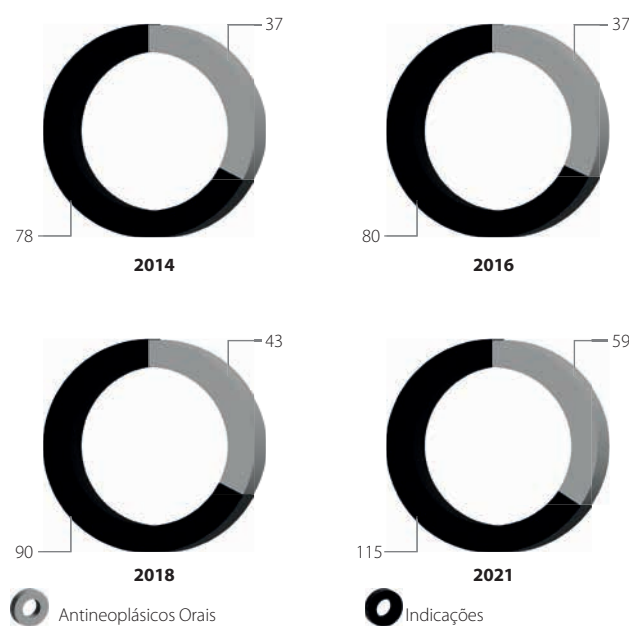


Figura 1. Progressão do número de antineoplásicos orais e indicações de uso nas DUTs (diretrizes de utilização).

Métodos

Descrição da base de dados

Foram utilizados dados de mundo real da base de dados de Auditoron®, uma plataforma de avaliações de solicitações de pré-autorização de procedimentos médicos odontológicos no âmbito da saúde suplementar. A plataforma é de propriedade da Cerner Enviza, cujos clientes são operadoras de saúde de diversas modalidades e que compreendem aproximadamente 7% dos indivíduos cobertos por planos de saúde em todas as regiões do Brasil. A base conta com mais de 100.000 análises de procedimentos oncológicos ao longo de mais de uma década, seguindo as recomendações estabelecidas pela Lei Geral de Proteção de Dados (LGPD), incluindo os aspectos relacionados ao sigilo do usuário/operadora e operadora/gestor da base de dados. Algumas operadoras imputam a totalidade dos incidentes das solicitações de seus tratamentos oncológicos medicamentosos, incluindo relatórios médicos descrevendo tratamentos já realizados e plano terapêutico proposto. Isso permite a avaliação da jornada do paciente ao longo da sua linha de cuidado.

Descrição do modelo de cálculo

Foram acessadas as informações relativas às solicitações de tratamento medicamentoso oncológico e respectivos dados de relatórios médicos, efetuadas por três operadoras de planos de saúde de perfis diversos, incluindo autogestão e cooperativa médica, ao longo do ano de 2019. Entre as solicitações de tratamento medicamentoso oncológico, foram selecionados os pacientes com neoplasias elegíveis para receber algum antineoplásico oral ainda não contemplado pelo rol de procedimentos da ANS. Pacientes cuja primeira solicitação de tratamento para a condição clínica em avaliação tenha ocorrido anteriormente ao ano de 2019 também tiveram todas as solicitações anteriores coletadas. A partir desses registros, foi construído um fluxo contendo toda a jornada de tratamento de cada paciente. As operadoras selecionadas somavam um total de 467.438 beneficiários, em 31 de maio de 2020, segundo dados da ANS (DIDES/ANS, 2020).

Para o cálculo do valor incremental por paciente em todo o Sistema de Saúde Suplementar, utilizamos a prevalência por tipo de câncer com base na população de beneficiários nas operadoras analisadas. Para a homogeneização dos cálculos incrementais, a prevalência de cada patologia foi extrapolada para 100.000 beneficiários, e o total do incremento foi dividido pela população geral de todos os beneficiários de planos de saúde no Brasil, que no momento da análise eram 47.039.012 (Figura 2) (ANS, 2021).

O impacto orçamentário considerou todo o período durante 12 meses após a introdução simultânea de todas as novas terapias antineoplásicas orais potencialmente indicadas, assumindo-se um cenário em que essas terapias estivessem acessíveis sem restrições desde 1º de janeiro de 2019.

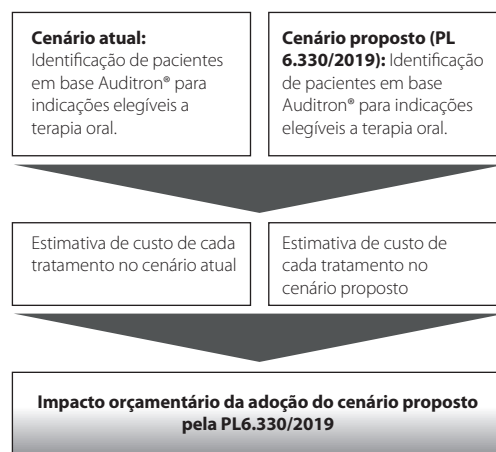


Figura 2. Descrição da metodologia para análise do impacto orçamentário.

Em relação ao tumor estromal gastrointestinal (GIST) avançado, apesar de terem sido identificados pacientes com essa neoplasia, não foram identificados pacientes elegíveis ao tratamento oral na base Auditoron®; para o cálculo de incremento do tratamento dessa neoplasia, a prevalência dos pacientes elegíveis foi baseada naquela encontrada na literatura para o Brasil. O carcinoma basocelular não foi encontrado na base Auditoron®, por isso o incremento de custos foi considerado nulo.

Os custos das medicações foram baseados em uma média aritmética das apresentações registradas na Anvisa, separadas por princípio ativo, dosagem e forma farmacêutica. Foi adotado o preço fábrica com ICMS de 18%, conforme publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em setembro de 2020 (CMED, 2020), para todos os cálculos, de forma a evitar incertezas derivadas de negociação por operadora e prestador.

Não foram considerados custos relativos aos honorários médicos ou à realização dos testes mutacionais e demais custos laboratoriais (exames de imagem e hematológicos), assim como custos derivados do uso de antieméticos ou de outras terapias/intervenções utilizadas para manejo de eventos adversos.

Descrição dos critérios clínicos de inclusão dos pacientes

A duração de tratamento das terapias de fato realizadas, identificadas na base de dados Auditoron®, foi considerada conforme solicitações presentes nessa base. Já para a simulação da introdução das novas terapias orais propostas, a duração dos tratamentos, bem como sua posologia, foi baseada nos dados dos estudos clínicos pivotais e na descrição em bula. Quando a duração mediana/média de tratamento não estava descrita nos estudos clínicos, foram utilizados, como substituto para determinação de duração de tratamento, o tempo para a progressão de doença ou a sobrevida livre de progressão.

Os pacientes elegíveis ao uso de tratamentos orais identificados no Auditor[®] tiveram seus protocolos de tratamento estimados com base em um cenário de utilização permissivo e sem restrições de terapias, ou seja, foi considerado o cenário mais oneroso sob a perspectiva de custo de tratamento em caso de haver mais de uma alternativa de terapia substitutiva ou aditiva. Nessa estimativa, para cada paciente, o tratamento não oral poderia ser substituído ou adicionado por um tratamento oral sempre que houvesse indicação.

As indicações de tratamentos antineoplásicos orais com potencial uso para cada paciente foram identificadas a partir das diretrizes clínicas internacionais, incluindo a *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e a *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, e de uma revisão focal da literatura dirigida para cada condição clínica. A partir dos medicamentos identificados nas recomendações, foram selecionados aqueles com registro aprovado pela Anvisa, e, entre esses, aqueles que têm as indicações respectivas constantes em bula.

Em alguns casos, as novas terapias orais não contempladas pelo rol de procedimentos vigente foram utilizadas pelos pacientes conforme verificado na base do Auditor[®] (sua cobertura se deu ou por judicialização ou por iniciativa própria da operadora após solicitação do médico assistente). Nessa situação, a fim de se manter a perspectiva do cenário mais oneroso, foi adotado neste estudo, o tratamento oral realizado foi substituído por uma imputação de terapia conforme as solicitações mais prevalentes na base de dados para a linha de tratamento correspondente. Além de responder à análise do cenário mais oneroso, essa estratégia aumenta a possibilidade de extrapolação dos resultados para os cenários em que as terapias de fato utilizadas são estritamente as cobertas pelo rol.

Entre os antineoplásicos considerados como “novos” nas simulações realizadas, alguns exigem testes adicionais que

não são utilizados de forma ampla na prática clínica brasileira atual. Assim, assumimos a prevalência das mutações/alterações genéticas, conforme dados de literatura, da seguinte forma:

- BRCA 1/2:
 - Mama – 15,6% dos pacientes com tumores RH (-)/Her-2(-) (Rosa *et al.*, 2020);
 - Ovário – 20% entre pacientes em primeira linha de tratamento e 25% entre pacientes em segunda linha de tratamento (Bell *et al.*, 2011; Alsop *et al.*, 2012; Dann *et al.*, 2012; Zhang *et al.*, 2011);
 - PIK3CA – 40% das pacientes com neoplasia de mama RH (+)/Her-2(-) (André *et al.*, 2019);
- BRAF V600E:
 - Pulmão (não pequenas células) – 1,24% dos pacientes (Vanderbilt-Ingram Cancer Centre, 2020);
 - Melanoma – 40% dos pacientes (Long *et al.*, 2011);
- FGFR: 20% dos pacientes com carcinoma urotelial (Knowles *et al.*, 2015);
- FLT3: 30% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (Kindler *et al.*, 2010).

Todas as análises foram realizadas sob a perspectiva do pagador inserido no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Resultados

Identificação de pacientes elegíveis a terapias orais não contempladas no Sistema de Saúde Suplementar

Até junho de 2020, foram identificadas 18 neoplasias para as quais havia 34 antineoplásicos orais com registro válido em território nacional e não listados no rol de procedimentos da ANS naquele ano e para um total de 59 indicações, clínicas conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1. Terapias antineoplásicas orais não contempladas pelo rol de procedimentos da ANS (2018) e suas indicações

Substância	Localização	Indicação
Abemaciclibe	Mama	Em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto
Abiraterona	Próstata	Metastático e hormônio-sensível
Acalabrutinibe	Linfoma do manto	Que receberam pelo menos uma terapia anterior
Alectinibe	Pulmão	Não pequenas célulasALK positivo em 1ª linha de tratamento
Alpelisibe	Mama	2ª linha de tratamento ou posterior e com mutação de PIK3CA
Apalutamida	Próstata	Metastático e hormônio-sensível Não metastático e resistente à castração
Brigatinibe	Pulmão	Não pequenas célulasALK positivo em 2ª linha de tratamento
Cobimetinibe	Melanoma	BRAF V600* mutado em doença avançada
Cabozantinibe	Rim	Não tratados previamente* com risco intermediário ou alto Avançado após falha ao tratamento sistêmico prévio com terapia antiangiogênica

Substância	Localização	Indicação
Dabrafenibe	Pulmão	Não pequenas células BRAF V600 mutado em combinação com trametinibe em 1ª linha de tratamento
		BRAF V600 mutado em combinação com trametinibe em 2ª linha de tratamento
Darolutamida	Próstata	Não metastático resistente à castração
Enzalutamida	Próstata	Metastático e hormônio-sensível
		Não metastático e resistente à castração
Erdafitinibe	Carcinoma urotelial	Localmente avançado ou metastático, cujos tumores apresentam determinadas alterações genéticas de receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) e que apresentem progressão de doença durante ou após pelo menos uma linha de quimioterapia anterior, ou até 12 meses após quimioterapia neoadjuvante ou adjuvante
Everolimo	Rim	Avançado após falha ao tratamento sistêmico prévio com inibidores de tirosina quinase de VEGFR, quimioterápicos ou imunoterápicos
		Avançado após falha ao tratamento sistêmico prévio com terapia antiangiogênica
Ibrutinibe	Linfoma do manto	Que receberam pelo menos uma terapia anterior contendo Rituximabe
	Leucemia linfocítica crônica (LLC)	Sem restrição de linha terapêutica
Ixazomibe	Mieloma múltiplo	Em combinação com lenalidomida e dexametasona em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
Lenalidomida	Linfoma do manto	Recidivados ou refratários
	Mieloma múltiplo	Em combinação com bortezomibe e dexametasona sem tratamento prévio
		Em combinação com dexametasona em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
		Em combinação com ixazomibe e dexametasona em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
		Associada a dexametasona e em regimes de combinação com bortezomibe ou carfilzomibe ou daratumumabe ou elotuzumabe em doença refratária/recidivada com pelo menos um esquema prévio de tratamento
		Associada a dexametasona e em regimes de combinação com bortezomibe ou carfilzomibe ou daratumumabe em pacientes sem tratamento prévio e ineligíveis ao transplante de medula óssea (TMO)
		Em monoterapia para manutenção pós-TMO
Em monoterapia para pacientes ineligíveis a TMO em terapia de manutenção após terapia inicial		
Lenvatinibe	Tireoide	Localmente avançado ou metastático, refratário a radioiodoterapia
	Rim	Em combinação com everolimo em doença avançada após falha ao tratamento sistêmico prévio com terapia antiangiogênica
	Carcinoma hepatocelular (CHC)	Sem terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável
Lorlatinibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células ALK positivo, em 2ª linha de tratamento
Midostaurina	LMA	Adultos com mutação FLT3
Nintedanibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células 2ª linha de tratamento após quimioterapia baseada em platina
Olaparibe	Mama	Doença avançada Her-2 negativo e BRCA mutado
	Pâncreas	Metastático com mutação germinativa no gene BRCA cuja doença não progrediu com quimioterapia em primeira linha baseada em platina
	Ovário	Terapia de manutenção em carcinoma de ovário avançado de alto grau, com mutação de BRCA e com resposta completa ou parcial com quimioterapia baseada em platina

Substância	Localização	Indicação
Osimertinibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células com mutação de EGFR em 1ª linha de tratamento
	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células com mutação de EGFR T790M, em 2ª linha de tratamento
Palbociclibe	Mama	RH(+) Her-2(-) 1ª linha em combinação com um inibidor de aromatase de 3ª geração (letrozol, anastrozol, exemestano)
		RH(+) Her-2(-) 2ª linha em combinação com fulvestranto
Pazopanibe	Sarcoma de partes moles	Avançado que receberam terapia prévia para doença metastática ou que tenham progredido dentro de 12 meses após terapia neoadjuvante ou adjuvante
Regorafenibe	Colorretal	Avançada em 3ª linha de tratamento (ou linha posterior) ou em linhas iniciais em pacientes não candidatos a terapias com fluoropirimidinas
	CHC	Previamente tratado com sorafenibe
	Tumor estromal gastrointestinal (GIST)	Avançado ou irrissecável, que tenha progredido ou experimentado intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe
Ribociclibe	Mama	RH(+) HER-2(-) – 1ª linha em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto
		RH(+) HER-2(-) – 2ª linha ou + em combinação com um inibidor de aromatase ou fulvestranto
Sorafenibe	Tireoide	Localmente avançado ou metastático, refratário a radioiodoterapia
Trametinibe	Pulmão	Neoplasia de não pequenas células avançada, BRAF V600 E mutado, em 1ª linha de tratamento em combinação ao dabrafenibe
		Neoplasia de não pequenas células avançada, BRAF V600 E mutado, em 2ª linha de tratamento em combinação com dabrafenibe
	Melanoma	Estágio clínico III ressecado com mutação de BRAF V600 em combinação ao dabrafenibe
Trifluridina/tripiracila	Colorretal	Avançada em 3ª linha de tratamento (ou linha posterior) ou em linhas iniciais em pacientes não candidatos a terapias com fluoropirimidinas
Vandetanibe	Tireoide	Carcinoma medular localmente avançado (irrissecável) ou metastático
Vemurafenibe	Melanoma	Avançado com mutação de BRAF V600* em combinação ao cobimetinibe
Venetoclax	LMA	Em adultos ineligíveis para quimioterapia intensiva
	LLC	Sem restrição quanto à linha terapêutica
Vismodegibe	Carcinoma basocelular	Avançado não passível de cirurgia ou radioterapia curativas

Um total de 1.103 pacientes portadores das 18 neoplasias elencadas foi identificado na base Auditron®, de acordo com os critérios de elegibilidade para a análise, conforme descrito na metodologia. A busca por pacientes com carcinoma basocelular não derivou nenhum paciente. Seus dados demográficos e clínicos podem ser visualizados na Tabela 2.

Impacto orçamentário

Considerando os dados das operadoras na análise e o total de 467.438 beneficiários, foram identificados 1.103 pacientes na base Auditron®, sendo 460 pacientes considerados elegíveis ao tratamento com antineoplásicos orais não cobertos pelo rol de procedimentos da ANS, correspondendo a 42% dos pacientes identificados. Sob esse alicerce, estimou-se um impacto total de R\$ 53.170.469 para o primeiro ano após a inclusão de todas as terapias antineoplásicas

orais naquele momento aprovadas para comercialização na amostra estudada. Esse impacto representa um valor médio de R\$ 9,50 ao mês por beneficiário (Figura 3).

Quando extrapolado para o número total de beneficiários de planos de saúde, o incremento anual total seria de R\$ 5.362.642.580, variando entre R\$ 3.944.321.786 e R\$ 6.483.413.466, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras em 2019. Esse impacto representaria, sem considerarmos a prevalência de cada indicação e a incidência de pacientes elegíveis para cada uma delas, R\$ 0,46 por antineoplásico incorporado (total de 34 drogas) ou R\$ 0,52 por indicação apresentada (total de 18 indicações analisadas).

Quando analisada a relação entre prevalência de pacientes elegíveis a terapia por 100.000 beneficiários *versus* a porcentagem de pacientes elegíveis entre aqueles com

Tabela 2. Características clínicas e demográficas dos pacientes identificados na base de dados Auditron®

Indicação	Número de pacientes	Idade mediana (mínima e máxima)	Data de solicitação do primeiro tratamento sistêmico na base de dados	Perfil molecular
Carcinoma de mama avançado	206	60 anos (28 a 93)	36% em 2019 64% anterior a 2019	67% RH(+) 27% HER-2(+) 6% triplo negativo
Adenocarcinoma de próstata	369	73 anos (42 a 96)	20% em 2019 80% anterior a 2019	Não disponível
Câncer de pulmão de não pequenas células avançado	113	69 anos (30 a 87)	52% em 2019 48% anterior a 2019	23% EGFR(+) 4% ALK(+)
Carcinoma colorretal	125	64 anos (21 a 89)	46% em 2019 54% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma hepatocelular	10	70 anos (41 a 73)	70% em 2019 30% anterior a 2019	Não disponível
Melanoma	14	58 anos (25 a 75)	43% em 2019 57% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma de tireoide	4	72 anos (66 a 77)	Não disponível	Não disponível
Carcinoma de ovário	47	54 anos (32 a 82)	49% em 2019 51% anterior a 2019	Não disponível
Adenocarcinoma de pâncreas	45	67 anos (17 a 86)	Não disponível	Não disponível
Carcinoma urotelial avançado	8	65 anos (45 a 92)	62% em 2019 38% anterior a 2019	Não disponível
Linfoma de células do manto	2	65 anos (47 a 8)	50% em 2019 50% anterior a 2019	Não disponível
Tumor estromal gastrointestinal avançado	4	65 anos (34 a 78)	Não disponível	Não disponível
Sarcoma de partes moles	9	53 anos (5 a 76)	33% em 2019 67% anterior a 2019	Não disponível
Mieloma múltiplo	98	66 anos (34 a 92)	26% em 2019 74% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma de células renais	15	61 anos (38 a 86)	53% em 2019 47% anterior a 2019	Não disponível
Leucemia mieloide aguda	23	62 anos (9 a 79)	56% em 2019 44% anterior a 2019	Não disponível
Leucemia linfocítica crônica	11	72 anos (52 a 89)	27% em 2019 73% anterior a 2019	Não disponível
Carcinoma basocelular	0	Não disponível	Não disponível	Não disponível

indicação para terapia oral, encontramos uma média de incremento de custo de R\$ 3,90 para carcinoma de mama avançado, R\$ 1,53 para adenocarcinoma de próstata, R\$ 0,53 para câncer de pulmão de não pequenas células, R\$ 0,06 para carcinoma colorretal, R\$ 0,04 para carcinoma hepatocelular, R\$ 0,20 para melanoma, R\$ 0,75 para carcinoma de tireoide, R\$ 0,13 para carcinoma de ovário, R\$ 0,01 para adenocarcinoma de pâncreas, R\$ 0,02 para carcinoma urotelial avançado, R\$ 0,09 para linfoma de células

do manto, R\$ 0,02 para tumor gastrointestinal avançado, R\$ 0,02 para sarcoma de partes moles, R\$ 1,13 mieloma múltiplo, R\$ 0,26 para carcinoma de células renais, R\$ 0,16 para leucemia mieloide aguda e R\$ 0,67 para leucemia linfocítica crônica. A avaliação de todas as indicações e de seu incremento apresentou um resultado variando entre R\$ 6,99 e R\$ 11,49 ao mês por beneficiário entre as operadoras analisadas, e a média se estabeleceu em R\$ 9,48 (Tabela 3).



Figura 3. Impacto da inclusão de antineoplásicos orais no rol de cobertura da ANS.

Tabela 3. Resultados de impacto orçamentário estimado da inclusão de antineoplásicos orais por indicação

Indicação	Prevalência observada (porcentagem elegível a novas terapias orais)	Impacto orçamentário por beneficiário (mensal) (mínimo e máximo estimados)
Carcinoma de mama avançado	44,07/100.000 beneficiários (72% elegível)	R\$ 3,90 (2,86; 5,36)
Adenocarcinoma de próstata	78,94/100.000 beneficiários (27% elegível)	R\$ 1,53 (1,14; 1,90)
Câncer de pulmão de não pequenas células	24,17/100.000 beneficiários (30% elegível)	R\$ 0,53 (0,41; 0,61)
Carcinoma colorretal	26,70/100.000 beneficiários (19% elegível)	R\$ 0,06 (0,02; 0,13)
Carcinoma hepatocelular	2,14/100.000 beneficiários (40% elegível)	R\$ 0,04 (0,00; 0,12)
Melanoma	3,00/100.000 beneficiários (71% elegível)	R\$ 0,20 (0,00; 0,42)
Carcinoma de tireoide	0,85/100.000 beneficiários (100% elegível)	R\$ 0,75 (0,00; 2,87)
Carcinoma de ovário	10,05/100.000 beneficiários (30% elegível)	R\$ 0,13 (0,09; 0,18)
Adenocarcinoma de pâncreas	9,63/100.000 beneficiários (27% elegível)	R\$ 0,01 (0,00; 0,14)
Carcinoma urotelial avançado	1,71/100.000 beneficiários (25% elegível)	R\$ 0,02 (0,00; 0,04)
Linfoma de células do manto	0,43/100.000 beneficiários (50% elegível)	R\$ 0,09 (0,00; 0,20)
Sarcoma de partes moles	1,93/100.000 beneficiários (33% elegível)	R\$ 0,02 (0,01; 0,03)
Mieloma múltiplo	20,97/100.000 beneficiários (71% elegível)	R\$ 1,13 (0,98; 1,27)
Carcinoma de células renais	3,21/100.000 beneficiários (47% elegível)	R\$ 0,26 (0,09; 0,58)
Leucemia mieloide aguda	4,92/100.000 beneficiários (65% elegível)	R\$ 0,16 (0,05; 0,46)
Leucemia linfocítica crônica	2,35/100.000 beneficiários (100% elegível)	R\$ 0,67 (0,38; 1,26)
Total		R\$ 9,48 (6,99; 11,49)

*Na amostra estudada, nenhum paciente foi identificado com carcinoma basocelular avançado não passível de terapia local curativa.

Especificamente para o GIST, foi estimado que há 404 pacientes com GIST avançado no universo de beneficiários da saúde suplementar brasileira [47.039.012 beneficiários de planos com assistência médica (ANS, 2019)] e assumiu-se que 33% (133 pacientes) deles receberiam uma terceira linha terapêutica com regorafenibe. O impacto anual derivado da

incorporação desse agente foi estimado em R\$ 11.639.090, correspondendo a um custo de R\$ 0,02 ao mês por beneficiário (Tabela 4).

Quanto ao carcinoma basocelular avançado, dado o universo de 467.438 beneficiários contemplados neste estudo, não foram encontrados pacientes elegíveis para o uso de

terapia antineoplásica oral para essa indicação, e uma alternativa foi considerar o custo decorrente da incorporação de vismodegibe para essa indicação como desprezível, segundo o valor global das incorporações de novos antineoplásicos orais, que são objeto desta simulação (Tabela 4).

Utilizando a mesma coorte de pacientes de 2019 e após a incorporação de novas terapias antineoplásicas orais em 2020, a mesma análise de impacto orçamentário foi realizada para 2020-2021. Nessa análise, o impacto representou um valor médio de R\$ 3,59 ao mês por beneficiário entre as operadoras

selecionadas (Tabela 5). Quando extrapolado para o número total de beneficiários de planos de saúde, o incremento anual total seria de R\$ 2.028.538.791, variando entre R\$ 1.485.919.710 e R\$ 3.016.407.794, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras em 2021. Esse impacto representaria, sem considerarmos a prevalência de cada indicação e a incidência de pacientes elegíveis para cada uma delas, R\$ 0,17, em média, por antineoplásico incorporado (total de 21 medicamentos) ou R\$ 0,23 por indicação apresentada (total de 15 indicações).

Tabela 4. Custo incremental total relativo a tumor estromal gastrointestinal avançado (GIST) e carcinoma basocelular

Indicação	Prevalência observada (porcentagem elegível a novas terapias orais)	Impacto orçamentário por beneficiário (mensal) (mínimo e máximo estimados)
Tumor estromal gastrointestinal avançado	0,86/100.000 beneficiários (0% elegível)	R\$ 0,02 (0,00; 0,02)
Carcinoma basocelular	<0,21/100.000 beneficiários (não disponível)	R\$ 0,00 (0,00; 0,00)

Tabela 5. Impacto orçamentário após 2021 considerando as mesmas drogas e perfis de pacientes avaliados em 2019

Indicação	Medicamentos avaliados em 2019 fora do rol	Medicamentos avaliados em 2021 fora do rol	Saúde Suplementar (1º ano)	
			Impacto orçamentário (R\$/beneficiário)	Mínimo e máximo identificados
Mama	Abemaciclibe Alpelisibe Olaparibe Palbociclibe Ribociclibe	Olaparibe Alpelisibe	R\$ 0,44/mês	(0,22; 0,72)
Próstata	Abiraterona Apalutamida Darolutamida Enzalutamida	Darolutamida	R\$ 0,38/mês	(0,00; 1,14)
CPNP	Alectinibe Brigatinibe Dabratinibe Lorlatinibe Nintedanibe Osimertinibe Trametinibe	Brigatinibe Dabratinibe Lorlatinibe Nintedanibe Trametinibe	R\$ 0,57/mês	(0,46; 0,69)
Colorretal	Regorafenibe Trifluridina/ Tripiracila	Regorafenibe Trifluridina/Tripiracila	R\$ 0,07/mês	(0,02; 0,14)
Hepatocarcinoma	Lenvatinibe Regorafenibe		R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
Melanoma*	Cobimetinibe Trametinibe Vemurafenibe		R\$ 0,15/mês	(0,00; 0,28)
Tireoide	Lenvatinibe Sorafenibe Vandetanibe	Lenvatinibe Sorafenibe Vandetanibe	R\$ 1,04/mês	(0,00; 3,07)
Ovário	Olaparibe	Olaparibe	R\$ 0,14/mês	(0,10; 0,21)
Pâncreas	Olaparibe	Olaparibe	R\$ 0,01/mês	(0,00; 0,03)
Bexiga	Erdafitinibe	Olaparibe	R\$ 0,01/mês	(0,00; 0,02)

Indicação	Medicamentos avaliados em 2019 fora do rol	Medicamentos avaliados em 2021 fora do rol	Saúde Suplementar (1º ano)	
			Impacto orçamentário (R\$/beneficiário)	Mínimo e máximo identificados
Linfoma do manto	Acalabrutinibe Ibrutinibe Venetoclax	Acalabrutinibe Venetoclax	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
GIST	Regorafenibe	Regorafenibe	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
Sarcoma	Pazopanibe	Pazopanibe	R\$ 0,02/mês	(0,01; 0,03)
Mieloma	Ixazomibe Lenalidomida	Ixazomibe	R\$ 0,07/mês	(0,00; 0,20)
Renal	Cabozantinibe Everolimo Lenvatinibe	Everolimo Lenvatinibe	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
LMA	Midostaurina Venetoclax		R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
LLC	Ibrutinibe Venetoclax	Acalabrutinibe*	R\$ 0,69/mês	(0,39; 1,28)
CBC	Vismodegibe	Vismodegibe	R\$ 0,00/mês	(0,00; 0,00)
Total			R\$ 3,59/mês	(2,63; 5,34)

* Para melanoma, apesar de incorporação das drogas citadas, alguns regimes de tratamento, sejam em combinação ou não, não foram contemplados na incorporação (colocar legenda das indicações).

CPNPC: câncer de pulmão de não pequenas células; GIST: tumor estromal gastrointestinal; LMA: leucemia mieloide aguda; LLC: leucemia linfóide crônica; CBC: carcinoma basocelular.

Discussão

O impacto da ampliação do acesso aos tratamentos antineoplásicos de uso oral para usuários de planos de assistência à saúde, por meio da obrigatoriedade para a cobertura de tratamentos antineoplásicos ambulatoriais e domiciliares de uso oral, procedimentos radioterápicos para o tratamento do câncer e hemoterapia registrados na Anvisa, nas condições descritas no Projeto de Lei (PL) nº 6.330/2019, seria, em média, de R\$ 5.362.642.580 no sistema suplementar para o ano de 2019, representando um impacto por mês de R\$ 9,50 por beneficiário. Esse valor acarreta aumento de 3% nas despesas assistenciais das operadoras de saúde em relação a 2019, que foi de R\$ 174.539.061.631 (ANS, 2021). Para o ano de 2021, nas mesmas condições analisadas em 2019, porém com drogas já incorporadas retiradas do cálculo, o incremento total do custo da incorporação seria, em média, de R\$ 2.028.538.791, variando entre R\$ 1.485.919.710 e R\$ 3.016.407.794, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras no sistema suplementar para o ano de 2021, representando um impacto por mês de R\$ 3,59 por beneficiário.

A análise realizada em 2021 levou em consideração que a incorporação no rol da ANS parte das 34 drogas antineoplásicas apresentadas em 2019. Em 2020, 13 drogas antineoplásicas orais foram incorporadas no Sistema de Saúde Suplementar (rol da ANS), para 10 indicações, portanto a análise de 2021 desconsiderou o impacto econômico que já havia sido absorvido pelo sistema de saúde complementar.

Não foram consideradas para este trabalho atualizações do rol posteriores a agosto de 2021.

Em 2009, outra análise havia estimado um resultado de USD 0,23 por beneficiário ao mês ou R\$ 0,45 por beneficiário ao mês, conforme a cotação média de 2008, de R\$ 1,97 por USD (Bacen, 2020; Clark *et al.*, 2009). Uma atualização deste trabalho em 2013 chegou ao valor de USD 0,25 por beneficiário ao mês ou R\$ 0,49 por beneficiário ao mês, conforme a cotação média de 2008, de R\$ 2,15 por USD (Clark *et al.*, 2013).

Em valores corrigidos para o presente momento, os incrementos mensais de 2009, 2013 e 2019 estão presentes na Tabela 6. Quando comparados o impacto orçamentário na relação total de antineoplásicos a serem incorporados *versus* o impacto econômico (impacto dividido pelo número total de drogas), sem levar em consideração a prevalência da indicação e o número de pacientes elegíveis, encontramos, em 2019, um incremento de R\$ 0,39 por droga a ser incorporada e, em 2021, de R\$ 0,17. Em uma comparação com os anos de 2009 e 2013 com 2019 e 2021, encontramos um acréscimo de R\$ 0,16 por droga comparado com 2009 com 2019, e de R\$ 0,07 quando comparado por indicação no mesmo período (Tabela 6). A comparação entre 2009 e 2013 revelou acréscimos de R\$ 0,23 e R\$ 0,21 por droga e de R\$ 0,15 e R\$ 0,14 por indicação, respectivamente.

A diferença no incremento entre os anos, tomando por exemplo a comparação entre 2019 e 2021, é explicada pelo número de incorporações realizadas no período, não obstante as incorporações no período terem sido realizadas em indicações com grande prevalência, como câncer de mama

Tabela 6. Comparação do custo incremental dos antineoplásicos orais em 2009, 2013 e 2019 com os valores atualizados pelos índices econômicos (IPCA-BR, IPC-USA) e desvalorização do real em relação ao dólar (Banco Central)

Ano	Valor do incremento em USD atualizado	Valor do incremento atual em BRL	Droga x indicação	Por droga	Por indicação
2009	0,35	1,84	8 x 12	0,23	0,15
2013	0,32	1,64	8 x 12	0,21	0,14
2019	2,55	13,27	34 x 59	0,39	0,22

(44,07/100.000 beneficiários), câncer de próstata (78,94/100k beneficiários), câncer de pulmão de não pequenas células (24,17/100k), mieloma múltiplo (20,97/100k beneficiários) e câncer de ovário (10,05/100k beneficiários).

Há várias limitações na comparação entre a análise atual e a desenvolvida naquele período, uma inflação significativa no período no Brasil (102% no IPCA saúde entre 2008 e 2019, 61,7% entre 2013 e 2019 e 11,6% entre 2019 e 2021) (SNIPC, 2020) e, adicionalmente, mudanças na dinâmica econômica do país e entrada de novas tecnologias no mercado. O uso do IPCA como índice para ajustar no valor presente os gastos de 2013 e 2019 pode superestimar os valores de impacto orçamentário quando esses períodos são comparados, pois existem diferenças superiores entre os valores de IPCA e inflação CMED; como exemplo, nos anos de 2021, 2020, 2019 e 2018, tivemos IPCA de 10,06%, 4,52%, 4,31% e 3,75% (IBGE, 2022), enquanto para CMED tivemos 10,08%, 5,21%, 4,33% e 2,84% (CMED, 2022). Na análise de 2009 e 2013, a maior parte das terapias era substitutiva de algum tratamento injetável, portanto de cobertura obrigatória, e tinha custos de tratamento muitas vezes inferiores aos custos das alternativas injetáveis (como o uso de gefitinibe ou erlotinibe em alternativa ao pemetrexede em segunda linha de tratamento para carcinoma de pulmão avançado ou o emprego de sunitinibe ou sorafenibe em alternativa ao tratamento com interferon e bevacizumabe em carcinoma de células renais avançado). Também vale ser ressaltado que a base de beneficiários foi de aproximadamente 470 mil em 2019 e 2021, o que representa aproximadamente 10% de todos os beneficiários no Brasil. Apesar de representar pacientes de diferentes regiões do Brasil, esse é um limitante para o entendimento regional da saúde suplementar brasileira. Além disso, esta análise não contempla diferenças orçamentárias por tipo ou porte de operadoras de saúde. Assim, ao extrapolar os dados para todos os beneficiários da ANS, assume-se uma contribuição média, podendo existir variações quando se considera uma operadora de pequeno porte.

Outro fator que deve ser considerado neste estudo é o advento de terapias orais como agentes com mecanismo de ação único, como várias terapias com alvo molecular específico, e que estão disponíveis apenas na formulação para administração oral, além do melhor entendimento dos mecanismos moleculares das doenças neoplásicas que geram o desenvolvimento e a utilização de novos fármacos (Schlichtig

et al., 2019). Como exemplo, o uso associado de inibidores de quinases dependentes de ciclina (CDKi) para pacientes com câncer de mama avançado com expressão de receptores hormonais e negativas para Her-2 resulta em uma redução proporcional de cerca de 60% no risco de progressão da doença ao longo do tempo, na comparação com o uso de hormonioterapia isolada (Giuliano *et al.*, 2019). Benefícios de magnitude extremamente relevante também são observados com o uso de terapias antineoplásicas orais em uma vasta gama de outras neoplasias, como câncer de pulmão e câncer de próstata (Hird *et al.*, 2020). Por esses motivos, é observado um aumento de 8 para 34 drogas antineoplásicas avaliadas por este grupo nos períodos de 2009/2013 e 2019/2021, respectivamente.

Assumindo-se um mesmo impacto por beneficiário para a população beneficiária de planos de saúde com assistência médica, estima-se que o valor total do impacto orçamentário no primeiro ano após a inclusão da cobertura a antineoplásicos orais seja de R\$ 5.362.642.580 (entre R\$ 3.944.321.786 e R\$ 6.483.413.466, de acordo com a variabilidade encontrada entre as operadoras).

Ainda, é fundamental contextualizar o impacto orçamentário estimado nesta análise em relação ao momento do desenvolvimento tecnológico no tratamento do câncer. Durante as últimas duas décadas, testemunhamos um rápido crescimento no desenvolvimento de terapias antineoplásicas de administração por via oral, que hoje compreendem cerca de um terço de todos os agentes antineoplásicos (Jacobs *et al.*, 2019; Murphy *et al.*, 2019).

Apesar do incremento ligado diretamente à incorporação de novos fármacos orais para o tratamento de neoplasias, devem ser considerados outros fatores de custo associados ao tratamento do paciente. A disponibilidade da terapia antineoplásica oral traz consigo diversas potenciais vantagens em relação ao tratamento intravenoso, como diminuição do desconforto causado pela necessidade de repetidos acessos venosos, menor risco de complicações associadas à permanência de dispositivos de infusão implantáveis de longa permanência (como trombose e infecção), mais privacidade ao paciente e menor perturbação na sua vida cotidiana, devido ao deslocamento aos serviços de infusão e ao tempo dispendido para a administração de medicamentos injetáveis realizada nesses centros especializados; além disso, quanto maior a prevalência da indicação dos antineoplásicos orais,

maior será seu custo para o Sistema de Saúde Suplementar do que a média apresentada, no entanto a redução de custos associados decresce na mesma proporção ou supera o incremento da incorporação da droga oral (Eek *et al.*, 2016). Tais vantagens são destacadas em diversos estudos que mostram clara preferência, por parte dos pacientes, pelo uso de terapias orais, em detrimento das injetáveis, quando as primeiras são uma opção de tratamento (Eek *et al.*, 2016).

Uma alternativa à adoção instantânea após o registro na Anvisa seria o processo de avaliação de tecnologia em saúde para todas as medicações, sejam elas orais ou não. Esse processo minimizaria as incertezas decorrentes das mudanças no uso dos tratamentos nos anos subsequentes. Nesse sentido, um exemplo que visa à adoção de tal procedimento é o Projeto de Lei dos Planos de Saúde (Lei nº 9.656, de 1998), que objetiva tornar obrigatória a cobertura para tratamentos antineoplásicos ambulatoriais e domiciliares de uso oral, procedimentos radioterápicos para o tratamento do câncer e hemoterapia registrados na Anvisa, sem necessidade de autorização por meio dos processos de atualização do rol de procedimentos (Projeto de Lei nº 6.330, de 2019), desburocratizando a sua cobertura e facilitando o acesso dos pacientes a esses medicamentos e procedimentos após o registro concedido pela Anvisa.

Referências bibliográficas

- Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, *et al.* BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, Campone M, Loibl S, Rugo HS, *et al.* Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;380(20):1929-40.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Avanços da oncologia na saúde suplementar. Rio de Janeiro; 2014.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Relatório de Dados. Extraído em agosto/2021.
- ANS – Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Taxa de cobertura (%) por planos privados de saúde (Brasil – 2009-2019). 2019. Available from: <http://ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>.
- Bell D, Berchuck A, Birrer M, Chien J, Cramer DW, Dao F, *et al.* Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
- Brasil. Informações de Saúde (TABNET): Ministério da Saúde, Departamento de Informática do SUS; 2020. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>.
- Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, *et al.* 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1634-57.
- Clark O, Alves AF, Castro AP, Santos F, Faleiros E, Clark L, *et al.* Budgetary impact of oral chemotherapy incorporation in Brazil: a real world data analysis from the private payer perspective. *J Bras Econ Saúde.* 2013;5(1):10-4.
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. CMED autoriza ajuste de preços de medicamentos para 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/cmed-autoriza-ajuste-de-precos-de-medicamentos-para-2021>. Accessed on: Mar 11, 2022.
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Lista de preços de medicamentos – preços fábrica e máximos de venda ao governo. In: Secretaria Executiva, editor. setembro de 2020 ed2020.
- Coit DG, Thompson JA, Albertini MR, Barker C, Carson WE, Contreras C, *et al.* Cutaneous Melanoma, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(4):367-402.
- Dann RB, DeLoia JA, Timms KM, Zorn KK, Potter J, Flake DD 2nd, *et al.* BRCA1/2 mutations and expression: response to platinum chemotherapy in patients with advanced stage epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;125(3):677-82.
- DIDES – Informações consolidadas de Beneficiários [Internet]. Diretoria de Desenvolvimento Setorial (DIDES/ANS). 2020 [cited 2020]. Available from: <http://www.dados.gov.br/dataset/informacoes-consolidadas-de-beneficiarios>.
- Eek D, Krohe M, Mazar I, Horsfield A, Pompilus F, Friebe R, *et al.* Patient-reported preferences for oral versus intravenous administration for the treatment of cancer: a review of the literature. *Patient Prefer Adherence.* 2016;10:1609-21.
- Ettinger DS, Aisner DL, Wood DE, Akerley W, Bauman J, Chang JY, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 5.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(7):807-21.
- Giuliano M, Schettini F, Rognoni C, Milani M, Jerusalem G, Bachelot T, *et al.* Endocrine treatment versus chemotherapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, HER2-negative, metastatic breast cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2019;20(10):1360-9.
- Gradishar WJ, Anderson BO, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, *et al.* Breast Cancer, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(4):452-78.
- Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(12):1429-40.
- Hird AE, Magee DE, Bhindi B, Ye XY, Chandrasekar T, Goldberg H, *et al.* A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2020;18(5):343-50.
- IBGE. Estatísticas. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/economicas/precos-e-custos/9256-indice-nacional-de-precos-ao-consumidoramplo.html?edicao=20932&t=series-historicas>. Accessed on: Mar 11, 2022.
- Jacobs JM, Ream ME, Pensak N, Nisotel LE, Fishbein JN, MacDonald JJ, *et al.* Patient Experiences With Oral Chemotherapy: Adherence, Symptoms, and Quality of Life. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(3):221-8.
- Kindler T, Lipka DB, Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. *Blood.* 2010;116(24):5089-102.
- Knowles MA, Hurst CD. Molecular biology of bladder cancer: new insights into pathogenesis and clinical diversity. *Nat Rev Cancer.* 2015;15(1):25-41.
- Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Chandler JC, *et al.* Multiple Myeloma, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(2):230-69.
- Lei nº 12.880, de 12 de novembro de 2013. Available from: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/12880.htm#:~:text=Lei%20n%C2%BA%2012.880%2C%20DE%2012%20DE%20NOVEMBRO%20DE%202013.&text=Altera%20a%20Lei%20n%C2%BA%209.656,tratamentos%20entre%20as%20coberturas%20obrigat%C3%B3rias.

- Long GV, Menzies AM, Nagrial AM, Haydu LE, Hamilton AL, Mann GJ, *et al.* Prognostic and clinicopathologic associations of oncogenic BRAF in metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1239-46.
- Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, *et al.* Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5):479-505.
- Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, *et al.* Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28 Suppl 4:iv52-iv61.
- Murphy CC, Lee SJC, Gerber DE, Cox JV, Fullington HM, Higashi RT. Patient and provider perspectives on delivery of oral cancer therapies. *Patient Educ Couns.* 2019;102(11):2102-9.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-iv237.
- Projeto de Lei (PL) nº 6.330/2019.
- Rosa DD, Bines J, Werutsky G, Barrios CH, Cronemberger E, Queiroz GS, *et al.* The impact of sociodemographic factors and health insurance coverage in the diagnosis and clinicopathological characteristics of breast cancer in Brazil: AMAZONA III study (GBECAM 0115). *Breast Cancer Res Treat.* 2020;183(3):749-57.
- Radich JP, Deininger M, Abboud CN, Altman JK, Berman E, Bhatia R, *et al.* Chronic Myeloid Leukemia, Version 1.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(9):1108-35.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
- Schlichtig K, Dürr P, Dörje F, Fromm MF. New Oral Anti-Cancer Drugs and Medication Safety. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116(46):775-82.
- SNIPC – Sistema Nacional de Índices de Preços ao Consumidor – SNIPC [Internet]. IBGE. 2020. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/snipc/ipca/tabelas>.
- Vanderbilt-Ingram Cancer Center. Genetically Informed Cancer Medicine 2020. Available from: <https://www.mycancergenome.org/>.
- Vieira PM. Planos de saúde: o rol de procedimentos e eventos em saúde da ANS [monografia]. Brasília: Centro Universitário de Brasília; 2014.
- Wierda WG, Byrd JC, Abramson JS, Bilgrami SF, Bociek G, Brander D, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma, Version 2.2019. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(1):12-20.
- Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, *et al.* Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):353-7.

Índices de internações, de mortalidade e de custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) no Distrito Federal após mudança do Protocolo Estadual de 2018 – Dados do mundo real

Hospitalization, mortality rates and costs associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Distrito Federal, Brazil, before and after the change in 2018 state COPD protocol version – Real-world data

Marcelo Fouad Rabahi¹, Rodrigo Scabello², Natália Bolzachini Santoni², Daniela Barbosa Campos²

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p34-40

Palavras-chave:

dados de mundo real, doença pulmonar, LAMA, dispositivo de névoa suave, dispositivo de pó seco

RESUMO

Objetivo: Avaliar os índices de hospitalização, mortalidade e custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) após mudança do Protocolo de Atenção à Saúde da Secretaria do Distrito Federal (SES-DF) em 2018 por um medicamento da mesma classe terapêutica, porém em dispositivo inalatório diferente. **Métodos:** Foi realizado um estudo observacional, transversal, em uma coorte de pacientes adultos internados em dois períodos específicos: agosto/2017 a julho/2018 (MAT 1 – vigência do Protocolo antigo) e agosto/2018 a julho/2019 (MAT 2 – vigência do novo Protocolo). Foram avaliados pacientes internados com diagnóstico principal de DPOC de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde Versão 10 (CID-10) estabelecida pelo protocolo de atenção à saúde e registrada no Datasus. Os desfechos avaliados foram número de internações, mortalidade e custos totais associados à internação por DPOC. **Resultados:** Após análise dos dados relacionados à DPOC, a comparação entre MAT 1 (agosto/2017 a julho/2018) e MAT 2 (agosto/2018 a julho/2019) resultou no aumento na ocorrência de importantes desfechos: +131,3% no número de internações com passagens em unidade de terapia intensiva (UTI) (n = 16 no MAT 1 vs. n = 37 no MAT 2, p < 0,01), +101,0% na frequência de internações com passagem em UTI sobre o total de internações (2,4% no MAT 1 vs. 4,8% no MAT 2, p = 0,01), +566,7% nos óbitos de pacientes internados em UTI (n = 3 no MAT 1 vs. n = 20 no MAT 2, p < 0,01) e +52,9% nos custos totais de internação (R\$ 828.761 no MAT 1 vs. R\$ 1.267.318 no MAT 2, p = 0,03). **Conclusão:** Durante os períodos analisados, houve aumento no uso de UTI, na mortalidade em UTI e nos custos totais relacionados à DPOC. A atualização do protocolo alterou tanto o dispositivo inalatório (névoa suave para pó seco) quanto a molécula (tiotrópio para glicopirrônio) e poderia ser um dos fatores responsáveis por esses desfechos, no entanto as limitações desta análise observacional não podem determinar um impacto causal da mudança do protocolo, pois outras variáveis também podem ter levado às diferenças descritas.

Recebido em: 21/12/2021. Aprovado para publicação em: 09/03/2022.

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás (UFG), Goiânia, GO, Brasil.

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

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

Conflitos de interesse: Parte dos autores são funcionários da empresa produtora da tecnologia avaliada.

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

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

Keywords

real world data, pulmonary disease, LAMA, soft mist device, dry powder device

ABSTRACT

Objective: Evaluate the rates of hospitalization, mortality and costs associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) before and after the change in COPD Treatment Protocol of State Health Secretariat of Distrito Federal (SES-DF). **Methods:** An observational, cross-sectional study was conducted in a cohort of hospitalized adult patients in two specific periods: August/2017 to July/2018 (MAT 1 – old version of Protocol in place) and August/2018 to July/2019 (MAT 2 - after the new Protocol version). Hospitalized patients with COPD as primary diagnosis according to International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 (ICD-10) established by COPD Treatment Protocol and registered in DATASUS database were evaluated. The outcomes assessed were the number of hospitalizations, mortality and total costs associated with COPD hospitalizations. **Results:** After analyzing the data related to COPD, the comparison between MAT 1 (August/2017 to July/2018) and MAT 2 (August/2018 to July/2019) periods resulted in an increase in the occurrence of relevant outcomes: +131.3% in the number of hospitalizations with intensive care unit (ICU) admissions (n = 16 in MAT 1 vs. n = 37 in MAT 2, p < 0.01), +101.0% in the frequency of hospitalizations with ICU admissions over total number of hospitalizations (2.4% in MAT 1 vs. 4.8% in MAT 2, p = 0.01), +566.7% in deaths of patients admitted in ICU (n = 3 in MAT 1 vs. n = 20 in MAT 2, p < 0.01), +52.9% in total costs associated with COPD hospitalizations (R\$ 828,761 in MAT 1 vs. R\$ 1,267,318 in MAT 2, p = 0.03). **Conclusion:** During the analyzed periods, an increase in ICU usage, mortality in ICU and total costs related to COPD was observed. The update in the protocol switched the inhaler device (from soft mist to dry powder) and also the molecule (tiotropium to glycopyrronium) and could be potentially one of the factors responsible for these endpoints, however the limitations of this observational analysis cannot determine a causal impact of the protocol change as other variables could also have led to the differences described.

Introdução

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) tem etiologia multifatorial e curso variado e é a terceira principal causa de morte no mundo, com 90% dessas mortes ocorrendo em países de média ou baixa renda. Globalmente, em 2012, as mortes por essa doença representaram 6% de todas as mortes (GOLD, 2022) e estima-se que a carga da doença aumente ao longo das décadas, considerando a contínua exposição aos fatores de risco, o principal deles o tabagismo, e o envelhecimento da população (GOLD, 2022).

No Brasil, aproximadamente 10 milhões de pessoas têm diagnóstico de DPOC, um desafio de saúde pública com impactos sociais e econômicos importantes que pode ser tanto prevenível quanto tratável (Menezes *et al.*, 2005; GOLD, 2022).

O documento *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) sugere que a escolha do tratamento individualizado deve incluir a avaliação da gravidade dos sintomas e exacerbações, da limitação do fluxo de ar e da resposta clínica balanceada aos eventos adversos. A habilidade e a facilidade no domínio da técnica do dispositivo inalatório também interferem na adesão e na efetividade do tratamento (GOLD, 2022).

A estratificação dos pacientes de acordo com a gravidade da DPOC é um fator importante para início e manutenção do tratamento adequado, com consequente controle da doença, melhora da tolerância ao esforço, diminuição do risco de exacerbações e hospitalizações, e redução dos índices de morbidade e mortalidade e seus impactos sociais e econômicos (Lange *et al.*, 2012; GOLD, 2022; Kupczyk *et al.*, 2015).

Ainda, como salientado pelo GOLD, o tratamento da doença deve se pautar no binômio molécula e dispositivo

inalatório. O uso inadequado dos dispositivos pode reduzir a qualidade de vida e o controle dos sintomas da DPOC e, também, aumentar a taxa de hospitalização (GOLD, 2022). Como até metade dos pacientes com DPOC pode apresentar capacidade inspiratória inadequada, foi demonstrado que o uso de moléculas em nebulização pode ser considerado um fator de proteção estatisticamente significativa para menores taxas de hospitalização por DPOC, hospitalização por todas as causas e também no número de dias entre a primeira e a segunda admissão hospitalar, quando comparado ao uso de outros dispositivos de pó seco (Loh *et al.*, 2017).

Algumas unidades federativas brasileiras dispõem de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDTs) em DPOC e foi recentemente aprovado o PCDT federal para a doença (SES-MG, 2012; SES-SP, 2019; Ministério da Saúde, 2021; SES-GO, 2022). Como há uma lacuna de estudos de vida real que avaliem os desfechos de mudanças de protocolo em DPOC ou sobre esses PCDTs, entendemos que estudar possíveis alterações nos critérios ou nos medicamentos utilizados nesses diferentes protocolos é de interesse científico e da saúde pública. A partir do segundo semestre de 2018, a Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) implementou a substituição do broncodilatador tiotrópio no dispositivo de névoa suave, disponível pelo seu PCDT para DPOC e indicado para os casos graves e muito graves da doença, por outro medicamento, o glicopirrônio, da mesma classe terapêutica (LAMA – *long acting muscarinic antagonist*) e em dispositivo inalatório de pó seco (SES-DF, 2017; DODF, 2019).

Nosso objeto de avaliação, o PCDT do Distrito Federal, apresenta desenho similar aos demais protocolos estaduais,

reservando o uso do LAMA aos pacientes mais graves com DPOC, usualmente das categorias III e IV do GOLD (SES-MG, 2012; SES-SP, 2019; SES-GO, 2022).

Baseados nesses dados, este estudo comparativo foi proposto para avaliar eventuais alterações em hospitalizações relacionadas à DPOC e custos associados a essas internações pela troca de medicação (moléculas e dispositivos) no Distrito Federal.

Objetivo

Avaliar os índices de hospitalização e de mortalidade e os custos associados à hospitalização no Sistema Único de Saúde (SUS) por DPOC antes e após a mudança do Protocolo de Atenção à Saúde da SES-DF.

Métodos

Desenho do estudo

Este é um estudo observacional, transversal, de uma coorte de pacientes hospitalizados nos períodos de agosto/2017 a julho/2019 e divididos em dois períodos específicos: agosto/2017 a julho/2018 (período MAT 1 – vigência do protocolo antigo) e agosto/2018 a julho/2019 (período MAT 2 – após alteração do protocolo).

População de estudo

Critérios de inclusão

Foram avaliados os dados relativos às hospitalizações disponíveis no Departamento de Informática do SUS (Datusus) de pacientes com o diagnóstico principal de DPOC, de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde Versão 10 (CID-10), estabelecida pelo Protocolo de Atenção à Saúde da SES-DF, com os seguintes códigos: J41.0 Bronquite crônica simples, J41.1 Bronquite crônica mucopurulenta, J41.8 Bronquite crônica mista simples e mucopurulenta, J42 Bronquite crônica não especificada, J43.1 Enfisema panlobular, J43.2 Enfisema centrolobular, J43.8 Outras formas de enfisema, J43.9 Enfisema não especificado, J44.0 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica com infecção aguda do trato respiratório inferior, J44.1 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica com exacerbação aguda não especificada, J44.8 Outras formas especificadas de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e J44.9 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica não especificada.

Todas as internações reportadas dos pacientes que foram hospitalizados no SUS do Distrito Federal, com os CID-10 listados acima, independentemente de outras comorbidades existentes, foram incluídos no presente estudo e classificados por faixa etária e gênero.

Critérios de exclusão

Pacientes com idade inferior a 40 anos no momento da internação foram excluídos da análise, uma vez que a faixa etária acima de 40 anos de idade é utilizada nas diretrizes nacionais

e internacionais e nos estudos clínicos e epidemiológicos em DPOC (Menezes *et al.*, 2005, GOLD, 2022).

Fonte dos dados

Os dados secundários utilizados no estudo foram extraídos do Datusus, tabulados a partir dos arquivos de Autorização de Internação Hospitalar (AIH) reduzidas (RD) para as informações relativas às hospitalizações via Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS) e Cadastro Nacional de Estabelecimento de Saúde (CNES) referentes ao Distrito Federal por dois pesquisadores independentes.

Os dados extraídos da AIH-RD do SIH-SUS foram os seguintes: 1) relacionados ao paciente: unidade federativa, cidade e código de endereçamento postal (CEP), gênero, data de nascimento, idade; 2) relacionados à internação: número da AIH única, mês e ano da internação, data da admissão hospitalar, data da alta hospitalar, tempo de internação em dias, CID de diagnóstico para a internação, número e código dos procedimentos utilizados, indicação de uso da unidade de terapia intensiva (UTI), se paciente foi a óbito, custo total com profissionais, custo total com procedimentos, custo com UTI, custo total.

Foram analisados também, de acordo com os dados do CNES, os leitos disponíveis no Distrito Federal para avaliar se houve variação na disponibilidade média de leitos de enfermarias gerais e de UTI durante os períodos analisados. Para isso, foram considerados como leitos de enfermarias gerais os leitos de enfermarias das especialidades clínica geral e pneumologia e o número de leitos de UTI como a soma dos leitos de UTI adulto tipos I, II e III.

Para avaliação dos custos de internação associados à DPOC, foram considerados todos os valores de procedimentos atrelados à AIH, tanto no leito comum quanto no leito de UTI disponibilizados na RD do SIH-SUS.

A análise desses dados foi realizada no programa Microsoft Excel® versão 2013.

Desfechos medidos

Os desfechos avaliados foram sexo e idade dos pacientes, número de internações, mortalidade hospitalar e custos totais associados à internação por DPOC, número de leitos tanto de enfermarias de clínica geral e pneumologia quanto de UTI adulto.

Em relação ao número de internações, foram extraídos do Datusus e avaliados tanto o número total de internações relacionadas à DPOC quanto o número de internações com passagens em UTI. Cada código de Autorização de Internação Hospitalar Única (AIH Única) foi considerado como uma internação.

Com base nesses valores, foi calculada a representatividade das internações com passagem em UTI em relação ao total de internações em cada período avaliado. Posteriormente, comparando-se os períodos MAT 1 e MAT 2, foi possível estimar o impacto na frequência das internações com passagem em UTI em relação ao total de internações.

Sobre o desfecho de mortalidade hospitalar relacionada à DPOC, foram identificados no Datasus todos os óbitos que ocorreram durante as internações com ou sem passagem pela UTI.

Assim como para os demais desfechos, os custos relacionados à DPOC foram subdivididos em custos totais das internações e custos totais das internações com passagem em UTI.

A tendência de mortalidade em UTI no período de agosto de 2015 a julho de 2019 devido a exacerbações de DPOC também foi avaliada.

Análise estatística

Após extração dos dados de internações provenientes dos procedimentos do Datasus, foi realizada análise estatística para avaliar se havia diferença com significância estatística dos resultados obtidos.

Os desfechos foram avaliados em dois cenários específicos: MAT 1 e MAT 2. Para a avaliação da significância estatística, considerando que os dados não seguem distribuição normal e que as duas amostras são independentes e não pareadas, o teste de Mann-Whitney foi aplicado e foi considerado um valor $p < 0,05$.

Resultados

Após extração dos dados no Datasus, o período MAT 1 apresentou 665 internações relacionadas à DPOC e o MAT 2, 765 internações. Vale destacar que os grupos de pacientes foram selecionados com os mesmos critérios metodológicos, e no MAT 1 a proporção em relação ao gênero foi de 55,0% do sexo feminino e de 45,0% do sexo masculino, enquanto no MAT 2 foi de 49,0% e 51,0%, respectivamente. A faixa etária predominante em ambos os períodos foi para as idades entre 60 e 79 anos. As características de sexo e idade dos pacientes internados devido à DPOC estão descritas na Tabela 1.

Os dados mostraram que durante o período avaliado houve um total de 1.430 internações relacionadas à DPOC,

sendo 665 no MAT 1, com média mensal \pm desvio-padrão de 55 ± 12 internações, e 765 no MAT 2, com média mensal \pm desvio-padrão de 63 ± 15 internações ($p = 0,24$) (Figura 1).

No desfecho de internações com passagens em UTI, foram registradas no Datasus no período avaliado 53 internações, sendo 17 no MAT 1 e 37 no MAT 2. Comparando os dois períodos, houve um incremento de 131,3% no número de internações com passagem em UTI ($p < 0,01$) e um aumento de 101,0% na frequência de internações com passagem em UTI sobre o total de internações (16 entre 665 internações: 2,41% vs. 37 entre 765 internações: 4,84%; $p = 0,01$).

Avaliando a mortalidade dos pacientes internados devido à DPOC, os dados mostraram que no período MAT 1 ocorreram 52 versus 66 óbitos no período MAT 2 ($p = 0,37$). Observou-se aumento de 566,7% nos óbitos de pacientes que tiveram passagem pela UTI (3 vs. 20; $p < 0,01$). Na Figura 2, pode-se visualizar a série de óbitos por exacerbação de DPOC 36 meses antes e 12 meses após a nova versão do protocolo.

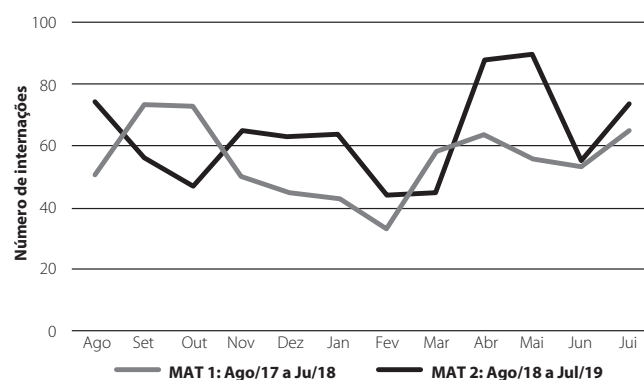


Figura 1. Número de internações relacionadas à doença pulmonar obstrutiva crônica nos períodos avaliados. MAT 1, agosto/2017 a julho/2018 – antes da alteração do protocolo, MAT 2, agosto/2018 a julho/2019 – após a alteração do protocolo.

Tabela 1. Características dos pacientes internados devido à doença pulmonar obstrutiva crônica nos períodos avaliados: MAT 1 (agosto/2017 a julho/2018 – antes da alteração do protocolo) e MAT 2 (agosto/2018 a julho/2019 – após alteração do protocolo)

	MAT 1 (agosto/2017 a julho/2018)		MAT 2 (agosto/2018 a julho/2019)	
	Número de internações	Percentual	Número de internações	Percentual
Total	665	100%	765	100%
Sexo dos pacientes				
Feminino	366	55,0%	375	49,0%
Masculino	299	45,0%	390	51,0%
Idade dos pacientes				
40 a 59 anos	97	14,6%	101	13,2%
60 a 79 anos	415	62,4%	461	60,3%
Acima de 80 anos	153	23,0%	203	26,5%

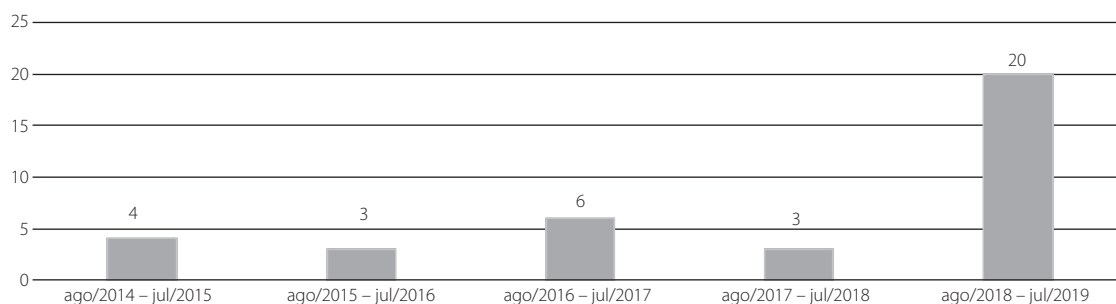


Figura 2. Óbitos em unidade de terapia intensiva devido a exacerbações de doença pulmonar obstrutiva crônica em uma série histórica de agosto de 2014 a julho de 2019.

A análise dos dados informados no Datasus com base nas AIHs relacionadas às internações por DPOC, considerando todos os procedimentos e valores reportados, mostrou que o custo total das internações foi de R\$ 828.761,94 no MAT 1 e de R\$ 1.267.318,42 no MAT 2, o que representa um incremento de 52,9% nos custos totais ($p = 0,03$).

Para avaliação dos custos totais das internações com passagem em UTI, os dados informados no Datasus, também com base nas AIHs, mostraram diferença entre os períodos avaliados. No MAT 1, o custo foi de R\$ 149.145,17 e no MAT 2, de R\$ 298.051,06, resultando numa variação de 99,8% ($p = 0,07$).

A média mensal de leitos gerais disponíveis no MAT 1 foi de 884 vs. 895 leitos gerais disponíveis no período MAT 2 ($p = 0,11$), enquanto a média mensal do número de leitos de UTI adulto disponíveis sofreu diminuição de 2,7% (150,7 vs. 146,6; $p < 0,01$).

Os resultados dos desfechos avaliados estão sumarizados na Tabela 2.

Discussão

O presente estudo, que avaliou os índices de hospitalização e de mortalidade e os custos associados à DPOC, considerando como marco a substituição pela SES-DF do tiotrópio em dispositivo de nebulização por glicopirrônio em dispositivo de pó seco, demonstrou aumento em diversos desfechos avaliados, quando comparados os períodos MAT 1 e MAT 2, sendo estatisticamente significativos os desfechos de internações com passagem em UTI, frequência de internações com passagem em UTI, óbitos de pacientes com passagem pela UTI e custos totais de internação, gerando ônus para a saúde pública local e impacto no paciente com DPOC.

É importante salientar que, entre os períodos MAT 1 e MAT 2, não houve alteração significativa do número de leitos

Tabela 2. Número de internações, mortalidade e custos totais associados à internação por doença pulmonar obstrutiva crônica nos dois períodos avaliados: MAT 1 (agosto/2017 a julho/2018 – antes da alteração do protocolo) e MAT 2 (agosto/2018 a julho/2019 – após alteração do protocolo)

Desfecho	MAT 1 (agosto/2017 a julho/2018)	MAT 2 (agosto/2018 a julho/2019)	Variação MAT 1 vs. MAT 2	Valor de p*
Internações				
Total de internações	665	765	15,0%	0,24
Internações com passagem em UTI	16	37	131,3%	<0,01
Frequência de internações com passagem em UTI sobre o total de internações	2,4% (16 entre 665)	4,8% (37 entre 765)	101,0%	0,01
Mortalidade				
Óbitos	52	67	28,8%	0,37
Óbitos em pacientes que passaram pela UTI	3	20	566,7%	<0,01
Custos totais				
Custos totais das internações	R\$ 828.761,94	R\$ 1.267.318,42	52,9%	0,03
Custos totais das internações com passagem em UTI	R\$ 149.145,17	R\$ 298.051,06	99,8%	0,07
Leitos disponíveis				
Leitos em enfermaria (clínica geral e pneumologia)	884	899	1,7%	0,11
Leitos em UTI adulto	150,7	146,6	-2,7%	<0,01

* Teste de Mann-Whitney considerando um $p < 0,05$.

de enfermagem, o que poderia explicar o aumento do número de internações com passagem em UTI, pois uma menor oferta de leitos em enfermagem levaria a internações mais graves. Por outro lado, houve diminuição discreta no número de leitos em UTI adulto entre os períodos avaliados, portanto o maior número de passagens de UTI não está relacionado a maior oferta desses leitos. Com isso, foi verificado que essa não é uma variável que poderia explicar as diferenças nos desfechos analisados.

O tiotrópio, disponibilizado por meio de um inalador de névoa suave, é um LAMA que apresenta alta afinidade aos receptores muscarínicos tipo 3 (M3) com resposta duradoura, resultando em seu efeito broncodilatador estável e prolongado. Extensos dados de estudos clínicos, somados aos dados de mundo real, têm confirmado a efetividade, a segurança e a economia para os sistemas de saúde com o uso desse medicamento (Decramer *et al.*, 2004; Zhou *et al.*, 2017; Anzueto & Miravittles, 2020; Casaburi *et al.*, 2002).

Em relação à comparação de tiotrópio com um componente ativo, de acordo com o estudo SPARK que avaliou a dupla terapia glicopirrônio e indacaterol, seus monocomponentes e tiotrópio, houve aumento significativo de 43% no risco relativo de exacerbações graves que resultaram em hospitalizações quando o tratamento com o glicopirrônio foi comparado ao tiotrópio (Wedzicha *et al.*, 2013). Uma possível menor duração de ação do glicopirrônio em relação ao tiotrópio (12 a 24 horas *versus* 24 horas) também é descrita (GOLD, 2022).

As diretrizes de tratamento mostram que tanto a molécula como o dispositivo inalatório devem ser levados em consideração na prescrição de um broncodilatador de longa duração para o cuidado integral do paciente com DPOC (GOLD, 2022; Fernandes *et al.*, 2017). Tendo isso em vista, Loh e colaboradores demonstraram que 52% dos pacientes com DPOC possuem a capacidade inspiratória subótima e demonstraram que os dispositivos nebulizadores foram considerados um fator de proteção estatisticamente significativa para readmissões hospitalares, quando comparados a outros dispositivos (Loh *et al.*, 2017).

O estudo de Melo e colaboradores avaliou, sob a perspectiva do SUS, a redução do número de internações e dos custos associados a DPOC nos estados que tinham o tiotrópio padronizado, tanto no que se refere ao número de internações quanto aos custos totais a elas associados (Melo *et al.*, 2018).

Cabe destacar que os períodos aqui analisados têm como principal diferença a disponibilização de tiotrópio em seu dispositivo de nebulização, porém outras variáveis, isoladamente ou em conjunto, poderiam contribuir para o resultado dos desfechos observados.

O Distrito Federal sofre com estações prolongadas de baixa umidade. Em 2019, houve mais de 100 dias consecutivos de período sem chuva. Em 2018, esse período foi de 82

dias (Tatemoto, 2019). Condições climáticas severas são um fator desencadeante para as exacerbações de DPOC, e isso poderia ser um elemento para análise da variação apresentada. Virose respiratórias também são um importante fator de desencadeamento de exacerbações de DPOC (GOLD, 2022), entretanto as janelas de tempo analisadas são prévias ao surgimento da COVID-19, e um estudo de vida real de Alonso e colaboradores observou um padrão regular referente à mortalidade por causas respiratórias no Distrito Federal nos anos de 2014 a 2018 (Alonso *et al.*, 2020).

Ainda, como todo estudo retrospectivo centrado na análise de informações de bancos de dados secundários, no caso o Datasus, podem existir vieses relacionados a erros de digitação e de registro durante o preenchimento do SIH-SUS e também há possibilidade de subnotificações. Em relação aos dados extraídos do CNES, sua principal limitação está relacionada a potencial atraso na sua atualização. Entendemos que o presente estudo é um retrato temporal e regional de possíveis impactos na alteração de um medicamento para o tratamento da DPOC e, que, portanto, a aplicabilidade desses achados não pode ser generalizada para o contexto nacional ou de outros países sem que haja mais estudos semelhantes.

Conclusão

A DPOC é uma doença comum, e a prevenção de suas exacerbações, seja pela morbidade, mortalidade e custos com elas associados, seja para a manutenção da qualidade de vida de pacientes e familiares, é objetivo fundamental de seu tratamento.

Durante os períodos analisados, houve aumento no uso de UTI, na mortalidade em UTI e nos custos totais relacionados à DPOC, quando comparados os períodos de MAT1 para MAT2. A mudança do protocolo alterou tanto o dispositivo inalatório (névoa suave para pó seco) quanto a molécula (tiotrópio para glicopirrônio) e poderia ser um dos fatores responsáveis por esses desfechos, no entanto as limitações desta análise observacional não podem determinar um impacto causal da atualização do protocolo, uma vez que outras variáveis podem também ter levado às diferenças descritas.

Agradecimento

Não se aplica.

Referências bibliográficas

- Alonso WJ, Schuck-Paim C, Ribas Freitas AR, Kupek E, Wuerzius CR, Negro-Calduch E, *et al.* Covid-19 em contexto: comparação com a mortalidade mensal por causas respiratórias nos estados brasileiros. *Int Am J Med Health.* 2020;3:1-21.
- Anzueto A, Miravittles M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease - a review of clinical development. *Respir Res.* 2020;21(1):199.

- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, *et al.* A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2002;19(2):217-24.
- Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C, *et al.* Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD.* 2004;1(2):303-12.
- DODF – Diário Oficial do Distrito Federal. Edição de 12 de abril de 2019. Available from: <http://www.sinj.df.gov.br/sinj/Diario/bf23929d-f963-3f80-ab4d-074f4dde054d/DODF%20070%2012-04-2019%20INTEGRA.pdf>. Accessed on: Mar 3, 2022.
- Fernandes FLA, Cukier A, Camelier AA, Fritscher CC, Costa CH, Pereira EDB, *et al.* Recomendações para o tratamento farmacológico da DPOC: perguntas e respostas. *J Bras Pneumol.* 2017;43(4):290-301.
- GOLD – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available from: <https://goldcopd.org/2022-gold-reports-2/>. Accessed on: Mar 3, 2022.
- Kupczyk M, Szepiel P, Kuna P. Tiotropium and its efficacy in the treatment of COPD. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83(3):229-37.
- Lange P, Marott JL, Vestbo J, Olsen KR, Ingebrigtsen TS, Dahl M, *et al.* Prediction of the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Using the New GOLD Classification. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(10):975-81.
- Loh CH, Peters SP, Lovings TM, Ohar JA. Suboptimal Inspiratory Flow Rates Are Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and All-Cause Readmissions. *Ann Am Thorac Soc.* 2017;14(8):1305-11.
- Melo TG, Santoni NB, Finkelstein BJ, Veiga DLP, Nascimento MHS, Rosito FCA. Índice de hospitalização e custos associados à doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) entre estados que padronizaram versus que não padronizaram o tiotrópio – dados do mundo real. *J Bras Econ Saúde.* 2018;10(1):29-35.
- Menezes AM, Jardim JR, Pérez-Padilla R, Camelier A, Rosa F, Nascimento O, *et al.* Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and associated factors: the PLATINO Study in São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(5):1565-73.
- Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – PCDT. Portaria Conjunta nº 19, de 16 de novembro de 2021. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. 2021. Available from: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2022/portalia-portaria-conjunta_no-19_2021_pcdt_dpoc_.pdf. Accessed on: Mar 3, 2022.
- SES-DF – Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal. Memorando nº 002/2017 – DIASF/SAIS/SES. Available from: <https://etcdf.tc.df.gov.br/?a=consultaETCDF&f=formPrincipal&edoc=19A6C9EB>. Accessed on: Mar 3, 2022.
- SES-GO – Secretaria de Estado de Saúde de Goiás. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) – PCDT/GO. 2022. Available from: [https://www.saude.go.gov.br/files/cemac/documentos-e-orientacoes/DOENCA_PULMONAR_OBSTRUTIVA_CRONICA\(DPOC\)-PCDT-GO.pdf](https://www.saude.go.gov.br/files/cemac/documentos-e-orientacoes/DOENCA_PULMONAR_OBSTRUTIVA_CRONICA(DPOC)-PCDT-GO.pdf). Accessed on: Mar 3, 2022.
- SES-MG – Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Resolução nº 3.203, de 3 de abril de 2012. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC estável e dá outras providências. 2012. Available from: <http://www.smpct.org.br/wp-content/uploads/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-tratamento-da-doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica.pdf>. Accessed on: Mar 3, 2022.
- SES-SP – Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo. Nota Técnica CAF nº 3, de 30 de julho de 2019. Padronização do fluxo de dispensação de medicamentos aos pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC. 2019. Available from: <http://saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmacutica/notas-tecnicas>. Accessed on: Mar 3, 2022.
- Tatemoto R. Distrito Federal supera 100 dias sem chuva: “aquecimento local” ou estiagem normal? Brasil de Fato. Available from: <https://www.brasildefato.com.br/2019/09/17/distrito-federal-supera-100-dias-sem-chuva-aquecimento-local-ou-estiagem-normal>. Accessed on: Jun 22, 2021.
- Wedzicha JA, Decramer M, Ficker JH, Niewoehner DE, Sandström T, Taylor AF, *et al.* Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013;1(3):199-209.
- Zhou Y, Zhong NS, Li X, Chen S, Zheng J, Zhao D, *et al.* Tiotropium in Early-Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med.* 2017;377(10):923-35.

Blinatumomabe em pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda B em primeira recidiva de alto risco: um estudo de custo-efetividade

Blinatumomab in high-risk first relapse pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia: a cost-effectiveness analysis

Chrissy H. Y. van Beurden-Tan¹, Rodrigo Antonini Ribeiro², Adriana Seber³, Maria Lucia de Martino Lee⁴, Marina Marçola⁵, Raphael Schuetz⁵, Sandra Regina Loggetto⁶, Angelo Maiolino⁷

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p41-50

Palavras-chave:

leucemia linfocítica aguda, análise de custo-efetividade, Sistema Único de Saúde

Keywords:

acute B lymphoblastic leukemia, cost-effectiveness evaluation, Brazilian Unified Health System

RESUMO

Objetivo: Estimar a custo-efetividade do blinatumomabe como novo padrão no tratamento de consolidação de pacientes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-B) em primeira recidiva de alto risco. **Métodos:** Um modelo de sobrevivida particionado com horizonte *lifetime* e ciclo de quatro semanas foi construído na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Sobrevivida livre de eventos e sobrevivida global foram extrapoladas com base no ensaio clínico 20120215, usando funções paramétricas. A taxa de desconto foi de 5%. O impacto de variações em pressupostos foi explorado em análises de cenário. **Resultados:** O custo *lifetime* com desconto para o caso base foi de R\$ 351.615 para blinatumomabe contra R\$ 97.770 para HC3 (grupo controle de quimioterapia-padrão), com ganho de 9,96 e 6,74 anos de vida ajustados para qualidade (QALYs), respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 78.873/QALY. Considerando um cenário sem descontos, a RCEI foi de R\$ 33.731/QALY ganho. Os outros cenários com maior impacto na RCEI foram a exclusão do desperdício de blinatumomabe (isto é, considerando que a sobra em frasco-ampola de um paciente seria reaproveitada para outro paciente: R\$ 35.751) e a alteração do tempo de infusão (troca de bolsa em 48 ou 96 horas em vez de 24 horas: R\$ 35.515). A probabilidade de o blinatumomabe ser custo-efetivo foi de 65,7% na análise probabilística, considerando um limiar de R\$ 95.501. **Conclusões:** Blinatumomabe é custo-efetivo para pacientes pediátricos com LLA-B derivada em primeira recidiva de alto risco na perspectiva do SUS.

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost-effectiveness of blinatumomab as the new standard treatment of consolidation in high-risk first relapse pediatric patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). **Methods:** A partitioned survival model with a lifetime horizon and a 4-week cycle was developed from the Brazilian public healthcare payer's perspective (SUS). Event-free survival and overall survival were extrapolated based on data from the 20120215 clinical trial using parametric functions. A 5% discount rate was used, and the impact of variations in model parameters and assumptions were explored in scenario analyses. **Results:** The discounted base case lifetime cost was R\$ 351,615 for blinatumomab vs. R\$ 97,770 for standard chemotherapy control group (HC3), with 9.96 QALYs gained with blinatumomab vs. 6.74 QALYs gained with HC3. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$ 78,873/QALY. Considering an undiscounted scenario, the ICER was

Recebido em: 28/10/2021. Aprovado para publicação em: 02/02/2022.

1. Amgen, Rotkreuz, Suíça.

2. HTAnalyze, Porto Alegre, RS, Brasil.

3. Equipe de Transplante de Medula Óssea Pediátrico, Hospital Samaritano, São Paulo, SP, Brasil.

4. Hospital A Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

5. Amgen, São Paulo, SP, Brasil.

6. Departamento de Hematologia do Hospital Infantil Sabará; Banco de Sangue de São Paulo, Grupo GSH, São Paulo, SP, Brasil.

7. Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Instituição onde o trabalho foi executado: Amgen, Inc.

Financiamento: Amgen, Inc.

Autor correspondente: Raphael Schuetz. Avenida das Nações Unidas, 14.171, 22º andar, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04794-000.

Telefone: +55 (11) 98954-8516. E-mail: rschuetz@amgen.com

R\$ 33,731/QALY gained. The other scenarios with the greatest impact on ICER were the exclusion of blinatumomab wastage (i.e., considering the use of leftover medication from one vial for a new infusion: R\$ 35,751) and the change in infusion time (48h or 96h bag instead of 24h bag, R\$ 35,515). The probability of cost-effectiveness with blinatumomab was 65,7% for a R\$ 95,501 threshold in the probabilistic sensitivity analysis. **Conclusions:** Blinatumomab is cost-effective for high-risk first relapse pediatric patients with Ph- B-ALL from a public healthcare payer's perspective.

Introdução

A leucemia linfoblástica aguda de células precursoras B (LLA-B) – doença dos linfoblastos, derivados de células-tronco linfoides – causa anemia, neutropenia e trombocitopenia, com comprometimento substancial da qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). É a neoplasia maligna pediátrica mais comum (Katz *et al.*, 2015) e frequente causa de mortalidade relacionada ao câncer em crianças nos casos de recidiva (Carroll & Hunger, 2016). Por várias décadas, os regimes de quimioterapia com múltiplos fármacos têm formado a espinha dorsal do tratamento para pacientes pediátricos com LLA. Entretanto, a agressividade e a considerável toxicidade desse tratamento impõem ao paciente períodos recorrentes ou prolongados no hospital, com comprometimento ainda maior da QVRS.

Na LLA-B, pacientes com primeira recidiva de alto risco, definida como aquela que ocorre na medula óssea de forma muito precoce (<18 meses do diagnóstico) ou precoce (18 meses a partir do diagnóstico e <6 meses após o término do tratamento) na medula óssea, ou extramedular isolado muito precoce (Parker *et al.*, 2010), costumam ser tratados com terapia de indução e três blocos de quimioterapia de consolidação com o objetivo de atingir remissão completa (RC) e seguir para o transplante de medula óssea (Parker *et al.*, 2010; Paganin *et al.*, 2008; Domenech *et al.*, 2008). Embora a RC seja alcançada na maioria desses casos, muitos pacientes permanecem com doença residual mínima e enfrentam um prognóstico desanimador: metade recai novamente dentro de dois anos (Paganin *et al.*, 2008). A sobrevida de pacientes de alto risco é duas ou três vezes menor do que a de outras categorias de risco na primeira recidiva (Irving *et al.*, 2016; Rheingold *et al.*, 2019; Tallen *et al.*, 2010). Para esses pacientes com LLA recidivada/refratária (LLA R/R), novas terapias mais eficazes do que a quimioterapia de resgate convencional são necessárias. Diante da ausência de avanços significativos de tratamento por várias décadas, os esforços atuais estão focados no desenvolvimento de agentes com mecanismos de ação únicos e direcionados (Locatelli *et al.*, 2012).

No Brasil, até outubro de 2021, somente uma terapia-alvo já havia sido aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa): o blinatumomabe, uma imunoterapia de agente único (Blinicyto SmPC, 2021), um construto de anticorpo biespecífico ativador de células T (*bispecific T-cell engager*, BiTE™) que utiliza o próprio sistema imunológico do paciente para combater o câncer. A segurança e a eficácia foram estabelecidas em pacientes pediátricos com LLA de linhagem de

células B (LLA-B derivada) Philadelphia negativo em primeira recidiva de alto risco. Assim, o objetivo do presente estudo foi estimar a custo-efetividade do blinatumomabe em comparação ao terceiro bloco de quimioterapia-padrão (HC3) nesse grupo de pacientes pediátricos.

Métodos

Para estimar a custo-efetividade do blinatumomabe *versus* HC3 em pacientes pediátricos com LLA-B derivada em primeira recidiva de alto risco, desenvolveu-se um modelo econômico baseado em dados do ensaio clínico 20120215 (Locatelli *et al.*, 2021b), que recrutou 108 pacientes com idade < 18 anos. A perspectiva de análise foi a do Sistema Único de Saúde (SUS). Um único tratamento comparador, HC3, foi implementado no modelo de custo-efetividade. No estudo 20120215, a quimioterapia de consolidação para alto risco foi administrada de acordo com o protocolo do *International study for the treatment of childhood relapsed ALL* (IntReALL). Além de clinicamente relevante, a HC3 é o único comparador para o qual existem dados de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de comparação direta disponíveis para o blinatumomabe. Os desfechos de saúde são expressos em termos de anos de vida ganhos (AVGs) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). A taxa de desconto utilizada para custos e efeitos em saúde foi de 5% (Brasil, 2021).

Estrutura do modelo

Um modelo de sobrevida particionado foi desenvolvido no Microsoft Excel®. Essa abordagem foi selecionada para representar a natureza progressiva e crônica da LLA R/R, com os pacientes passando por estados de saúde claramente definidos e mutuamente exclusivos: livre de eventos (LE), pós-evento (PE) e morte. O horizonte temporal *lifetime* foi escolhido tendo em vista que a morte reflete o curso natural da doença em pacientes pediátricos com LLA-B derivada Ph- em primeira recidiva de alto risco e que o tratamento com blinatumomabe provavelmente impacta a sobrevida de longo prazo.

Estimativas do modelo

Os parâmetros utilizados no modelo são apresentados na Tabela 1.

Sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG)

A distribuição dos pacientes em cada estado de saúde (LE, PE e morte) foi estimada usando funções de sobrevida paramétricas ajustadas para os dados de SLE e SG do ensaio

clínico 20120215 (Locatelli *et al.*, 2012). Os dados do ensaio clínico 20120215 também foram utilizados para a análise econômica do caso base. Tendo em vista a duração do ensaio 20120215, de 22,4 meses, as curvas foram extrapoladas para

análise de SLE e SG para estimar os ganhos em termos de AVGs e QALYs com blinatumomabe contra HC3 no horizonte *lifetime*. As predições foram realizadas pelo ajuste de funções paramétricas.

Tabela 1. Parâmetros do modelo*

Parâmetro/variável de entrada	Caso base	Distribuição da análise de sensibilidade probabilística	Referência
Características dos pacientes			
Peso (kg)	27,49	Normal	20120215
Área de superfície corpórea (m ²)	0,94	Normal	20120215
Custo unitário de aquisição do medicamento (R\$)			
Blinatumomabe, frasco ampola de 38,5 mcg (IV)	8.904,20	–	Preço máximo de venda ao governo (PMVG) CMED + 18%
Custo unitário da quimioterapia HC3, por ciclo	1.381,76	–	SIGTAP Datasus
Custo unitário da administração (R\$)			
Diária hospitalar	552	Gama	Datasus
Consulta ambulatorial	10	Gama	SIGTAP Datasus
Número de diárias hospitalares			
Blinatumomabe	28	Normal	20120215
HC3	6	Normal	Presumido
2ª terapia de resgate	16,8	Normal	Dombret <i>et al.</i> , 2018
Blinatumomabe, LE	0,76	Beta	TOWER
Blinatumomabe, PE	0,67	Beta	TOWER
HC3, LE	0,69	Beta	TOWER
HC3, PE	0,56	Beta	TOWER
Utilidades (≥5 anos), blinatumomabe e HC3			
<35 anos de idade	0,901	Beta	TOWER
35-49 anos de idade	0,876	Beta	TOWER
≥50 anos de idade	0,858	Beta	TOWER
%TCTH, blinatumomabe	0,89	Beta	20120215
%TCTH, HC3	0,85	Beta	20120215
Custo do TCTH inicial (R\$)	94.254,25	Gama	Datasus
Custo anual pós-TCTH (R\$)			
1-12	1.812,63	Gama	Datasus
13-24 meses	407,18	Gama	Datasus
Hazard ratios de SLE e SG^c			
SLE: blinatumomabe x HC3	0,333	Log-normal	20120215
SLE dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 1	0,192	Multinormal	20120215
SLE dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 2	0,503	Multinormal	20120215
SG: blinatumomabe x HC3	0,333	Log-normal	20120215
SG dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 1	0,631	Multinormal	20120215
SG dependente do tempo: blinatumomabe x HC3, período 2	0,295	Multinormal	20120215

* Cálculo realizado considerando um ciclo de blinatumomabe (28 dias). 20120215: ensaio clínico 20120215 (Locatelli *et al.*, 2021); CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; Datasus: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde; HC3: três blocos de quimioterapia de consolidação; IV: intravenoso; LE: livre de eventos; PE: pós-evento; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; SIGTAP: Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde; TCTH: transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas; TOWER: ensaio clínico TOWER (Kantarjian *et al.*, 2017).

Diversos modelos paramétricos foram considerados (modelos com fração de cura, modelos paramétricos padrão de sobrevida comumente utilizados e modelos flexíveis com *splines* cúbicas). Tanto os modelos paramétricos padrão como os modelos com fração de cura (que tratam a população de pacientes como um *mix* heterogêneo de pacientes curados e não curados, considerando que os pacientes curados não enfrentam excesso de risco de um dado evento, por exemplo, morte, e que os pacientes não curados enfrentam risco extra, conforme modelado por uma distribuição paramétrica padrão de sobrevida) foram explorados utilizando as distribuições de Weibull, log-logística, exponencial, Gompertz, gama generalizada e log-normal (NICE, 2013). Para cada tipo de modelo e distribuição paramétrica, três abordagens de modelagem foram consideradas: ajuste conjunto para os braços blinatumomabe e HC3; ajuste separado para os braços blinatumomabe e HC3; aplicação de *hazard ratios* (HR) (constantes ou tempo-dependentes) às estimativas de SLE e SG relativas a HC3 para obtenção de SLE e SG para blinatumomabe.

Para os modelos com fração de cura ajustados conjuntamente, duas abordagens foram exploradas, para contemplar o impacto do blinatumomabe na sobrevida. Na primeira, considerou-se que o tratamento com blinatumomabe afetava apenas a probabilidade de cura; o *hazard* de sobrevida entre aqueles que não foram curados foi o mesmo para pacientes tratados com blinatumomabe e aqueles tratados com HC3. Na segunda, considerou-se que covariáveis de tratamento impactavam tanto a fração de cura quanto o HR ou fator de aceleração (FA) para a distribuição paramétrica basal (o uso de HR ou FA dependia da distribuição específica). Com essa abordagem, tanto a fração de cura como o *hazard* para os não curados eram diferentes nos grupos blinatumomabe e HC3, embora os riscos para os não curados tenham sido restringidos para permitir o mesmo formato em ambos os grupos.

A seleção das distribuições ajustadas de SLE e SG baseou-se em diversos critérios: qualidade do ajuste (*goodness of fit*) (i.e., valores de critério de informação de Akaike [AIC] e critério de informação bayesiano [BIC]), avaliação da proporcionalidade de riscos (*hazards*), proporcionalidade de chances (*odds*) e tempo até falha, ajuste visual às curvas de Kaplan-Meier, consistência interna e plausibilidade clínica das extrapolações de longo prazo. Para comparar os modelos ajustados conjuntamente com os modelos ajustados separadamente em termos de qualidade do ajuste, os valores de AIC e BIC dos modelos ajustados separadamente em cada braço foram combinados para a mesma família de distribuição de sobrevida. O valor de BIC foi usado como principal estatística de ajuste, já que penaliza modelos demasiadamente complexos e seu uso mitiga o risco de ajuste excessivo na cauda das distribuições observadas.

Para a SLE, a distribuição-padrão de Gompertz ajustada conjuntamente foi selecionada para utilização no caso base,

por apresentar o melhor ajuste estatístico e bom ajuste na análise visual. Para SG, o modelo de Weibull com fração de cura ajustado conjuntamente (segunda abordagem, com covariáveis de tratamento impactando tanto a fração de cura quanto o HR ou FA para a distribuição paramétrica basal) foi selecionado para utilização no caso base por combinar um dos melhores BICs, melhor ajuste visual aos dados da curva de Kaplan-Meier e plausibilidade clínica das taxas de *hazard* e razão de HR para SG ao longo do tempo. As projeções de SG em longo prazo obtidas, tanto para o blinatumomabe como para HC3, foram consideradas clinicamente plausíveis, tendo em vista as taxas efetivas de SG observadas no estudo ALL-REZ BFM 87 (Einsiedel *et al.*, 2005) e HR observado (i.e., ausência de benefício do tratamento além do horizonte de cinco anos).

Os modelos de sobrevida foram estimados com a utilização do pacote *flexsurv* do R, adequado para modelagem paramétrica de sobrevida e que permite a exploração de uma ampla gama de modelos (Jackson, 2016).

Extrapolação da sobrevida de longo prazo e tratamentos subsequentes

Os pacientes que estivessem vivos após cinco anos foram considerados curados e sujeitos a um risco de mortalidade igual ao da população geral pareada por idade e sexo no Brasil (Human Mortality Database, 2020), ajustado pelas taxas de mortalidade padronizadas (TMP) como fator de correção para capturar o excesso de risco de mortalidade resultante de efeitos tardios dos tratamentos de câncer (como neoplasias subsequentes ou cardiopatia). A aplicação da TMP, multiplicando a mortalidade da população em geral na fração curada de pacientes, é geralmente aceita para avaliações econômicas nas quais os pacientes são considerados funcionalmente curados (NICE, 2017, 2018; CADTH, 2019).

No modelo de custo-efetividade, todos os pacientes que entraram no estado PE receberam tratamentos antileucêmicos subsequentes com diferentes quimioterapias de resgate (FLAG-IDA – fludarabina, citarabina em alta dose, idarrubicina e fator estimulador de colônia de granulócitos e hiper-CVAD – ciclofosfamida, vincristina, adriblastina e dexametasona), que refletem os padrões de tratamento utilizados para LLA R/R no Brasil. Para ambos os braços, considerou-se que 100% dos pacientes receberam tratamento anticâncer subsequente.

Partiu-se do pressuposto de que os pacientes modelados iniciariam o tratamento posterior no momento da ocorrência de um evento (ou seja, sem intervalo entre o evento e o tratamento subsequente), tendo em vista o caráter de urgência médica das recidivas. Ao iniciar o tratamento subsequente, os pacientes acumularam custos de tratamento pelo tempo médio pelo qual os tratamentos foram administrados. Para efeitos do modelo de custo-efetividade, e refletindo a perspectiva brasileira, o pressuposto para a duração do tratamento posterior foi de dois ciclos.

Estado de saúde e utilidades de evento

Considerando a ausência de dados de qualidade de vida em pacientes pediátricos com LLA em primeira recidiva de alto risco, o modelo foi parametrizado com dados de QVRS do ECR multicêntrico de fase III TOWER, que comparou o blinatumomabe com quimioterapia-padrão em pacientes adultos com LLA-B derivada R/R (Kantarjian *et al.*, 2017). No TOWER, a QVRS foi avaliada com o Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30), em 342 dos 405 pacientes randomizados (Topp *et al.*, 2018). Os dados de QVRS do EORTC QLQ-C30 foram posteriormente convertidos em um escore de utilidade usando a medida baseada em preferências EuroQoL 5-Dimension (EQ-5D), mediante métodos de mapeamento (*mapping*) descritos por Longworth *et al.* (Longworth *et al.*, 2014).

No presente modelo, foram utilizados valores de utilidade remapeados de pacientes com resposta à terapia e sem histórico de terapia de resgate, para minimizar a diferença entre as populações dos estudos TOWER e 20120215 (Severin *et al.*, 2018). Isso significa que o número de pacientes incluídos na análise foi reduzido de 342 para 120 (35 pacientes em tratamento-padrão e 85 no braço blinatumomabe). No TOWER, os valores de utilidade foram maiores para pacientes no braço blinatumomabe do que para pacientes em tratamento-padrão, provavelmente devido à menor toxicidade associada ao blinatumomabe do que ao tratamento-padrão. Para a presente análise, considerou-se que os valores de utilidade dos pacientes que receberam blinatumomabe seriam compatíveis com os dos pacientes que receberam blinatumomabe no estudo TOWER e que os valores de utilidade daqueles no braço HC3 seriam compatíveis com os dos pacientes do TOWER que receberam tratamento-padrão.

Devido ao seguimento curto do estudo TOWER em relação ao horizonte de tempo do modelo, a extrapolação dos valores de utilidade com base nesse estudo tem uma carga substancial de incerteza. Especificamente, há incerteza quanto ao tempo pelo qual as diferenças nos valores de utilidade entre o tratamento com blinatumomabe e HC3 seriam mantidas. Além disso, como os pacientes que sobrevivem até cinco anos têm potencial de cura, considerou-se que seria razoável usar valores de utilidade representativos para a população em geral, em vez de estimativas específicas à doença além de cinco anos. Portanto, na análise do caso base, os valores de utilidade para pacientes com sobrevida maior que cinco anos foram derivados de estudo que aplicou o EQ-5D no Brasil, na população geral (Zimmermann *et al.*, 2017). Partiu-se do pressuposto de que não havia diferença de utilidades entre os braços blinatumomabe e HC3 além do horizonte de cinco anos.

Desutilidades advindas de eventos adversos (EAs) não foram incorporadas ao modelo, pois presumiu-se que qualquer efeito negativo da doença ou do tratamento na QVRS seria capturado pelas avaliações com o EORTC QLQ-C30.

Eventos adversos

EAs não foram incluídos explicitamente no modelo de custo-efetividade, pois presumiu-se que seriam capturados nos custos de internação e atendimento ambulatorial. O perfil de segurança do blinatumomabe no estudo 20120215 foi favorável, com menores incidências de EAs graves (24% x 43%) e EAs de grau ≥ 3 (57% x 82%) do que no braço HC3 (20120215 Primary Analysis CSR, 2019). Portanto, considerou-se como conservadora a abordagem de não inclusão de EAs no modelo.

Custos

Os parâmetros de custo foram estimados a partir dos dados do estudo 20120215 e de dados representativos em âmbito nacional (custo unitário de aquisição e administração).

Aquisição de medicamentos

Os custos de aquisição do blinatumomabe foram estimados com base na posologia definida em protocolo, no custo por frasco-ampola e no valor médio de área de superfície corporal (0,94 m²) constatado no estudo 20120215. No estudo 20120215, o blinatumomabe foi administrado como infusão endovenosa contínua ao longo de quatro semanas em ciclo único. Durante esse ciclo, a dose de blinatumomabe foi de 15 mcg/m²/dia, o que corresponde a uma dose diária de 14,1 mcg. Visando a uma estimativa conservadora de custo do blinatumomabe, incluiu-se uma provisão de desperdício no caso base. Portanto, calcularam-se os custos com base em um frasco-ampola (conteúdo aproximado: 28,5 mcg de fármaco utilizável) por aplicação, resultando em um custo por ciclo de R\$ 249.318,00.

O custo para a segunda quimioterapia de resgate padrão foi estimado considerando-se o valor da APAC para quimioterapia de câncer na infância e adolescência – terceira linha (03.04.07.004-1), ou seja, R\$ 800,00 por ciclo. Assumiu-se que pacientes em segunda terapia de resgate seriam tratados em regime hospitalar, com 16,8 diárias de hospitalização por ciclo, com base em um estudo francês de análise retrospectiva de prontuários de adultos com LLA-B derivada recidivada/refratária (Locatelli *et al.*, 2021a).

Administração

O caso base pressupõe que os pacientes tratados com blinatumomabe são hospitalizados pela duração completa do ciclo (28 dias). O custo por ciclo para as diárias hospitalares seria de R\$ 15.450 para o blinatumomabe, R\$ 3.311 para HC3 e R\$ 9.270 para a segunda terapia de resgate.

Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH-alo)

A proporção de pacientes submetidos ao TCTH-alo no modelo foi de 88,9% no braço blinatumomabe e de 85,2% no braço HC3, com base nos dados do estudo 20120215 (20120215 Primary Analysis CSR, 2019). No Brasil, o custo inicial

do TCTH-alo é de R\$ 94.254 (Dombret *et al.*, 2016). Esse valor inclui todos os custos relacionados a atividades de identificação do doador, coleta das células-tronco e preparo para o transplante. Além dos custos iniciais do TCTH-alo, o modelo considera os custos de seguimento após o transplante, estimados em R\$ 1.812,63 no primeiro ano e em R\$ 407,12 no segundo ano pós-transplante, já ponderando os custos pelo tempo médio esperado de atendimento (Dombret *et al.*, 2016).

Cenários

Foram realizadas análises de cenário para avaliar o possível impacto de parâmetros, configurações ou pressupostos alternativos nos resultados do modelo. A Tabela 2 resume todos os cenários considerados, com seus detalhamentos nos parágrafos subsequentes.

O estudo ELIANA avaliou a eficácia e a segurança do tisagenlecleucel em pacientes com LLA-B pediátrica extensivamente tratada (Datusus, 2021). Os dados de utilidade baseada em preferências foram coletados diretamente dos pacientes, mediante aplicação do EQ-5D (estado LE: 0,83; estado PE: 0,68) (Laetsch *et al.*, 2019). Para o caso base, deu-se preferência aos dados de utilidade obtidos do TOWER, e não aos estimados a partir do ELIANA, pois os dados do primeiro efetivamente representavam QVRS de pacientes tratados com blinatumomabe e também eram mais conservadores.

Também foram analisados cenários com diferentes tempos de infusão para o blinatumomabe. Na análise do caso base, os custos do blinatumomabe foram calculados assumindo um tamanho de bolsa de infusão com capacidade para 24 horas de infusão, com desperdício considerável. No entanto, devido à possibilidade de utilizar uma bolsa preparada para tempo maior de infusão, que acomode o conteúdo de vários frascos (equivalendo a uma troca de bolsa a cada 48, 72 ou 96 horas), é possível reduzir o desperdício de blinatumomabe (Tabela 3). Por exemplo, se o tamanho da bolsa for maior do que o suficiente para a dose diária, a dose restante que não for usada no dia pode ser usada na infusão seguinte.

Considerando a ausência de desperdício, o custo por ciclo do blinatumomabe foi de R\$ 125.549, contra R\$ 249.318 com desperdício. O custo por ciclo de HC3 não variou nesse cenário (R\$ 1.382,00).

Explorou-se também um cenário no qual o paciente seria hospitalizado somente nos três primeiros dias do ciclo, como no protocolo do estudo 20120215 (Thielen *et al.*, 2020). Nessa análise de cenário, para o restante do ciclo (25 dias), assumiu-se que os pacientes receberiam a infusão de blinatumomabe em regime ambulatorial, com troca da bolsa a cada dois dias (ou seja, bolsa para 48 horas). Para a HC3, assumiu-se que os pacientes permanecem internados por toda a duração do tratamento (seis dias). Esse pressuposto é considerado

Tabela 2. Descrição dos cenários analisados*

Cenário	Pressuposto do caso base	Pressuposto do cenário
Varição nas taxas de desconto	5% para custos e QALYs	0 a 10% para custos e QALYs
Utilidades do estudo ELIANA	Utilidades derivadas de um subgrupo do estudo TOWER (adultos com LLA R/R sem terapia de resgate prévia)	Usa utilidades derivadas do estudo ELIANA (tisagenlecleucel em pacientes com LLA pediátrica extensivamente pré-tratada)
Exclusão do desperdício de blinatumomabe	Desperdício incluído no modelo para todos os pacientes	Nenhum desperdício incluído no modelo para os pacientes
Varição tempos de infusão (redução do desperdício)	Inclui desperdício (bolsa para 24 horas)	Bolsa para 48 horas Bolsa para 72 horas Bolsa para 96 horas
No. de diárias hospitalares (bula)	28 dias de internação	Apenas 3 dias de internação, como no protocolo 20120215

* ELIANA: ensaio clínico ELIANA (Laetsch *et al.*, 2019); QALYs: anos de vida ajustados para qualidade; LLA; leucemia linfoblástica aguda; LLA R/R: leucemia linfoblástica aguda recidivada/refratária; TOWER: ensaio clínico TOWER (Kantarjian *et al.*, 2017).

Tabela 3. Custo do blinatumomabe por ciclo dependendo do tempo de infusão em que a bolsa foi preparada

Tempo de infusão	Nº de bolsas por ciclo	Nº de frascos por bolsa*	Nº de frascos por ciclo†	Custo por ciclo (R\$)
24 horas (caso base)	28	1	28	249.318
48 horas	14	1	14	124.659
72 horas	9 [†]	2	19	169.180
96 horas	7	2	14	124.659

* Número de bolsas arredondado para baixo; para cobrir o dia restante do ciclo, adiciona-se 1 frasco-ampola ao total de 18 frascos por ciclo. †O número de frascos por bolsa considerando uma dose de 15 mcg foi obtido do Resumo das Características do Medicamento do blinatumomabe.

conservador, pois pacientes em HC3 geralmente apresentam efeitos colaterais graves que podem exigir hospitalização prolongada (Dombret *et al.*, 2016).

Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros-chave do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% ou erro-padrão (EP) com base em dados empíricos, quando disponíveis. Na ausência de dados, foram usados valores correspondentes a $\pm 20\%$ dos valores do caso base.

Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) mediante simulação de Monte Carlo de segunda ordem.

A incerteza nas probabilidades de sobrevida foi representada por meio da incerteza nos parâmetros estimados do modelo de sobrevida, representados pela matriz de variância-covariância conjunta deles e também pela incerteza em torno do efeito do tratamento, derivada da análise de regressão de Cox, quando aplicável (Briggs *et al.*, 2006).

As utilidades foram variadas de acordo com distribuições beta. Assumiu-se que os custos de utilização de recursos de saúde seguiriam uma distribuição gama. Como não havia informações sobre a variabilidade de alguns desses parâmetros, o EP foi considerado como sendo de 20% da estimativa pontual.

Os custos de aquisição dos medicamentos não variaram, por serem considerados certos.

A simulação de Monte Carlo foi executada com 5.000 iterações.

Resultados

Resultados do caso base

O modelo de custo-efetividade com horizonte temporal *lifetime* revelou uma RCEI de R\$ 78.873 por QALY ganho com o uso de blinatumomabe em vez de HC3. A Tabela 4 resume os desfechos de saúde e custo previstos para o blinatumomabe e para a HC3, bem como desfechos incrementais para a comparação entre os dois tratamentos.

Análise de cenários

A Tabela 5 apresenta os resultados para os cenários considerados. O maior impacto na RCEI foi observado no cenário sem descontos, com RCEI de R\$ 33.731/QALY ganho, seguido pela exclusão do desperdício e variação na bolsa de infusão, com resultados de redução também expressivos. O único cenário que gerou aumento expressivo na RCEI foi o de 10% de desconto.

Análise probabilística

A Figura 1 apresenta as curvas de aceitabilidade da custo-efetividade (CEAC) do blinatumomabe em comparação com a HC3. Com um limiar de R\$ 95.501, equivalente a cerca de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* brasileiro, o blinatumomabe tem 65,7% de probabilidade de ser custo-efetivo em relação a HC3.

Tabela 4. Resultados do caso base, blinatumomabe x HC3

Tratamento	Desfechos absolutos			Desfechos incrementais			RCEI (R\$)	
	Custo (R\$)	AVG	QALY	Custo (R\$)	AVG	QALY	AVG	QALY
Blinatumomabe	351.615	11,73	9,96	253.845	3,36	3,22	75.495	78.873
HC3	97.770	8,36	6,74	–	–	–	–	–

AVG: anos de vida ganhos; HC3: quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; QALY: anos de vida ajustados por qualidade de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 5. Resultados das análises de cenário: blinatumomabe x HC3

Cenário	Custo incremental (R\$)	QALYs incrementais	RCEI (R\$/QALY)	Diferença x caso base
10% de desconto	254.194	2,32	109.736	30.863
Sem descontos	257.348	7,63	33.731	-45.142
Exclusão do desperdício de blinatumomabe	132.936	3,72	35.751	-43.122
Utilidades do estudo ELIANA	254.596	3,55	71.637	-7.236
Nº de diárias hospitalares (bula de blinatumomabe)	241.164	3,72	64.857	-14.016
Variação da bolsa de infusão				
48 h	132.061	3,72	35.515	-43.357
72 h	175.823	3,72	47.284	-31.588
96 h	132.061	3,72	35.515	-43.357

HC3: quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3; PE: pós-evento; QALYs: anos de vida ajustados por qualidade; SG: sobrevida global; SLE: sobrevida livre de eventos; TCTH-alo: transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico; TMP: taxa de mortalidade padronizada.

Resultados das análises de sensibilidade

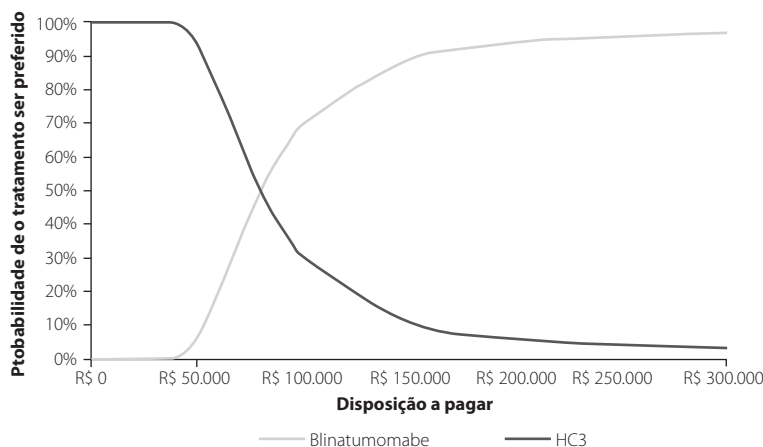
Os 10 parâmetros que tiveram o maior impacto na RCEI quando variados entre seus limites superior e inferior na análise de sensibilidade univariada determinística são apresentados na Figura 2. Os resultados foram mais sensíveis aos parâmetros de Weibull da distribuição de SG, taxas de transplante e utilidades.

Discussão

O presente estudo avaliou, na perspectiva do SUS, a custo-efetividade do blinatumomabe para tratamento de LLA-B derivada Ph- em pacientes pediátricos em primeira recidiva de alto risco. Para cada morte pediátrica causada por LLA-B, o número de anos de vida perdidos devido à doença é substancial; na maioria dos países, os pacientes com LLA-B

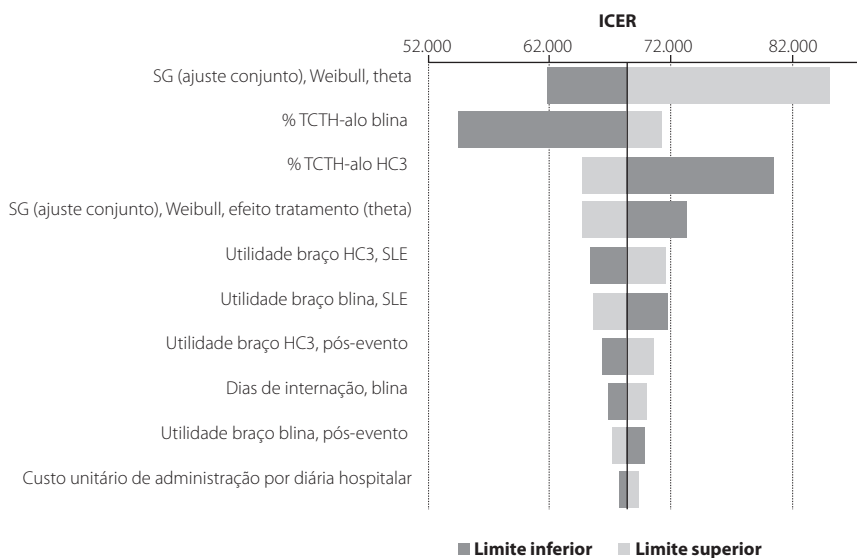
pediátrica que não sobrevivem à doença morrem, em média, 70 a 75 anos antes do esperado (Katz *et al.*, 2015).

Na primeira recidiva, o objetivo principal do tratamento é a segunda RC (RC2). A RC torna-se cada vez mais difícil com cada nova linha de terapia de resgate; portanto, o tratamento precoce com as terapias mais eficazes para atingir e manter a RC2 é crucial para a sobrevivência e a qualidade de vida do paciente. Atualmente, o tratamento para pacientes com primeira recidiva de alto risco – terapia de indução e três blocos de quimioterapia de consolidação – pode resultar em mortalidade ou sequelas de longo prazo para os sobreviventes, além de representar uma carga direta para pacientes, famílias e sistema de saúde. Sendo assim, é importante a busca por tratamentos que sejam mais eficazes do que a quimioterapia



HC3: quimioterapia de consolidação para alto risco bloco 3.

Figura 1. Curva de aceitabilidade da custo-efetividade: blinatumomabe x HC3.



HC3: terceiro bloco de quimioterapia de consolidação para pacientes de alto risco; LE: livre de eventos; SG: sobrevivência geral; SLE: sobrevivência livre de eventos; PE: pós-evento; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TCTH-alo: transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênicas.

Figura 2. Resultados da análise de sensibilidade determinística, blinatumomabe x HC3.

de resgate convencional, associados a remissões moleculares hematológicas mais robustas/duráveis, que ofereçam melhor chance de sobrevida prolongada ou cura e que tenham mecanismos de ação direcionados e possam ser administradas como agentes únicos, o que pode contornar algumas das toxicidades associadas à quimioterapia. Vale notar que a alternativa do TCTH-alo (Locatelli *et al.*, 2012; Cooper & Brown, 2015; Hochberg *et al.*, 2013; National Cancer Institute, 2018; Pulsipher *et al.*, 2014), geralmente reservada para pacientes com primeira recidiva de alto risco, também é limitada, entre outros aspectos pela falta de doadores compatíveis (Locatelli *et al.*, 2012). Um segundo TCTH-alo também pode ser inviável, pela impossibilidade de atingir a remissão hematológica, por morte tóxica precoce ou por toxicidade grave do órgão relacionada à quimioterapia de resgate (Mehta *et al.*, 1997).

Nesse sentido, o blinatumomabe, um agente imunoterápico único, representou um avanço importante no tratamento de LLA-B derivada Ph- em pacientes de alto risco, tanto adultos quanto crianças. De fato, além de já aprovado pela Anvisa para uso pediátrico no Brasil, o blinatumomabe está listado como terapia para adolescentes, adultos jovens e adultos recomendada em categoria 1, ou seja, com fortes evidências científicas, pela *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) nos EUA (Parker *et al.*, 2010). Conforme apontam Delea *et al.* (Delea *et al.*, 2017), o blinatumomabe tem demonstrado vantagens em relação ao tratamento-padrão com quimioterapia em desfechos como taxa de resposta hematológica, RC e QVRS.

No presente estudo, o blinatumomabe foi custo-efetivo em relação a HC3 na perspectiva do SUS, com RCEI/QALY de R\$ 78.873, bem abaixo do limiar de R\$ 95.501, que representa três vezes o PIB (R\$ 31.833,50 em 2019). Considerando o cenário sem descontos, a RCEI/QALY de R\$ 33.731 é ainda mais atrativa, chegando muito perto do valor de uma vez o PIB. Isso é esperado para terapias como o blinatumomabe, em que o custo é todo incorrido no início do acompanhamento, com benefícios colhidos ao longo do tempo. Nesses casos, a taxa de desconto penaliza substancialmente a intervenção, sendo bastante razoável verificar a RCEI sem aplicação de desconto. Ainda, os cenários sem desperdício ou diminuição do desperdício também tiveram grande impacto na RCEI (RCEI de R\$ 35.751 para reaproveitamento da sobra em frasco-ampola de um paciente para outro paciente e RCEI de R\$ 35.515 para alteração da bolsa de infusão para 48 ou 96 horas em vez de 24 horas). É possível justificar uma redução do desperdício de blinatumomabe e dos custos de medicamento correspondentes, porque existem bolsas preparadas em diferentes tempos de infusão que permitem 24, 48, 72 e 96 horas de infusão contínua e, conseqüentemente, que implicam diferentes custos de medicamento. Com as bolsas preparadas para tempo de infusão maior, também se diminui o desperdício associado ao frasco-ampola contendo 38,5 µg de blinatumomabe em pó.

Como limitação do presente estudo, deve-se mencionar o uso de dados de um ensaio clínico (20120215) com curta duração (22,4 meses), o que gerou a necessidade de extrapolar as curvas. Considera-se, porém, que os ajustes estatísticos foram adequados, com extrapolações de longo prazo plausíveis também do ponto de vista clínico. Além disso, não foram considerados efeitos adversos do tratamento. Entretanto, o perfil de segurança do blinatumomabe no estudo 20120215 foi favorável, com menores incidências de EAs graves (24% x 43%) e EAs de grau ≥ 3 (57% x 82%) do que no braço HC3 (20120215 Primary Analysis CSR, 2019). Portanto, considerou-se como conservadora a abordagem de não inclusão de EAs no modelo.

Em conclusão, a presente análise demonstrou probabilidade de custo-efetividade de 65,7% do blinatumomabe em relação a HC3 para um limiar de R\$ 95.501. Juntamente com resultados favoráveis relatados anteriormente por ensaios clínicos (Locatelli *et al.*, 2021b) e estudos de custo-efetividade (Mehta *et al.*, 1997), nossos achados justificam o uso do blinatumomabe no contexto do SUS em pacientes pediátricos com LLA-B derivada Ph- em primeira recidiva de alto risco.

Referências bibliográficas

- 20120215 Primary Analysis CSR. Study 20120215 primary analysis clinical study report. Amgen data on file. 2019. Report date: 27 April 2020.
- Blinicyto SmPC. Blincyto (blinatumomab) 38.5 micrograms powder for concentrate and solution for solution for infusion. Summary of product characteristics. Last updated: 18 October 2021. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5064/smpc/print>. Accessed on: Oct 10, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2021. Carroll WL, Hunger SP. Therapies on the horizon for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Pediatr*. 2016;28(1):12-8.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press; 2006.
- CADTH. Tisagenlecleucel for Acute Lymphoblastic Leukemia: Economic Review Report. 2019. Available from: <https://www.cadth.ca/tisagenlecleucel-kymriah-pediatric-acute-lymphoblastic-leukemia-and-diffuse-large-b-cell->. Accessed on: Feb 5, 2021.
- Cooper SL, Brown PA. Treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):61-73.
- Datasus. 2021. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>. Accessed on: Mar 10, 2021.
- Delea TE, Amdahl J, Boyko D, Hagiwara M, Zimmerman ZF, Franklin JL, et al. Cost-effectiveness of blinatumomab versus salvage chemotherapy in relapsed or refractory Philadelphia-chromosome-negative B-precursor acute lymphoblastic leukemia from a US payer perspective. *J Med Econ*. 2017;20(9):911-22.
- Dombret H, Thomas X, Chevallier P, Nivot E, Reitan J, Barber B, et al. Healthcare burden and reimbursement of hospitalization during chemotherapy for adults with Ph-negative relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in France: a retrospective chart review. *J Med Econ*. 2016;19(11):1034-9.
- Domenech C, Mercier M, Plouvier E, Puraveau M, Bordignon P, Michel G, et al. First isolated extramedullary relapse in children with B-cell precursor

- acute lymphoblastic leukaemia: results of the Cooprall-97 study. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2461-9.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R, Fengler R, Schrappe M, Janka-Schaub G, et al. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7942-50.
- Hochberg J, Khaled S, Forman SJ, Cairo MS. Criteria for and outcomes of allogeneic haematopoietic stem cell transplant in children, adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol*. 2013;161(1):27-42.
- Human Mortality Database. University of California BU, and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany). Available from: www.mortality.org or www.humanmortality.de. Accessed on: Nov 24, 2020.
- Irving JA, Enshaei A, Parker CA, Sutton R, Kuiper RP, Erhorn A, et al. Integration of genetic and clinical risk factors improves prognostication in relapsed childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2016;128(7):911-22.
- Jackson C. flexsurv: A Platform for Parametric Survival Modeling in R. *Journal of Statistical Software*. 2016;70(8):1-33. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=flexsurv>. Accessed on: Feb 5, 2021.
- Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. Supplementary Appendix. *N Engl J Med*. 2017;376(9).
- Katz AJ, Chia VM, Schoonen WM, Kelsh MA. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival, and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015;26(11):1627-42.
- Laetsch TW, Myers GD, Baruchel A, Dietz AC, Pulsipher MA, Bittencourt H, et al. Patient-reported quality of life after tisagenlecleucel infusion in children and young adults with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a global, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(12):1710-8.
- Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2012;120(14):2807-16.
- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children with High-Risk First-Relapse B-Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. Supplementary online material (Protocol). *JAMA*. 2021a.
- Locatelli F, Zugmaier G, Rizzari C, Morris JD, Gruhn B, Klingebiel T, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021b;325(9):843-54.
- Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1-224.
- Mehta J, Powles R, Treleaven J, Horton C, Meller S, Pinkerton CR, et al. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(7):709-19.
- National Cancer Institute. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment (PDQ) – Health Professional Version. Last updated: 30 November 2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65763/>. Accessed on: 10 Nov, 2018).
- NICE Decision Support Unit. NICE DSU Technical Support Document 14: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2013.
- NICE. Single Technology Appraisal. Blinatumomab for treating Philadelphia-chromosome-negative relapsed or refractory acute lymphoblastic leukaemia [ID804] Committee Papers. 2017. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta450/documents/committee-papers>. Accessed on: Feb 5, 2021.
- NICE. Tisagenlecleucel for treating relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia in people aged up to 25 years. [TA554] 2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta554>. Accessed on: Feb 5, 2021.
- Paganin M, Zecca M, Fabbri G, Polato K, Biondi A, Rizzari C, et al. Minimal residual disease is an important predictive factor of outcome in children with relapsed 'high-risk' acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2008;22(12):2193-200.
- Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9757):2009-17.
- Pulsipher MA, Wayne AS, Schultz KR. New frontiers in pediatric Allo-SCT: novel approaches for children and adolescents with ALL. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(10):1259-65.
- Rheingold SR, Ji L, Xu X, Devidas M, Brown PA, Gore L, et al. Prognostic factors for survival after relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):10008.
- Severin F, Delea T, Amdahl J, Hagiwara M, Boyko D, Sabatelli L, et al. Benefit of early treatment with blinatumomab: long-term survival outcomes for adult patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia receiving first vs. subsequent salvage therapy. Poster presented at: European Hematology Association 23rd Annual Meeting; 14-17 June 2018.
- Tallen G, Ratei R, Mann G, Kaspers G, Niggli F, Karachunsky A, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339-47.
- Thielen FW, van Dongen-Leunis A, Arons AMM, Ladestein JR, Hoogerbrugge PM, Uyl-de Groot CA. Cost-effectiveness of Anti-CD19 chimeric antigen receptor T-Cell therapy in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. A societal view. *Eur J Haematol*. 2020;105(2):203-15.
- Topp MS, Zimmerman Z, Cannell P, Dombret H, Maertens J, Stein A, et al. Health-related quality of life in adults with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with blinatumomab. *Blood*. 2018;131(26):2906-14.
- Zimmermann IR, Silva MT, Galvao TF, Pereira MG. Health-related quality of life and self-reported long-term conditions: a population-based survey. *Braz J Psychiatry*. 2017;39(1):62-8.

Jornada da paciente e levantamento dos custos do acompanhamento do câncer de mama inicial e metastático no Sistema Único de Saúde (SUS)

Patient journey and survey of costs of monitoring initial and metastatic breast cancer in the Unified Health System (SUS)

Renata Gomes de Alcântara¹, Camila Magalhães Milagres², Santusa Pereira Santana³

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p51-5

Palavras-chave:

neoplasias da mama, acesso aos serviços de saúde, custo, jornada da paciente

Keywords:

breast neoplasms, health services accessibility, costs, patient journey

RESUMO

Objetivo: Descrever a jornada de acesso à rede assistencial de cuidado, considerando os procedimentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) para atendimento à paciente com carcinoma de mama inicial e metastático, bem como trazer uma estimativa dos custos despendidos na perspectiva do SUS em três anos de tratamento para cada estágio da doença. **Métodos:** Para a descrição da jornada de acesso ao tratamento, foram revisadas diretrizes e linhas-guia do Ministério da Saúde. O levantamento dos custos foi extraído de informações provenientes da tabela SIGTAP, incluindo os valores de ressarcimento de procedimentos para rastreamento, diagnóstico, tratamento e pós-tratamento, por um período de três anos a partir do início do tratamento. **Resultados:** A abordagem do câncer de mama no SUS perpassa todos os níveis de atenção e depende da articulação entre eles para o melhor resultado das ações de controle. Os resultados demonstram aumento substancial dos custos conforme o estadiamento da doença avança. Em relação ao estágio I, o custo ao final, em três anos de tratamento, foi de R\$ 73.718,24. Nos estádios II e III, o custo do tratamento para o mesmo período foi 96% e 129% maior, respectivamente. Já para o câncer metastático (estádio IV), em que os cuidados são paliativos, o custo final foi de R\$ 380.817,01, o que representa aumento de 416%, quando comparado ao estágio I. **Conclusão:** O tratamento na fase inicial, além de ser um cenário com perspectivas de cura e tratamentos com duração limitada, melhora a qualidade e a expectativa de vida, e demonstrou ser menos oneroso ao sistema de saúde.

ABSTRACT

Objective: To describe the journey of access to the care network, to compile the procedures available in the *Sistema Único de Saúde* (SUS) for patient care with early and metastatic breast cancer, as well as to provide an estimate of the costs incurred from the SUS perspective in three years of treatment for each stage of the disease. **Methods:** The guidelines from the Ministry of Health were reviewed for describing the journey of access. The information was extracted from the SIGTAP table for the cost survey. Including the reimbursement values of procedures for screening, diagnosis, treatment and post-treatment for a three years period from the beginning of the treatment. **Results:** The approach to breast cancer in the SUS permeates all levels of care and depends on the articulation between them for the best result of control actions. The results demonstrate a substantial increase in costs as the stage of the disease progresses. In relation to stage I, where the cost at the end of three years of treatment was R\$ 73,718.24, for stages II and III, the cost of treatment for the same period was 96% and 129% higher, respectively. For metastatic cancer, the final cost was R\$ 380,817.01 which represents an increase of 416% when compared to stage I. **Conclusion:** The treatment in the initial phase improves quality and life expectancy in addition to making the health system less burdensome.

Recebido em: 28/02/2022. Aprovado para publicação em: 19/03/2022.

1. CEO da Empresa LIT HEALTH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Analista Técnica da Empresa LIT HEALTH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

3. Diretora da Empresa LIT HEALTH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Local onde o trabalho foi executado: LIT HEALTH, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Financiamento: O estudo foi financiado pela Roche Farmacêutica Ltda.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Autor correspondente: Renata Gomes de Alcântara. Rua Anhanguera, 151, sala 203, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP: 31015-090. Telefone: +55 (31) 99384-6888. E-mail: renata@lithealth.com.br

Introdução

O câncer de mama é uma doença heterogênea causada pela multiplicação anormal de células da mama que se desenvolve em decorrência de alterações genéticas. É a neoplasia maligna mais incidente na população feminina mundial e brasileira, quando se excluem os casos de câncer de pele não melanoma (Brasil, 2019a; INCA, 2015).

A heterogeneidade se deve às diversas formas de apresentação da doença, que podem ser mais agressivas ou indolentes clinicamente, dependendo das características biológicas do tumor, das taxas de crescimento e do potencial metastático. Em geral, quando diagnosticado e tratado precocemente, o tumor da mama apresenta bom prognóstico (INCA, 2015).

De acordo com dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA), estima-se que, para cada ano do triênio 2020-2022, ocorrerão 66.280 novos casos de câncer de mama no Brasil (INCA, 2021b). O acúmulo de exposições a diversos fatores de risco ao longo da vida e as alterações biológicas provenientes do envelhecimento são explicações para o aumento desse risco, principalmente em mulheres a partir dos 50 anos de idade (Brasil, 2019a; INCA, 2021a).

Outros fatores que aumentam a probabilidade de desenvolver a condição incluem fatores genéticos e hereditários, como a história familiar de câncer de mama e/ou de ovário, fatores relacionados à vida reprodutiva e hormonal da mulher (menarca precoce, menopausa tardia, primeira gravidez após os 30 anos, nuliparidade, uso de contraceptivos orais e ter feito terapia de reposição hormonal pós-menopausa), obesidade, sedentarismo, ingestão de bebidas alcoólicas e outros (Brasil, 2019a; INCA, 2021b).

O diagnóstico, o tratamento e o pós-tratamento da paciente com câncer de mama são responsabilidade dos três níveis de gestão, e o tratamento varia conforme o estadiamento da doença, as características biológicas do tumor e as condições da paciente. Ele pode ser local, como a intervenção cirúrgica e a radioterapia, ou sistêmico, como a quimioterapia e a hormonioterapia. Na maioria dos casos, essas opções terapêuticas são combinadas e podem ter finalidade curativa ou paliativa (Brasil, 2019a).

Da mesma maneira, os custos do tratamento seguem os procedimentos autorizados pela tabela SIGTAP (Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais [OPM] do Sistema Único de Saúde [SUS]) para cada estadiamento da doença. Assim, este estudo tem como objetivo descrever os fluxos de acesso à rede assistencial de cuidado, além de sintetizar os procedimentos disponíveis no SUS para atendimento à paciente com câncer de mama inicial e metastático, bem como levantar os custos dos procedimentos da tabela SIGTAP, conforme a linha de cuidado estabelecida nas diretrizes, e, dessa forma, trazer uma aproximação dos custos despendidos na

perspectiva do SUS em três anos do diagnóstico e tratamento para cada estágio da doença.

Métodos

O estudo buscou abordar a organização do SUS e o fluxo de acesso ao tratamento do câncer de mama em seus diversos estágios de evolução, revisando-se os documentos publicados pelo Ministério da Saúde como diretrizes e linhas-guias.

Para o presente estudo, também foram levantados e estimados os custos dos procedimentos referentes ao rastreamento, diagnóstico, tratamento e pós-tratamento de pacientes com câncer de mama, conforme o estadiamento da doença em uma perspectiva de três anos de acompanhamento. Para tanto, foram compilados os procedimentos e medicamentos contemplados na linha de cuidado publicada pelo Ministério da Saúde em 2019, por meio das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) de Carcinoma de Mama, bem como na tabela SIGTAP, com as descrições de preço, ente responsável pelo financiamento e quantidade máxima autorizada em cada estadiamento da doença.

Procedimento de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC)

Conforme estabelecido pela Portaria nº 470/2021, os procedimentos de quimioterapia da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS são ressarcidos mensalmente e englobam aplicações, fases e ciclos que se repitam dentro do mês para os respectivos tumores, além dos itens a seguir:

- a. Consulta médica;
- b. Medicamentos antitumorais (antineoplásicos), exceto quando adquiridos pelo Ministério da Saúde e fornecidos, aos hospitais habilitados em oncologia no SUS, pelas secretarias de saúde;
- c. Medicamentos utilizados em concomitância à quimioterapia: antieméticos (antidopaminérgicos, anti-histamínicos, corticoides e antagonistas do receptor HT3), analgésicos, anti-inflamatórios, diuréticos, antagonistas dos receptores H2 e outros;
- d. Soluções em geral (soros glicosado e fisiológico, ringer, eletrólitos e outros); material em geral (equipos, luvas, escalpes, seringas, agulhas, dispositivos de microgotejamento, máscaras, aventais e outros);
- e. Impressos;
- f. Capela de fluxo laminar;
- g. Limpeza e manutenção do serviço.

Sendo assim, durante o preenchimento das APACs, documento pelo qual os gestores e profissionais de saúde solicitam o ressarcimento, deve-se realizar o planejamento terapêutico global referente aos procedimentos que serão realizados pelos pacientes durante o período de tratamento.

Os cálculos deste estudo levaram em consideração todos os procedimentos que são permitidos pela DDT de Carcinoma de Mama para o diagnóstico e tratamento da

paciente em estágio inicial e metastático. Um dos objetivos do sistema APAC é garantir o fornecimento e a administração imediata pelo prestador, de forma que os ciclos quimioterápicos sejam realizados nos intervalos predeterminados e regulares. Ao mesmo tempo, o sistema permite a poliquimioterapia – o uso associado de diferentes quimioterápicos – e a recomendação de doses variadas, uma vez que o uso do medicamento se dá por superfície corporal ou quilograma de peso, e não por unidade de apresentação do produto.

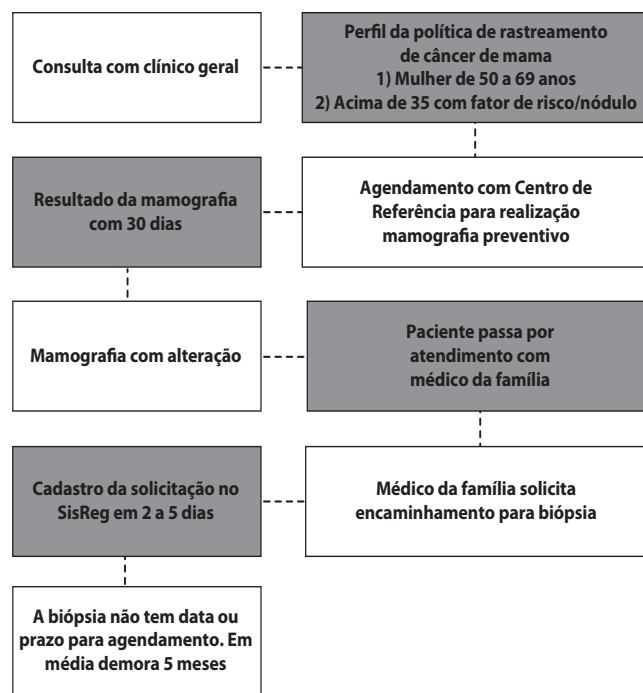
Para a realização deste estudo, foram calculados os valores de ressarcimento referentes às APACs principais e todas aquelas que estavam descritas como compatíveis no DDT, incluindo os procedimentos para rastreamento, diagnóstico, tratamento e pós-tratamento, que podem ser utilizados conforme a condição do paciente por um período de três anos referente ao diagnóstico e a partir do início do tratamento.

Resultados e discussão

Rede assistencial de cuidado ao paciente

As linhas de cuidado são estratégias para organizar o fluxo dos usuários no sistema de saúde, de acordo com suas necessidades e contempla o rastreamento, o diagnóstico, o tratamento e o pós-tratamento. Como mostra a Figura 1 a seguir, a abordagem do câncer de mama perpassa todos os níveis de atenção e depende da articulação entre eles para o melhor resultado das ações de controle (INCA, 2019).

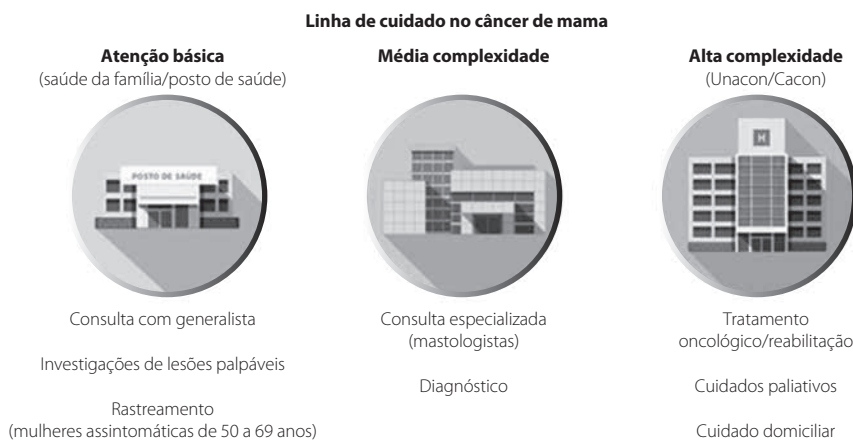
Na Atenção Básica, são realizadas as ações de prevenção e detecção precoce, que incluem duas estratégias: o rastreamento e o diagnóstico precoce. Concisamente, diagnóstico precoce é a identificação da neoplasia em indivíduos sintomáticos, enquanto rastreamento é a realização de exames periódicos em mulheres assintomáticas para a identificação de lesões sugestivas de câncer (INCA, 2019). O esquema apresentado na Figura 2 representa o fluxo de acesso ao rastreamento e diagnóstico da doença no SUS.



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 2. Rastreamento e diagnóstico do câncer de mama pelo SUS.

A mamografia é o método preconizado para o rastreamento no Brasil e deve ser ofertada para as mulheres com idade entre 50 e 69 anos, a cada dois anos. Dentre os benefícios do rastreamento, destaca-se a oportunidade de identificar a doença em estágio inicial, resultando na aplicação de tratamentos menos agressivos, no aumento da probabilidade de sucesso no tratamento e no aumento da sobrevivência (INCA, 2015; INCA, 2021a). Essa estratégia é corroborada pelas melhores evidências disponíveis que reforçam a recomendação da realização bianual das pacientes na faixa etária supracitada (Migowski *et al.*, 2018).



Fonte: Elaborada pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Figura 1. Linha de cuidado no câncer de mama no SUS.

Quando há suspeita de câncer por métodos de detecção precoce, as pacientes são encaminhadas para a média complexidade para investigação diagnóstica, sendo crucial garantir o acesso e qualificar a oferta de serviços, assim como assegurar a integralidade e a continuidade do cuidado na rede de atenção à saúde, para que o propósito seja alcançado (INCA, 2015).

Confirmado o diagnóstico de câncer, elas são direcionadas para dar início ao tratamento nos estabelecimentos de saúde habilitados em oncologia pelo SUS – Cacon (Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia) ou Unacon (Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia) (INCA, 2019). O tratamento inclui a oferta dos cuidados paliativos na medida em que forem sendo necessários.

Os encaminhamentos da mulher devem ser realizados por meio do sistema de regulação que organiza o acesso aos serviços. A regulação do sistema deve ser um facilitador para assegurar a resolutividade do atendimento por meio do referenciamento adequado e oportuno dos pacientes (INCA, 2019).

Os gestores do SUS são responsáveis por organizar o fluxo das mulheres em cada território, desde a Atenção Básica até a oferta de cuidados paliativos. A Portaria SAS/MS nº 140, de 2014, e a Portaria nº 1.399, de 2019, determinam que tanto as Unacon quanto os Cacon devem dispor de tratamento para o câncer de mama, exceto as Unacon habilitadas como exclusivas de pediatria e hematologia (INCA, 2019; Brasil, 2014; Brasil, 2019b).

Modalidades de tratamento por câncer de mama segundo o estadiamento

As modalidades de cuidado do câncer de mama dependem da fase em que a doença se encontra (estadiamento) e do tipo do tumor, podendo ser agrupadas em tratamento local, contemplando cirurgia e radioterapia, e sistêmico, incluindo quimioterapia, hormonioterapia e terapia biológica (terapia-alvo), conforme Figura 3 a seguir. Quando a doença é diagnosticada no início, o tratamento tem maior potencial curativo. No caso

de a doença avançada ou metastática (quando o câncer se espalhou para outros órgãos), o tratamento busca prolongar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida (INCA, 2019).

As principais modalidades terapêuticas para o câncer de mama são a cirurgia oncológica, a radioterapia e a oncologia clínica. A cirurgia oncológica e a oncologia clínica (quimioterapia e hormonioterapia) são obrigatórias tanto nos Cacon quanto nas Unacon. Já a radioterapia é obrigatória nos Cacon e facultada nas Unacon, que devem referenciar formalmente quando dela não dispuserem (INCA, 2019).

Os cuidados paliativos fazem parte do tratamento e podem ser prestados na própria estrutura dos Cacon e das Unacon ou de forma integrada a outros componentes da Rede de Atenção à Saúde: hospitais regionais, hospitais municipais, policlínicas, clínicas de saúde da família, postos e centros de saúde (INCA, 2019).

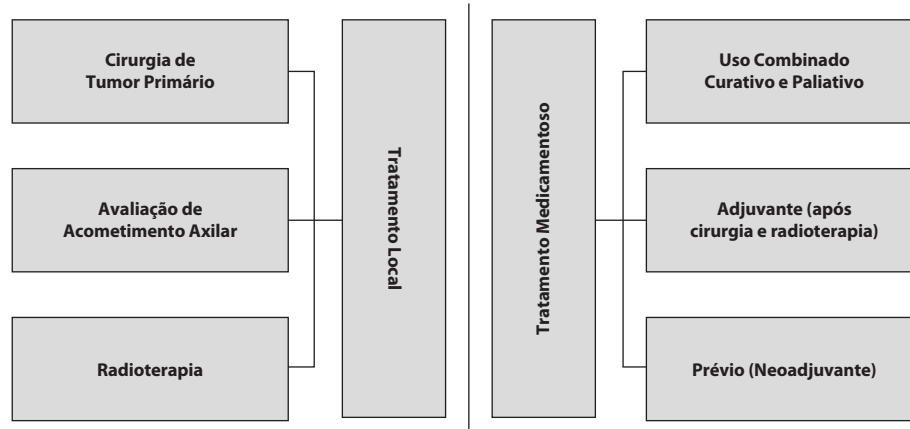
A cirurgia plástica reconstrutiva da mama é obrigatória nos Cacon e facultada nas Unacon, que devem indicar os serviços de referência para esse procedimento (INCA, 2019).

Custos do tratamento de câncer de mama no SUS

Para estimar os custos do tratamento do câncer de mama, foram tabulados os procedimentos fornecidos pelo SUS definidos na tabela SIGTAP para cada estágio de evolução da doença, bem como o valor de ressarcimento e a responsabilidade pelo financiamento para cada um dos três primeiros anos de tratamento.

Os cálculos referentes aos custos de tratamento das pacientes foram realizados conforme o estágio da doença em uma perspectiva de três anos, levando em consideração todos os procedimentos previstos e que a DDT estabelece em cada fase da doença.

No Quadro 1, a seguir, estão dispostos os custos aproximados de toda a linha de cuidado, que inclui rastreamento, diagnóstico, tratamento e pós-tratamento estabelecidos na DDT de Carcinoma de Mama, incluindo os medicamentos de



Fonte: Elaborada pelo autor.

Figura 3. Tipos de tratamentos realizados nos Cacon/Unacon.

Quadro 1. Custos aproximados do tratamento do câncer de mama em três anos de acompanhamento

Ano	Estádio I Câncer inicial R\$ tratamento	Estádio II Câncer inicial R\$ tratamento	Estádio III Câncer inicial R\$ tratamento	Câncer metastático R\$ tratamento
1	R\$ 31.051,96	R\$ 43.863,96	R\$ 51.302,91	R\$ 114.422,50
2	R\$ 27.848,54	R\$ 50.708,60	R\$ 59.465,09	R\$ 138.578,34
3	R\$ 14.817,74	R\$ 49.767,96	R\$ 58.594,38	R\$ 127.816,17
Total	R\$ 73.718,24	R\$ 144.340,52	R\$ 169.362,38	R\$ 380.817,01

compra centralizada pelo Ministério da Saúde, em uma perspectiva de três anos de acompanhamento para cada um dos estádios do câncer inicial e metastático.

Os resultados encontrados no Quadro 1 demonstram um aumento substancial dos custos conforme o estadiamento da doença avança. Em relação ao estágio I, onde o custo ao final de três anos de tratamento foi de R\$73.718,24, o custo do tratamento para o mesmo período, para os estádios II e III, foi 96% e 129% maior, respectivamente. Já para o tratamento do câncer metastático, o custo final do tratamento foi de R\$ 380.817,01, que representa um aumento de 416%, quando comparado ao estágio I.

Essa relação de crescimento já era esperada, uma vez que, com o agravamento da doença, há aumento da frequência e da complexidade dos tratamentos, procedimentos e cuidado com o paciente. Esses dados são também corroborados por outros estudos. Revisão sistemática de 20 estudos que avaliou os custos globais do câncer de mama por estágio concluiu que, embora estudos adicionais de melhor qualidade metodológica sejam necessários, os custos do tratamento do câncer de mama geralmente aumentam com o avanço do estágio da doença no momento do diagnóstico (Sun *et al.*, 2018).

Além de onerar menos o sistema, a Organização Mundial da Saúde alerta de que a detecção precoce da doença está associada a melhores prognósticos, com alto potencial de cura (WHO, 2007). Portanto, torna-se imprescindível o fortalecimento das ações de rastreamento, diagnóstico e tratamento célere do câncer de mama, além da garantia de integridade de assistência em cada estadiamento da doença, priorizando-se, por questão de sustentabilidade de acesso, as ações para o diagnóstico precoce e início célere do tratamento.

Conclusão

O estudo sugere que o tratamento na fase inicial da doença, além de melhorar a qualidade e a expectativa de vida para a paciente, onera menos o sistema de saúde, já que o tratamento nos estádios iniciais demanda menor frequência, tempo determinado e necessidade de uso das tecnologias de maior custo ao sistema de saúde. No cenário metastático, que atualmente é considerado incurável, o paciente tem cuidados paliativos por tempo indeterminado.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do carcinoma de mama. Brasília, DF; 2019a. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT-Carcinoma-de-mama_PORTARIA-CONJUNTA-N--5.pdf. Accessed on: Aug 25, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014. Brasília, DF; 2014. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//portaria-140-fev-2014.pdf>. Accessed on: Sep 30, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 470, de 22 de abril de 2021. Brasília, DF; 2021. Available from: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-470-de-22-de-abril-de-2021-316018372>. Accessed on: Aug 20, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.399, de 17 de dezembro de 2019. Brasília, DF; 2019b. Available from: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/portaria-n-1.399-de-17-de-dezembro-de-2019-234338206>. Accessed on: Sep 30, 2021.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação. Rio de Janeiro, RJ; 2019. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//a_situacao_ca_mama_brasil_2019.pdf. Accessed on: Aug 25, 2021.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de mama. 2021b. Available from: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-mama>. Accessed on: Aug 25, 2021.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Detecção precoce do câncer. Rio de Janeiro, RJ; 2021a. Available from: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//deteccao-precoce-do-cancer.pdf>. Accessed on: Aug 25, 2021.
- INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro, RJ; 2015. Available from: https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_precoce_cancer_mama_brasil.pdf. Accessed on: Aug 25, 2021.
- Migowski A, Silva GA, Dias MBK, Diz MPE, Sant'Ana DR, Nadanovsky P. Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II – Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cad Saúde Pública [online]. 2018;34(6):e00074817. Available from: <https://www.scielosp.org/article/csp/2018.v34n6/e00074817/#ModalArticles>. Accessed on: Oct 30, 2021.
- Sun L, Legood R, Dos-Santos-Silva I, Gaiha SM, Sadique Z. Global treatment costs of breast cancer by stage: A systematic review. PLoS One. 2018;13(11):e0207993.
- WHO – World Health Organization. Early detection. Geneva: WHO; 2007. (Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes, module 3). Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43743/9241547338_eng.pdf?sequence=1. Accessed on: Oct 31, 2021.

Atualização do custo-efetividade por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe no tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro

An update of a cost-effectiveness per response of adalimumab, etanercept, guselcumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab and ustekinumab for treatment of moderate to severe plaque psoriasis from the perspective of the Brazilian Supplementary Health System

Alexander Bengt von Reininghaus¹, Rafael Tomaz Gomes¹, Bernardo Salustio Pires¹, Juarez Bianco², Renato Picoli², Henrique Santos², Gleison Vieira Duarte³, Ricardo Romiti⁴, André Vicente Estede de Carvalho⁵

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p56-62

Palavras-chave:

psoríase em placas, custo por resposta, adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe, ustequinumabe

RESUMO

Objetivo: Os agentes biológicos representam um grande avanço no tratamento da psoríase em placas moderada a grave. No entanto, variações de eficácia, segurança e custos dos tratamentos podem dificultar a escolha do agente terapêutico. Este estudo teve como objetivo atualizar o custo por resposta dos agentes biológicos disponíveis para psoríase no ROL de Procedimentos e Eventos em Saúde (ROL) da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). **Métodos:** Uma análise de custo por resposta foi utilizada para avaliar a razão de custo pelo desfecho Índice de Gravidade e Área da Psoríase (PASI) 90. Os resultados foram apresentados para o primeiro ano (ano I), que compreende a fase de indução e a fase manutenção até completar 52 semanas e foi realizada uma análise da efetividade do tratamento num cenário de orçamento fixo. Os custos dos tratamentos foram calculados com base nos preços de fábrica (PF18%) da Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos de junho de 2021. **Resultados:** Para o ano I, o guselcumabe apresentou melhor resultado para custo por resposta (R\$ 130.467) PASI 90, seguido por ixequizumabe, ustequinumabe, secuquinumabe, adalimumabe, infliximabe e etanercepte. No cenário com orçamento fixo, o guselcumabe demonstrou ser o agente capaz de tratar com sucesso (PASI 90) o maior número de pacientes.

Recebido em: 23/02/2022. Aprovado para publicação em: 19/03/2022.

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

2. Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil.

3. Instituto Bahiano de Imunoterapias (IBIS), Salvador, BA, Brasil.

4. Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil.

5. Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil; Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos), São Leopoldo, RS, Brasil.

Fontes de financiamento: Este estudo foi financiado pela Janssen-Cilag Farmacêutica.

Local onde o estudo foi realizado: Cerner Enviza. Estudo teórico realizado em São Paulo, SP, Brasil.

Potenciais conflitos de interesse: Renato Picoli, Juarez Bianco e Henrique Tortele Santos são consultores da Cerner Enviza contratados pela Janssen para coleta de dados, análise e escrita do artigo científico. Alexander Bengt von Reininghaus, Rafael Tomaz e Bernardo Pires são funcionários da Janssen, patrocinadora deste artigo. Eles foram responsáveis pela idealização e discussão dos resultados. Gleison Duarte contribuiu com a análise e a revisão da escrita do artigo científico. É médico dermatologista sócio efetivo da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) e recebeu honorários como palestrante e por participação em *advisory board* dos laboratórios Janssen, AbbVie, Novartis, Pfizer, Sanofi, Leo Pharma, Galderma, Biolab, Bayer e Lilly. André Vicente Esteves de Carvalho contribuiu com a análise e a revisão da escrita do artigo científico. É médico dermatologista do Hospital Moinhos de Vento de Porto Alegre/Universidade do Vale do Rio dos Sinos (Unisinos) e recebeu honorários como palestrante e por participação em *advisory board*, bem como pesquisa clínica dos laboratórios AbbVie, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Leo Pharma, Lilly, Novartis e UCB. Rafael Romiti contribuiu com a análise e a revisão da escrita do artigo científico. É médico dermatologista do Departamento de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e recebeu honorários como consultor e/ou palestrante e/ou investigador dos laboratórios AbbVie, Boehringer Ingelheim, Galderma, Janssen-Cilag, Lilly, Leo-Pharma, Novartis, Pfizer, TEVA e UCB.

Autor para correspondência: Bernardo Salustio Pires. Av. Presidente Juscelino Kubitschek, 2.041, 7º andar/N6, Complexo JK, Bloco B, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04543-011. Telefone: +55 (11) 97065-4285. E-mail: bsalusti@its.jnj.com

Conclusão: Sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar do Brasil, o guselcumabe apresentou o melhor custo por resposta PASI 90, sendo, assim, a terapia com melhor custo-efetividade no tratamento da psoríase em placas moderada a grave disponível no ROL.

Keywords:

plaque psoriasis, cost per response, adalimumab, etanercept, guselkumab, infliximab, ixekizumab, secukinumab, ustekinumab

ABSTRACT

Objective: Biological agents represent a major advance in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. However, variations of efficiency, safety and costs of treatments make it difficult to select the drug. This study aims to update the cost per response of biological agents available in the Health Procedures and Events Roll (ROL) of the National Supplementary Health Agency (ANS).

Methods: A cost-per-response analysis was used to assess the cost per outcome of Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 90. Results were presented for the first year (I), which comprises induction and maintenance for 52 weeks and a fixed budget scenario analysis. Treatment costs were calculated based on the prices of the 2021 Medicines Market Regulation Chamber Table. **Results:** Analysis of year I, guselkumab showed the best result for cost per cost (R\$ 130,467) PASI 90, followed by ixekizumab, ustekinumab, secukinumab, adalimumab, infliximab, and etanercept. In the fixed-budget analysis, guselkumab is the therapy capable of successfully treating (PASI 90) the largest number of patients. **Conclusion:** From the perspective of the Supplementary Health System in Brazil, guselkumab showed the best cost per response PASI 90, thus being the most cost-effective therapy in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis available in the Brazilian ROL.

Introdução

A psoríase é uma enfermidade inflamatória crônica imuno-mediada, não transmissível, dolorosa, desfigurante e incapacitante, com diferentes apresentações clínicas (World Health Organization, 2016). Acomete homens e mulheres, com pico de incidência bimodal que pode ser descrito entre 16 e 22 anos e entre 57 e 60 anos de idade (Armstrong & Read, 2020). As prevalências reportadas variam entre 0,14% da população na Ásia, 1,99% na Austrália, 1,83% na Europa, 1,5% na América do Norte e 1,1% da população na América Latina (Armstrong & Read, 2020; Parisi *et al.*, 2020). No Brasil, dados da Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) estimam uma prevalência de 1,31%, com maiores índices nas regiões Sul e Sudeste (Romiti *et al.*, 2017).

A psoríase em placas, que é a forma mais comum da psoríase (80%-90% dos casos), pode acometer qualquer parte do corpo e é caracterizada por placas eritematoescamosas, bem delimitadas e, muitas vezes, pruriginosas (Armstrong & Read, 2020; Fioratti *et al.*, 2018). A doença afeta substancialmente a qualidade de vida do paciente, tanto pelo acometimento da pele e consequente isolamento e/ou discriminação social quanto pelo maior risco de comorbidades, tais como artrite psoriásica, doenças cardiometabólicas, depressão, ansiedade, doenças inflamatórias intestinais e diabetes. Além disso, o impacto da psoríase para a sociedade é marcante quando se consideram os altos índices de desemprego e absenteísmo relatados nessa população de pacientes com psoríase em placas (Boehncke & Menter, 2013).

As formas leves e localizadas da psoríase podem ser tratadas com medicações tópicas, enquanto as formas moderadas a graves são habitualmente manejadas com agentes

sistêmicos não biológicos e biológicos, além de fototerapia (Armstrong & Read, 2020; Fioratti *et al.*, 2018; Romiti *et al.*, 2021). Nos últimos anos, o tratamento das formas moderada a grave da doença evidenciou grandes avanços, principalmente com o advento de novas terapias biológicas cujos mecanismos de ação são baseados na modulação do sistema imune (Yasmeen *et al.*, 2022). O desenvolvimento de novos fármacos com alvos moleculares específicos só foi possível a partir do maior entendimento e conhecimento sobre as vias imunopatogênicas da psoríase. Entre os agentes biológicos mais recentes, que se somam aos medicamentos biológicos anti-TNF já conhecidos, estão aqueles que promovem a inibição de citocinas específicas, tais como IL-12/23, IL-17 e IL-23 (Sbidian *et al.*, 2017; Fonia *et al.*, 2010; Armstrong *et al.*, 2021).

Em relação à eficácia dos agentes biológicos disponíveis para a psoríase, o tratamento baseado no bloqueio das interleucinas proporcionou uma evolução no manejo terapêutico da doença, principalmente devido à elevação dos patamares de resposta clínica que podem ser alcançados com tais medicamentos. Como exemplo, toma-se como referência a meta terapêutica a ser alcançada com o tratamento biológico, medida pela métrica resposta PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), que nos *guidelines* passou de PASI 75 (melhora de 75% da gravidade da doença) para o índice de PASI 90 (melhora de 90% da gravidade da doença) (Mease *et al.*, 2020; Cameron *et al.*, 2019; Warren *et al.*, 2021).

Sobre o custo da introdução dessas novas tecnologias, poucos estudos encontram-se atualmente disponíveis (Ahn *et al.*, 2013; Azizam *et al.*, 2019; Rouse *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015). No Brasil, em 2018, foi publicado um estudo que analisou o custo-resposta dos medicamentos biológicos adalimumabe, guselcumabe, etanercepte, infliximabe, ixekizumabe,

secuquinumabe e ustequinumabe no tratamento da psoríase em placas moderada a grave (Fioratti *et al.*, 2018).

Devido à escassez de estudos sobre custos de tratamento para psoríase, este trabalho tem como objetivo apresentar uma atualização da razão custo por resposta, bem como descrever o número de pacientes tratados com sucesso em um orçamento fixo para o desfecho PASI 90, para os agentes biológicos disponíveis na atualização da DUT 65 do ROL de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019), incluindo dados de eficácia e qualidade de vida (QdV).

Métodos

Para o cálculo do custo por resposta (todos os custos associados para atingir um objetivo ou uma resposta predeterminada) do tratamento da psoríase em placas moderada a grave, foram incluídas as terapias biológicas disponíveis no ROL da ANS até a outubro de 2021, quais sejam: adalimumabe, etanercepte, infliximabe, ixequizumabe, guselcumabe, secuquinumabe e ustequinumabe. Os cálculos foram realizados no *software* Microsoft Excel.

O valor/preço de cada medicamento analisado (Tabela 1) foi o preço fábrica (PF) listado na Tabela da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos de junho de 2021 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2022) com acréscimo de 18% (PF18%), referente ao valor médio de ICMS (incidência do imposto sobre operações relativas à circulação de mercadorias e sobre prestações de serviços de transporte interestadual, intermunicipal e de comunicação).

Atualmente, a SBD, em seu Consenso Brasileiro de Psoríase 2020 (Romiti *et al.*, 2021), estabelece que a meta terapêutica quando do uso de agentes biológicos é o tratamento para alcançar 90% de melhora sobre as condições iniciais do paciente, ou seja, alcançar PASI 90, ou também um PASI absoluto < 3. Nesse contexto, utilizamos o PASI 90 como a resposta esperada, ou resposta-alvo, e cujo custo por resposta foi avaliado neste estudo.

Devido à ausência de estudos *head-to-head* que comparassem todos os tratamentos, neste trabalho foram utilizadas

as taxas de resposta PASI 90 entre as semanas 48 e 52, encontradas numa metanálise recentemente publicada por Armstrong *et al.* (Armstrong *et al.*, 2021) (Tabela 2). A única exceção foi o dado utilizado para a análise de infliximabe, em que foram utilizados os dados da metanálise dos mesmos autores (Armstrong & Read, 2020), porém publicada no ano de 2020, uma vez que tal molécula não consta na referida publicação de 2021 (Tabela 2).

Para o cálculo das quantidades de doses utilizadas no tratamento da psoríase, foram utilizadas as posologias aprovadas na bula de cada medicamento, considerando-se como referência um indivíduo com peso corpóreo de 70 kg. Ressalta-se que as posologias utilizadas neste estudo são idênticas àquelas definidas por Armstrong *et al.* (Armstrong *et al.*, 2021) e encontram-se descritas na Tabela 1. Para ustequinumabe, a posologia utilizada para todos os cálculos foi aquela referente a um indivíduo com peso inferior a 100 kg, ou seja, fase de indução com dose de 45 mg nas semanas 0 e 4 e fase de manutenção com dose de 45 mg a cada 12 semanas. O custo por resposta da dose sugerida para ustequinumabe em pacientes acima de 100 kg (90 mg) não foi considerado neste estudo. Para a análise do ano 1, foi considerado um ano de tratamento, incluindo indução e manutenção até completar 52 semanas.

Tabela 2. Taxa de resposta absoluta para PASI 90 para cada medicamento analisado

Medicamento	% de pacientes que atingiram PASI 90 no período de 52 semanas
Adalimumabe	51,6
Etanercepte	37,9
Guselcumabe	78,1
Infliximabe	40,1
Ixequizumabe	72,1
Secuquinumabe	67,0
Ustequinumabe	55,0

*Dados obtidos de Armstrong *et al.* (2021) para adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustequinumabe e de Armstrong *et al.* (2020) para infliximabe.

Tabela 1. Posologia de cada tratamento (Armstrong *et al.*, 2021) e preço listado dos medicamentos avaliados neste estudo (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019)

Medicamento	Posologia	PF 18% (R\$)
Adalimumabe	Indução: 80 mg semana 0. Manutenção: 40 mg a cada 2 semanas	8.974,00 (80 mg)
Etanercepte	Indução: 50 mg 2x/semana por 12 semanas. Manutenção 50 mg/semanas	2.051,98
Guselcumabe	Indução: 100 mg semanas 0 e 4. Manutenção: 100 mg a cada 8 semanas	12.368,87
Infliximabe	Indução: 5 mg/kg semanas 0, 2 e 6. Manutenção: 5 mg/kg a cada 8 semanas	4.490,44
Ixequizumabe	Indução: 160 mg semana 0. Manutenção 80 mg a cada 2 semanas	5.811,53
Secuquinumabe	Indução: 300 mg semanas 0 a 4. Manutenção: 300 mg a cada 4 semanas	3.708,18
Ustequinumabe	Indução: 45 mg semanas 0 e 4 (peso ≤ 100 kg). Manutenção: (peso ≤ 100 kg) 45 mg a cada 12 semanas	13.869,16

Para calcular o gastos com tratamentos, foi utilizado o valor de aquisição de medicamentos (Tabela 1), juntamente com custos relacionados a administração de terapia imunobiológica intravenosa de R\$ 136,80 por sessão, e R\$ 87,74 por sessão de terapia imunobiológica subcutânea, com base no D-TISS (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019).

Além disso, foram considerados os custos de hospitalização, o custo de visita médica e o custo de sessão de fototerapia. Para cálculo dos custos de hospitalização, foi realizado um microcusteio teórico com a opinião de especialistas médicos, e os custos de materiais foram baseados na tabela SIMPRO. A Tabela 3, disponível no material suplementar, mostra o custeio envolvido para hospitalização. O custo de visita médica e o custo de sessão de fototerapia tiveram como referência o D-TISS (Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2019). A utilização de recursos como hospitalização, visita médica e fototerapia foi baseada em Fonia *et al.* (Fonia *et al.*, 2010).

Foi feita, ainda, uma análise da efetividade do tratamento num cenário de orçamento fixo, calculando-se a quantidade de pacientes que receberiam tratamento com um orçamento de R\$ 1.000.000,00. Com base nos dados clínicos, foram estimados os casos que alcançaram desfecho PASI 90 (Romiti *et al.*, 2021) em cada um dos tratamentos.

Foi conduzida, também, uma análise de sensibilidade utilizando os riscos relativos da metanálise de Armstrong *et al.* (Armstrong *et al.*, 2021) com os valores de intervalo de confiança estabelecidos em 95%.

Resultados

O cálculo do custo total para o tratamento dos pacientes com psoríase moderada a grave com o uso de biológicos para o período de um ano (52 semanas) demonstrou que ustequinumabe (em pacientes com peso inferior a 100 kg) tem o menor custo total (R\$ 85.982,93), seguido por guselcumabe (R\$ 101.894,41), ixequizumabe (R\$ 108.340,70), secuquinumabe (R\$ 122.307,05), adalimumabe (R\$ 130.246,51), etanercepte (R\$ 139.183,52) e infliximabe (R\$ 140.958,26) (Figura 1A).

Referente ao custo por resposta, PASI 90, o guselcumabe apresentou o menor custo por resposta (R\$ 130.467,00) no período de um ano (52 semanas), seguido por ixequizumabe (R\$ 150.264,00), ustequinumabe (R\$ 156.333,00), secuquinumabe (R\$ 182.548,00), adalimumabe (R\$ 252.416,00), infliximabe (R\$ 351.517,00) e etanercepte (R\$ 367.239,00) (Figura 1B).

No cenário com orçamento fixo, foi calculada a quantidade de pacientes que receberiam tratamento com um orçamento de R\$ 1.000.000,00 e que tiveram sucesso no tratamento ao atingir resposta PASI 90. Guselcumabe obteve o melhor resultado por apresentar a maior quantidade de pacientes tratados com sucesso (7,7), em um total de 9,8 pacientes tratados, resultando em uma taxa de sucesso de 78,6%. Ixequizumabe apresentou a segunda melhor taxa de 72,8% em 9,2 tratados, seguido por secuquinumabe, com taxa de sucesso de 67,1% em 8,2 pacientes tratados, ustequinumabe, com taxa de 55,2% em 11,6 pacientes tratados, adalimumabe, com 51,9% em 7,7 pacientes tratados, infliximabe, com 39,4% em 7,1 pacientes tratados, e etanercepte, com taxa de sucesso de 37,5% em 7,2 pacientes tratados (Figura 2).

A análise de sensibilidade (Figura 3) mostrou que, com exceção de adalimumabe, infliximabe e etanercepte, existe pouca variabilidade entre os resultados de custo por resposta, quando analisada a incerteza do dado de desfecho clínico. A análise de sensibilidade probabilística foi realizada para avaliar a incerteza e as tendências do modelo e, para tanto, foi utilizado um procedimento estatístico de inferência por simulação de Monte Carlo com 1.000 interações. Os custos foram considerados no contexto de uma distribuição gama, ao passo que os parâmetros de probabilidades foram considerados no contexto de uma distribuição beta. Seguindo as diretrizes nacionais, os parâmetros foram variados aleatoriamente num intervalo de $\pm 10\%$.

Assim, de acordo com os resultados das análises de sensibilidade, aqueles resultados que se encontram concentrados mais abaixo e à direita do gráfico são aqueles que evidenciam a melhor relação de custo por resposta, ou seja, trazem a melhor resposta PASI 90 com menor custo. A maior sobreposição entre os resultados é observada entre guselcumabe e ixequizumabe, sendo essas as terapias que possuem a melhor relação de custo por resposta PASI 90.

Discussão

Este estudo considerou as medicações biológicas atualmente incluídas no ROL da ANS para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave e avaliou o custo-efetividade de cada tratamento, analisados por meio do desfecho PASI 90.

Tabela 3. Utilização e custos de procedimentos

Recurso	Utilização	Custo	Fonte
Hospitalização	1,6 dias/paciente/ano	R\$ 1.231,10	SIMPRO, SINDHOSPE, D-TISS (11/20)
Visita médica	3,2 pacientes/ano	R\$ 73,12	D-TISS (11/20)
Sessão de fototerapia	0,3 paciente/ano	R\$ 125,96	D-TISS (11/20)
Administração subcutânea	A cada administração dos biológicos	R\$ 87,74	D-TISS (11/20)
Administração intravenosa	A cada administração dos biológicos	R\$ 136,80	D-TISS (11/20)

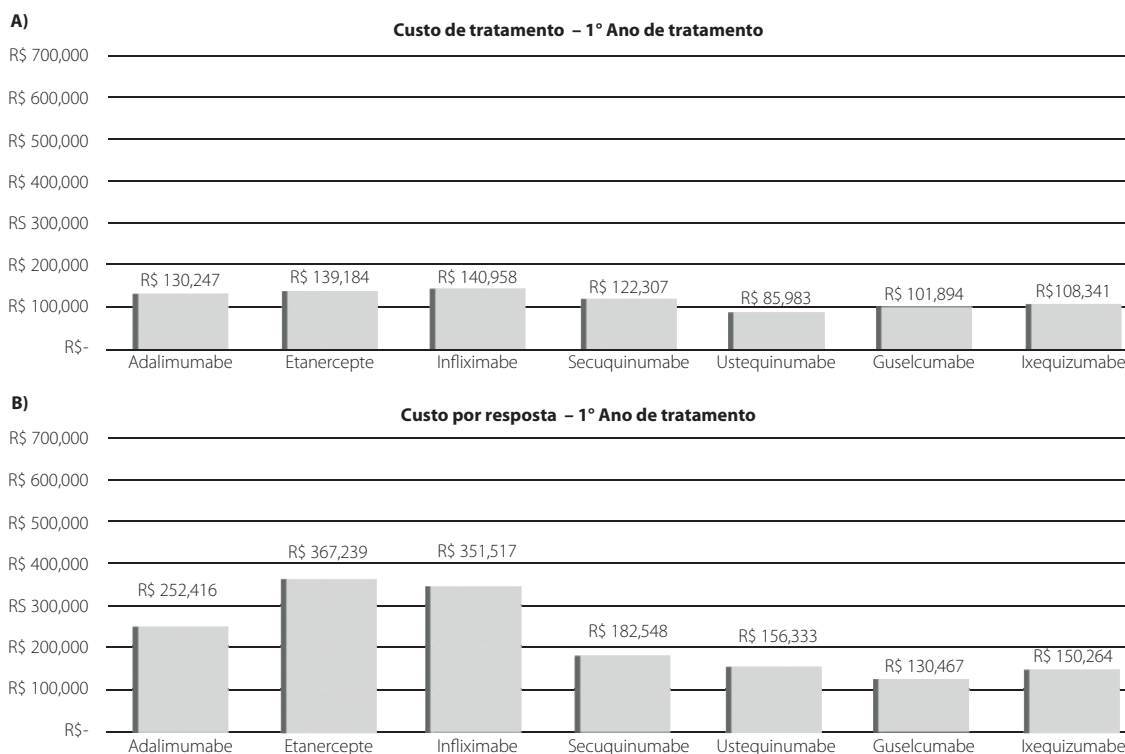


Figura 1. (A) Resultado do custo de tratamento (R\$) no primeiro ano; (B) Resultado de custo (R\$) por resposta PASI 90 no primeiro ano de tratamento.

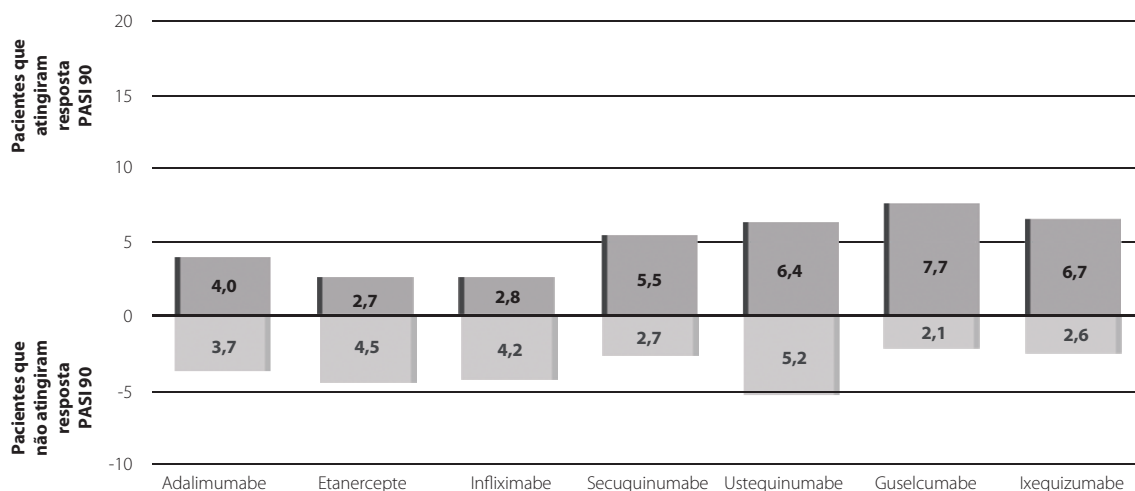


Figura 2. Resultado da análise com orçamento fixo de R\$ 1.000.000,00. As barras representam o número de pacientes que recebem cada tratamento com um orçamento de R\$ 1.000.000,00. A parcela da barra no eixo positivo representa os pacientes que são tratados com sucesso, ou seja, os que atingem a resposta PASI 90. A parcela no eixo negativo representa aqueles pacientes que não atingem esse desfecho.

Nesse cenário, observou-se que a terapia com melhor custo por resposta no primeiro ano de tratamento dos pacientes com psoríase em placas moderada a grave foi o guselcumabe. Portanto, quando avaliada a eficácia e o custo em atingir PASI 90, o guselcumabe se mostra o medicamento com a melhor custo-efetividade sob a perspectiva

do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil. Esses resultados corroboram aqueles encontrados por Fioratti *et al.* (Fioratti *et al.*, 2018), que demonstraram, numa análise semelhante a este estudo, que o guselcumabe foi a terapia disponível no ROL da ANS mais eficaz e com melhor custo-efetividade para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave.

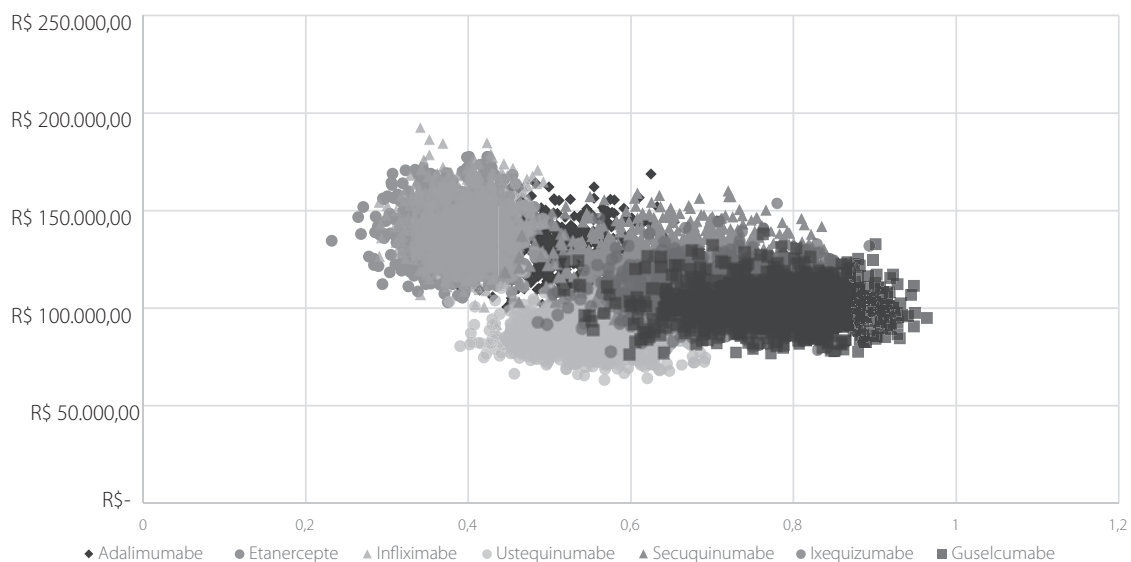


Figura 3. Análise de sensibilidade probabilística e simulações de Monte Carlo.

Especialmente para os medicamentos biológicos do grupo dos agentes anti-interleucinas, diversos estudos, incluindo metanálises em rede, mostram que, em curto prazo (10-16 semanas), não existe um medicamento que se destaque em relação à eficácia e à segurança (Mahil *et al.*, 2020). Contudo, quando essas análises são realizadas no intervalo de um ano de tratamento, os inibidores de IL-17 e IL-23 apresentam melhores resultados que os demais medicamentos biológicos no contexto da psoríase moderada a grave (Yasmeen *et al.*, 2022). Por esse motivo, este estudo foi realizado com base nos resultados de eficácia da metanálise mais recente disponível, de Armstrong *et al.* (Armstrong *et al.*, 2021), na qual as análises da eficácia e da segurança foram feitas tanto a curto prazo (10-16 semanas) quanto em longo prazo (48-52 semanas) e com todos os biológicos disponíveis para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave. É importante ressaltar que, neste estudo, consideramos apenas os dados de longo prazo.

Quando é considerado um cenário de orçamento fixo, o guselcumabe foi o agente biológico com maior número de pacientes tratados com sucesso. Quanto maior a taxa de resposta ao tratamento ou a taxa de sucesso, menor a necessidade de uma nova terapia, ou seja, menor o gasto com a indução de um novo tratamento. Num cenário com recursos limitados, faz-se necessária a utilização de medicamentos que possam oferecer a melhor custo-efetividade (Menter *et al.*, 2019; Ovejero-Benito *et al.*, 2018).

Este estudo deve ser interpretado à luz de algumas limitações. Os dados dos desfechos para o infliximabe foram coletados de uma metanálise publicada em 2020 (Armstrong & Read, 2020), pois esse medicamento não foi avaliado na publicação, do mesmo autor, de 2021 (Armstrong *et al.*, 2021).

Além disso, os valores dos medicamentos foram calculados considerando-se uma estimativa de custos com base em preços de listas e, portanto, pode haver alguma variação devido a negociações prévias e descontos oferecidos pelos fabricantes. Adicionalmente, os dados de PASI 90 foram obtidos da metanálise em rede que considera tal desfecho tanto para o período de indução até a semana 16 quanto para o período de manutenção até as semanas 48 ou 52, ao passo que o presente estudo considerou somente os valores para o desfecho na semana 52 (Cameron *et al.*, 2018).

Outro ponto a ser ressaltado é que neste estudo não foram avaliadas as possíveis comorbidades associadas à psoríase, nem parâmetros de segurança dos medicamentos biológicos. Contudo, ambos os elementos foram considerados como geradores de baixo impacto na análise econômica (Kamata & Tada, 2020).

Outra limitação importante é a não utilização de dados de pacientes acima de 100 kg, especialmente para a avaliação de uestequinumabe. O peso médio utilizado para os cálculos deste estudo foi de 70 kg, abaixo da média geral de pacientes com psoríase, que pode variar entre 78 e 86,4 kg (Polo *et al.*, 2020; Wade *et al.*, 2020; Duarte *et al.*, 2010). A dose de uestequinumabe para a maioria dos pacientes ainda se encontraria dentro da posologia proposta, ou seja, abaixo de 100 kg.

Conclusão

As análises desenvolvidas neste estudo evidenciaram que, para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave, o guselcumabe apresenta o melhor resultado de custo por resposta, seguido de uestequinumabe, secuquinumabe,

ixequizumabe, adalimumabe, infliximabe e etanercepte. No cenário com um orçamento fixo de R\$ 1.000.000,00, o guselcumabe é o medicamento que trata o maior número de pacientes para atingir resposta PASI 90.

Assim, os achados deste trabalho podem ser úteis para apoiar a tomada de decisão de gestores de saúde e médicos na escolha do agente biológico para o tratamento da psoríase em placas moderada a grave no contexto da saúde suplementar brasileira.

Referências bibliográficas

- Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). D-TISS – Painel dos Dados do TISS 2019. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/d-tiss>
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Listas de preços de medicamentos. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd/precos>. Accessed on: Feb 2, 2022.
- Ahn CS, Gustafson CJ, Sandoval LF, Davis SA, Feldman SR. Cost Effectiveness of Biologic Therapies for Plaque Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(4):315-26.
- Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis. *JAMA*. 2020;323(19):1945-60.
- Armstrong AW, Soliman AM, Betts KA, Wang Y, Gao Y, Puig L, et al. Comparative Efficacy and Relative Ranking of Biologics and Oral Therapies for Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Network Meta-analysis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(3):885-905.
- Azizam NA, Ismail A, Sulong S, Nor NM. Cost-Effectiveness Analysis of Psoriasis Treatment Modalities in Malaysia. *Int J Health Policy Manag*. 2019;8(7):394-402.
- Boehncke WH, Menter A. Burden of Disease: Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:377-88.
- Cameron C, Druchok C, Hutton B, McElligott S, Nair S, Schubert A, et al. Guselkumab for the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis During Induction Phase: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Psoriasis Psoriatic Arthritis*. 2019;4:81-92.
- Cameron C, Hutton B, Druchok C, McElligott S, Nair S, Schubert A, et al. Importance of assessing and adjusting for cross-study heterogeneity in network meta-analysis: a case study of psoriasis. *J Comp Eff Res*. 2018;7(11):1037-51.
- Duarte GV, Follador I, Cavalheiro CMA, Silva TS, Oliveira MFSP. Psoríase e obesidade: revisão de literatura e recomendações no manejo. *An Bras Dermatol*. 2010;85:355-60.
- Fioratti C, Valencia-Mendoza A, Rachid ML, Rosim R, Junqueira M. Análise de custo por resposta de adalimumabe, etanercepte, guselcumabe, infliximabe, ixequizumabe, secuquinumabe e ustekinumabe para tratamento de psoríase em placas moderada a grave sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ Saúde*. 2018;10:226-31.
- Fonia A, Jackson K, Lereun C, Grant DM, Barker JN, Smith CH. A retrospective cohort study of the impact of biologic therapy initiation on medical resource use and costs in patients with moderate to severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):807-16.
- Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1690.
- Mahil SK, Ezejimofor MC, Exton LS, Manounah L, Burden AD, Coates LC, et al. Comparing the efficacy and tolerability of biologic therapies in psoriasis: an updated network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2020;183(4):638-49.
- Mease PJ, Rahman P, Gottlieb AB, Kollmeier AP, Hsia EC, Xu XL, et al. Guselkumab in biologic-naïve patients with active psoriatic arthritis (DISCOVER-2): a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10230):1126-36.
- Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029-72.
- Ovejero-Benito MC, Muñoz-Aceituno E, Reolid A, Saiz-Rodríguez M, Abad-Santos F, Daudén E. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics in Moderate-to-Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(2):209-22.
- Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM; Global Psoriasis Atlas. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ*. 2020;369:m1590.
- Polo TCF, Corrente JE, Miot LDB, Papini SJ, Miot HA. Dietary patterns of patients with psoriasis at a public healthcare institution in Brazil. *An Bras Dermatol*. 2020;95(4):452-8.
- Romiti R, Amone M, Menter A, Miot HA. Prevalence of psoriasis in Brazil – a geographical survey. *Int J Dermatol*. 2017;56(8):e167-8.
- Romiti R, Carvalho AVE, Duarte GV; Grupo de Trabalho do Consenso Brasileiro de Psoríase da Sociedade Brasileira de Dermatologia. Brazilian Consensus on Psoriasis 2020 and Treatment Algorithm of the Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2021;96(6):778-81.
- Rouse NC, Farhangian ME, Wehausen B, Feldman SR. The cost-effectiveness of ustekinumab for moderate-to-severe psoriasis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015;15(6):877-84.
- Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Do G, Hua C, Mazaud C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12(12):CD011535.
- Wade R, Sharif-Hurst S, Dias S. Patient characteristics as effect modifiers for psoriasis biologic treatment response: an assessment using network meta-analysis subgroups. *Syst Rev*. 2020;9(1):132.
- Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021;184(1):50-9.
- World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204417>
- Yasmeen N, Sawyer LM, Malottki K, Levin LÅ, Didriksen Apol E, Jemec GB. Targeted therapies for patients with moderate-to-severe psoriasis: a systematic review and network meta-analysis of PASI response at 1 year. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):204-18.
- Zhang W, Islam N, Ma C, Anis AH. Systematic Review of Cost-Effectiveness Analyses of Treatments for Psoriasis. *Pharmacoeconomics*. 2015;33(4):327-40.

Avaliação da bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana – 20 mg comprimido revestido – administradas em jejum e pós-prandial em voluntários saudáveis

Evaluation of bioequivalence between two rivaroxaban formulations – coated tablet 20 mg – administered under fasting and fed conditions in healthy volunteers

Isabela da Costa César¹, Leonardo de Souza Teixeira², Florência Goltara Duarte³, Flávia Tinti Bonetti³, Michel Carvalho³, Daniel Rossi de Campos³

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p63-71

Palavras-chave:

rivaroxabana, bioequivalência, doenças tromboembólicas, farmacocinética

Keywords:

rivaroxaban, bioequivalence, thromboembolic diseases, pharmacokinetics

RESUMO

Objetivo: O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana 20 mg comprimido revestido, sendo a formulação teste produzida por Sanofi Medley, Brasil e a formulação referência (Xarelto[®]) comercializada por Bayer S/A. **Métodos:** Os estudos foram conduzidos em voluntários saudáveis de ambos os sexos e as formulações foram administradas em dose única, sob o estado de jejum e pós-prandial. Cada estudo foi conduzido de maneira independente, sendo ambos do tipo aberto, randomizado e com intervalo (*washout*) de sete dias entre os períodos. O estudo em jejum foi realizado em quatro períodos, com 48 voluntários, enquanto o pós-prandial foi realizado em dois períodos, com 36 voluntários. **Resultados:** Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de C_{max} foi de 100,77%, com intervalo de confiança de 90% (IC 90%) de 94,24% a 107,76%. Para ASC_{0-t}, a razão T/R foi de 100,65%, com IC 90% de 96,13% a 105,39%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de C_{max} foi de 110,63%, com IC 90% de 102,39% a 119,54%. Para ASC_{0-t}, a razão T/R foi de 104,65%, com IC 90% de 98,44% a 109,12%. **Conclusões:** As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração, de acordo com os critérios exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). A formulação teste foi registrada na Anvisa e disponibilizada para comercialização, contribuindo, assim, para a ampliação da disponibilidade do tratamento para doenças tromboembólicas e para a redução de custos ao paciente e ao Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Objective: The objective of the present study was to evaluate the bioequivalence between two formulations of rivaroxaban 20 mg coated tablet, the test formulation being manufactured by Sanofi Medley, Brazil and the reference formulation (Xarelto[®]) commercialized by Bayer S/A. **Methods:** The studies were conducted in healthy volunteers of both sexes and the formulations were administered in a single dose, under fasting and fed conditions. Each study was conducted independently, both being open-label, randomized and with a seven-day interval (*washout*) between periods. The fasting study was carried out in four periods, with 48 volunteers, while the fed study was carried out in two periods, with 36 volunteers. **Results:** In the fasting administration, the ratio between

Recebido em: 25/02/2022. Aprovado para publicação em: 25/03/2022.

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

2. Instituto de Ciências Farmacêuticas, Goiânia, GO, Brasil.

3. Sanofi Medley Farmacêutica Ltda., Brasil.

Código do estudo: RIVARL09110 (jejum) e RIVARL08925 (pós-prandial).

Instituição onde o trabalho foi executado: Unidade Integrada de Farmacologia e Gastroenterologia (UNIFAG), Universidade São Francisco, Campus Bragança Paulista, SP, Brasil.

Financiamento: Os estudos foram financiados pela Sanofi, Brasil.

Conflito de interesses: Os autores declaram que não possuem interesses pessoais, financeiros, comerciais ou acadêmicos que poderiam ter influenciado no estudo relatado neste artigo.

Autor correspondente: Isabela da Costa César. Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Presidente Antônio Carlos, 6.627, Belo Horizonte, MG, Brasil. CEP 31270-901. Telefone (31) 3409-6958. E-mail: isabelacesar@ufmg.br

the geometric mean of the test and reference formulation (T/R) of C_{max} was 100.77%, with a 90% confidence interval (CI 90%) from 94.24% to 107.76%. For ASC₀₋₇, the T/R ratio was 100.65%, with CI 90% from 96.13% to 105.39%. In the fed administration, T/R ratio of C_{max} was 110.63%, with CI 90% from 102.39% to 119.54%. For ASC₀₋₇, T/R ratio was 104.65%, with CI 90% from 98.44% to 109.12%.

Conclusions: The test and reference formulations were considered statistically bioequivalent in both administration conditions, according to the criteria required by Brazilian National Health Surveillance Agency (Anvisa). The test formulation was registered in Anvisa and made available for commercialization, thus contributing to expanding the availability of treatment for thromboembolic diseases and reducing costs to the patients and to the Unified Health System.

Introdução

As doenças tromboembólicas, como o tromboembolismo pulmonar, o infarto do miocárdio, o acidente vascular cerebral e a trombose venosa, apresentam altas taxas de morbidade e mortalidade, acometendo pacientes em todo o mundo (Abrams & Emerson, 2009). A prevenção primária dessas doenças, por meio de adequações no estilo de vida dos indivíduos, é uma medida importante para o controle da magnitude dos eventos tromboembólicos. Entretanto, na maioria dos casos, a intervenção farmacológica ainda se faz necessária para a prevenção e o tratamento das doenças tromboembólicas (Mannucci & Franchini, 2011). Durante muitos anos, os antagonistas da vitamina K, como a varfarina, permaneceram como a principal classe de anticoagulantes empregada na clínica para o manejo dessas doenças. Porém, as limitações terapêuticas dessa classe de medicamentos são amplas, como baixo índice terapêutico, possibilidade de interações medicamentosas e alimentares, necessidade de monitorização terapêutica para ajuste da dose e alta variabilidade intra e interindividual (Ahrens *et al.*, 2010). Tais desvantagens impulsionaram a busca e o desenvolvimento por novos anticoagulantes orais com melhor perfil de eficácia e segurança para a profilaxia e o tratamento de doenças tromboembólicas (Baglin, 2013).

Em 2008, o primeiro anticoagulante oral inovador, a rivaroxabana, foi aprovado pela *European Medicine Agency*, seguido da apixabana em 2011 e da edoxabana em 2015 (Ingrasciotta *et al.*, 2018). Esses fármacos apresentam inúmeras vantagens em relação aos anticoagulantes convencionais, como rápido início de ação, administração oral de dose fixa sem necessidade de monitorização terapêutica, menor índice de reações adversas e interações, e efeito de curta duração, desejável caso ocorra um evento hemorrágico (Mannucci & Franchini, 2011).

A rivaroxabana é um inibidor direto e seletivo do fator Xa da cascata de coagulação, impedindo a conversão de protombina em trombina e a geração de fibrina. Assim, ao reduzir a formação de trombina, o fármaco reduz a ativação plaquetária, levando a um efeito antitrombótico, associado ao efeito anticoagulante (Kreutz, 2014; Antoniou, 2015). A rivaroxabana, nas doses de 10, 15 e 20 mg, é indicada para o tratamento de trombose venosa profunda (TVP) e a prevenção

de TVP e embolia pulmonar. A dose de 10 mg é indicada, exclusivamente, para a prevenção de tromboembolismo venoso (TEV) em pacientes adultos submetidos à cirurgia eletiva de artroplastia de joelho ou quadril. A dose de 20 mg é indicada, exclusivamente, para a prevenção de acidente vascular cerebral e embolia sistêmica em pacientes adultos com fibrilação atrial não valvular que apresente um ou mais fatores de risco (insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão, 75 anos de idade ou mais, *diabetes mellitus*, acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório anteriores) (Mueck *et al.*, 2014; Bayer, 2021).

A farmacodinâmica e a farmacocinética da rivaroxabana são previsíveis em uma ampla faixa de dose (5 a 80 mg) em indivíduos sadios e seu efeito farmacológico é diretamente relacionado às concentrações plasmáticas alcançadas (Mueck *et al.*, 2008). O fármaco é rapidamente absorvido, atingindo concentrações plasmáticas máximas entre duas e quatro horas após a administração de uma dose única. A biodisponibilidade oral é alta (80% a 100%), assim como a taxa de ligação a proteínas plasmáticas (92% a 95%), sendo a albumina sérica o principal componente de ligação. A meia-vida de eliminação da rivaroxabana varia entre cinco e nove horas em indivíduos jovens e entre 11 e 13 horas em idosos. Aproximadamente 2/3 da dose administrada são metabolizados em compostos inativos, sendo metade desses metabólitos eliminada pela via renal e a outra metade, por via fecal. A quantidade remanescente, cerca de 1/3 da dose, sofre excreção renal na forma inalterada do fármaco, pela urina. A rivaroxabana é metabolizada por várias vias metabólicas independentes, envolvendo diferentes classes de enzimas, de forma que o fármaco é pouco suscetível a interações medicamentosas (Perzborn *et al.*, 2010; Bayer, 2021). A administração do medicamento concomitantemente com alimentos não altera os parâmetros farmacocinéticos na dose de 10 mg. Por outro lado, a biodisponibilidade do fármaco aumenta na presença de alimentos, para as doses de 15 e 20 mg (Stampfuss *et al.*, 2013).

Atualmente, o mercado mundial de medicamentos anticoagulantes gira em torno de 33,8 bilhões de dólares americanos, e os novos anticoagulantes orais são responsáveis por 51% desse valor (US\$ 17,2 bilhões). Nessa classe de fármacos, a rivaroxabana lidera o mercado mundial, com valor estimado

em US\$ 7,6 bilhões em vendas e crescimento significativo em relação aos anos anteriores. O aumento da utilização de novos anticoagulantes orais depende do equilíbrio entre o custo da terapia individual e os benefícios oferecidos aos pacientes (Bielecki *et al.*, 2018; Melnikova, 2009). Assim, a disponibilização de medicamentos contendo esses fármacos a preços mais acessíveis contribui diretamente para o acesso ao tratamento do evento agudo e profilaxia de doenças tromboembólicas. No Brasil, a Política de Medicamentos Genéricos foi estabelecida em 1999, com o objetivo de garantir o acesso da população a medicamentos com qualidade comprovada e preços reduzidos (Brasil, 1999). Atualmente, entre os critérios exigidos para o registro de medicamentos genéricos e similares no país, constam os estudos de equivalência farmacêutica e de bioequivalência (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2010).

Dessa forma, para fins de registro na agência regulatória, o objetivo do presente estudo foi avaliar a bioequivalência entre as formulações teste (produzidas por Sanofi Medley) e referência (Xarelto® – Bayer S/A) de rivaroxabana, em voluntários saudáveis de ambos os sexos, em jejum e pós-prandial. O registro do novo produto no país possibilitará maior disponibilidade de tratamento com o fármaco rivaroxabana em doenças tromboembólicas, além de redução dos custos ao paciente.

Métodos

Estudos de bioequivalência

Aprovação ética e responsabilidade na condução dos estudos

Os protocolos dos estudos em jejum e pós-prandial e os respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram previamente submetidos e aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), credenciado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) da Universidade São Francisco (Bragança Paulista, São Paulo, Brasil), sob pareceres nº 2.351.615 (jejum) e nº 2.351.613 (pós-prandial).

Anteriormente à assinatura do TCLE, todos os voluntários dos estudos foram esclarecidos detalhadamente sobre o tipo de medicamento a ser utilizado, a dose administrada, as possíveis reações adversas do medicamento, o volume sanguíneo a ser coletado em cada fase dos estudos, o material a ser utilizado na coleta das amostras biológicas, a equipe encarregada das coletas, as restrições de dieta a cumprir, os benefícios esperados para a comunidade com os resultados gerados nos estudos e de que eles poderiam se retirar do estudo a qualquer momento.

Os estudos foram conduzidos em conformidade com o estipulado pelo protocolo aprovado no CEP, pelas Resoluções nºs 251/97 e 466/12 (Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde) (Conselho Nacional de Saúde, 1997; Conselho Nacional de Saúde, 2012), de acordo com a Declaração de Helsinque (1964) e suas respectivas revisões

(Tóquio, 1975; Veneza, 1983; Hong Kong, 1989; Somerset Oeste, 1996; Edimburgo, 2000; Seul, 2008; e Fortaleza, 2013) (World Medical Association, 2013) e com a Resolução RDC nº 16/2007 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2007).

Desenho experimental

Ambos os estudos (jejum e pós-prandial) foram do tipo aberto, randomizado, cruzado, com dois tratamentos (teste e referência), duas sequências e com intervalo (*washout*) de sete dias entre os períodos de confinamento. O estudo em jejum foi realizado em quatro períodos, envolvendo 48 voluntários de ambos os sexos. O estudo pós-prandial foi realizado em dois períodos, com 36 voluntários de ambos os sexos.

A definição do tamanho amostral (*n*) se deu de acordo com a Resolução RE nº 898/2003 (Guia para Planejamento e Realização da Etapa Estatística de Estudos de Biodisponibilidade Relativa/Bioequivalência), baseando-se no coeficiente de variação (CV) intraindividual da concentração plasmática máxima (C_{máx}) e área sob a curva (ASC) do fármaco (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

Voluntários

No estudo em jejum, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite da internação. Em seguida, os voluntários permaneceram em jejum por, no mínimo, nove horas anteriores à administração. Após duas horas da administração, foram servidos 200 mL de água e, a partir desse horário, a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) foi *ad libitum*. O almoço, o lanche da tarde e o jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

No estudo pós-prandial, os voluntários foram confinados 12 horas antes da administração e receberam uma ceia padronizada na noite da internação. Em seguida, os voluntários permaneceram em jejum (no mínimo nove horas) até 30 minutos antes da administração. Nesse momento, os voluntários receberam uma dieta específica hipercalórica. Após duas horas da administração do medicamento, foi permitida a ingestão de líquidos (exceto bebidas contendo xantinas) *ad libitum*. O almoço, o lanche da tarde e o jantar pós-administração foram padronizados para todos os voluntários.

Critérios de inclusão e exclusão

Para a participação dos voluntários nos estudos, foram admitidas as seguintes características e condições (critérios de inclusão): idade entre 18 e 50 anos, homem ou mulher (não grávida e/ou em regime de amamentação), índice de massa corpórea entre 18,5 e 29,9 kg/m², boas condições de saúde a juízo médico (medidas de pressão arterial, pulso, temperatura, exame físico, eletrocardiograma e exames laboratoriais complementares) e assinatura do TCLE. Os exames laboratoriais complementares contemplaram a avaliação do hemograma completo, dosagem de ácido úrico, colesterol total, triglicerídeos, transaminase glutâmico-pirúvica, transaminase

glutâmico-oxalacética, fosfatase alcalina, bilirrubina total e frações, proteínas totais, creatinina, glicemia em jejum e sorologia para HIV e hepatite B e C. As voluntárias do sexo feminino foram submetidas ao exame betagonadotrofina coriônica humana (HCG) plasmático, antes e após o estudo, e ao exame beta-HCG urinário antes de cada período de internação para descartar a possibilidade de gravidez.

Foram admitidos os seguintes critérios de exclusão na seleção dos voluntários: hipersensibilidade ao fármaco administrado, tabagismo, ingestão diária de mais de cinco xícaras de café ou chá, presença ou histórico de doenças hepáticas, gastrointestinais ou outras que poderiam influenciar na farmacocinética, resultados dos exames clínicos complementares anormais, histórico de abuso de álcool e/ou drogas, uso de medicação regular duas semanas antes do início do estudo (exceto anticoncepcionais), internação hospitalar por qualquer motivo oito semanas antes do início do primeiro período do estudo, participação em qualquer estudo farmacocinético dentro dos seis meses que antecedem o estudo, doação ou perda de 450 mL ou mais de sangue nos três meses que antecedem o estudo, resultado reagente para exame beta-HCG para voluntárias do sexo feminino, resultado positivo no teste urinário para detecção de drogas e qualquer outra condição que impediria a participação do voluntário, segundo critério do investigador do estudo.

Administração dos medicamentos e coletas das amostras biológicas

Nos estudos em jejum e pós-prandial, os medicamentos teste (rivaroxabana 20 mg – comprimido revestido; Sanofi Medley; lote: P17100214, validade: 09/2019) e referência (Xarelto® 20 mg – comprimido revestido; Bayer S/A; lote: BXHL9A3; validade: 02/2020) foram administrados com 200 mL de água.

No estudo com administração em jejum, em cada período, foram coletadas 21 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante EDTA, nos seguintes tempos: 0:00 (pré-administração), 0:30, 1:00, 1:30, 2:00, 2:30, 3:00, 3:30, 4:00, 4:30, 5:00, 5:30, 6:00, 7:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento.

No estudo com administração pós-prandial, em cada período, foram coletadas 22 amostras de 8,5 mL de sangue, em tubos contendo o anticoagulante EDTA, nos seguintes tempos: 0,00 (pré-administração), 0:20, 0:40, 1:00, 1:20, 1:40, 2:00, 2:20, 2:40, 3:00, 3:20, 3:40, 4:00, 5:00, 6:00, 8:00, 10:00, 12:00, 16:00, 24:00, 36:00 e 48:00 horas após a administração do medicamento. Em ambos os estudos, o período de coleta das amostras biológicas contemplou, aproximadamente, quatro vezes a meia-vida de eliminação da rivaroxabana ($t_{1/2} = 12$ horas).

Após a coleta, os tubos foram centrifugados a 3.000 rpm durante 10 minutos para separação do plasma. Aliquotas de plasma foram transferidas para tubos criogênicos e armazenadas a -70 °C até a análise.

Avaliação de segurança

Para fins de acompanhamento de segurança, os voluntários foram observados durante os estudos, visando à detecção de eventos adversos. Além da comunicação de eventos adversos pelo voluntário ou da simples observação, foram registradas e avaliadas as seguintes variáveis para detecção de eventos adversos: sinais vitais (pulso, pressão arterial e temperatura) obtidos durante a internação, resultados dos exames laboratoriais (hematologia, bioquímica e análise de urina), eletrocardiograma e achados de exame físico ao final do estudo e avaliados de forma comparativa àqueles obtidos na fase de seleção dos voluntários.

Os eventos adversos foram registrados nas folhas apropriadas do Formulário de Relato de Caso, descrevendo detalhadamente o evento, informações sobre o momento de ocorrência, duração, as ações médicas tomadas e o desfecho.

Método bioanalítico

Preparo das amostras biológicas

Para extração da rivaroxabana das amostras de plasma, foi empregada a técnica de extração líquido-líquido e o isótopo deuterado do fármaco (rivaroxabana-d4) como padrão interno (PI), de acordo com o método desenvolvido por Oliveira e colaboradores (2021). Uma alíquota de diclorometano foi adicionada às amostras de plasma, seguida de extração em mesa agitadora. Em seguida, as amostras foram centrifugadas e a fase orgânica foi separada e evaporada sob fluxo de nitrogênio. O resíduo obtido foi reconstituído na fase móvel (acetonitrila:água:ácido fórmico concentrado, 600:400:1 v/v/v) e a solução obtida foi transferida para *inserts* descartáveis. Aliquotas de 10 µL foram injetadas no sistema de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a espectrometria de massas sequencial (CLAE-EM/EM).

Condições cromatográficas e espectrométricas

As análises cromatográficas foram realizadas utilizando uma coluna Phenomenex Luna C18 (100 x 4,6 mm; 5 µm) acondicionada sob temperatura de 22 °C. Utilizou-se um cromatógrafo a líquido de alta eficiência (Shimadzu LC 20AD) acoplado a um espectrômetro de massas sequencial (Waters – Quattro Premier XE) programado com fluxo de 0,5 mL/min, volume de injeção de 10 µL e tempo de corrida de 4,0 minutos. A fase móvel foi constituída de acetonitrila, água e ácido fórmico concentrado (600:400:1 v/v/v), pH 3,0. Para a detecção do analito (rivaroxabana) e PI (rivaroxabana-d4) por espectrometria de massas sequencial (*tandem* ou MS/MS), foi utilizada uma fonte de ionização *electrospray* operando no modo positivo (ES+), monitorando as transições (m/z) 436,24 > 144,85 e 440,38 > 144,98 para rivaroxabana e rivaroxabana-d4, respectivamente (Oliveira *et al.*, 2021). A aquisição dos dados no sistema de CLAE-EM/EM foi realizada por meio do programa Micromass MassLynx™ 4.1 (Waters Corporation).

Validação do método bioanalítico

O método bioanalítico foi desenvolvido e validado conforme a legislação vigente da Anvisa, RDC nº 27/12 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012), utilizando a técnica de CLAE-EM/EM. Foram avaliados os parâmetros seletividade, efeito residual, efeito matriz, linearidade, precisão, exatidão, estabilidade em matriz biológica (curta duração, ciclos congelamento/descongelamento, longa duração e pós-processamento) e estabilidade das soluções do analito e PI (Oliveira *et al.*, 2021).

A curva de calibração (linearidade) contemplou os padrões em matriz biológica (plasma humano) nas concentrações 1,00, 5,00, 10,0, 50,0, 100, 200, 400 e 600 ng/mL. Os controles de qualidade (CQ) utilizados para avaliação da precisão e exatidão foram: CQ baixo (CQB = 3 ng/mL), CQ médio (CQM = 300 ng/mL), CQ alto (CQA = 480 ng/mL) e CQ diluição (CQD = 1.020 ng/mL). Os ensaios de precisão e exatidão intra- e interensaios atenderam aos critérios estabelecidos na legislação vigente ($CV\% \leq 15\%$ e erro-padrão relativo [EPR] $\pm 15\%$ para CQs; e $CV\% \leq 20\%$ e EPR $\pm 20\%$ para o limite inferior de quantificação).

Os ensaios de estabilidade em plasma foram realizados utilizando os controles de qualidade CQB (3 ng/mL) e CQA (480 ng/mL). A estabilidade em plasma foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 15% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal. A estabilidade do analito e PI em soluções foi avaliada com soluções primárias e de trabalho. A estabilidade em solução foi demonstrada quando não se observou desvio superior a 10% da média das concentrações obtidas com relação ao valor nominal.

A faixa de concentração validada em plasma e os controles de qualidade interpolados nas corridas analíticas foram determinados considerando os níveis de concentração plasmática dos estudos publicados na literatura científica e o desenho experimental proposto, de modo que fosse possível obter adequadamente os parâmetros farmacocinéticos para comparação estatística entre a formulação teste e referência.

Parâmetros farmacocinéticos

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados utilizando o programa Phoenix Winnonlin™ (Pharsigh Corp., version 6.3 for Windows) utilizando o modo "Bioequivalence". A $C_{m\acute{a}x}$ e o tempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) foram obtidos diretamente dos dados experimentais do perfil farmacocinético de concentração plasmática *versus* tempo. A ASC de zero ao último tempo de coleta (ASC_{0-t}) foi calculada pelo método dos trapezoides, e a ASC de zero extrapolada ao infinito (ASC_{0-inf}) foi calculada pela equação: $ASC_{0-t} + C_n/kel$, sendo C_n a última concentração quantificável do fármaco e kel a constante de eliminação obtida na fase de decaimento.

Análise estatística

O tratamento estatístico dos resultados foi realizado de acordo com os critérios estabelecidos pelas Resoluções RE nº 1.170/06 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006) e RE nº 898/03 (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003). Primeiramente, foi realizada análise multivariada para avaliação dos efeitos de produto, sequência e período, utilizando análise de variância (ANOVA) para os parâmetros $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} na escala logarítmica. Posteriormente, foram determinados os intervalos de confiança de 90% (IC 90%) para a diferença das médias dos dados na escala logarítmica dos produtos teste e referência, para os parâmetros $C_{m\acute{a}x}$, ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} . O critério para determinação da bioequivalência entre as formulações foi que os intervalos de confiança de 90% (IC 90%) dos parâmetros $C_{m\acute{a}x}$ e ASC_{0-t} estivessem entre os limites de 80% e 125%, conforme preconizado na legislação vigente (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2006; Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2003).

Resultados

Disposição dos voluntários

O estudo em jejum foi iniciado com 48 voluntários (24 de cada sexo), e todos os voluntários finalizaram os períodos completos do estudo. O estudo pós-prandial foi iniciado com 36 voluntários, mas dois voluntários desistiram de prosseguir no estudo por motivos pessoais, tendo participado apenas do primeiro período. Assim, o estudo pós-prandial foi concluído com 34 voluntários (18 do sexo feminino e 16 do sexo masculino).

Farmacocinética

Na Tabela 1, foram apresentados os parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial.

Bioequivalência

As avaliações da bioequivalência entre as formulações teste e referência nas condições de administração em jejum e pós-prandial foram apresentadas nas Tabelas 2 e 3, respectivamente. Na administração em jejum, a razão entre a média geométrica da formulação teste e referência (T/R) de $C_{m\acute{a}x}$ foi de 100,77%, com intervalo de confiança de 90% (IC 90%) de 94,24% a 107,76%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 100,65%, com IC 90% de 96,13% a 105,39%. Na administração pós-prandial, a razão T/R de $C_{m\acute{a}x}$ foi de 110,63%, com IC 90% de 102,39% a 119,54%. Para ASC_{0-t} , a razão T/R foi de 104,65%, com IC 90% de 98,44% a 109,12%.

Os perfis farmacocinéticos de concentração plasmática *versus* tempo da rivaroxabana na administração das formulações teste e referência sob as condições de jejum e pós-prandial foram apresentados nas Figuras 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos de rivaroxabana (média ± erro-padrão) dos estudos com administração em dose única das formulações referência e teste nas condições em jejum e pós-prandial

	Jejum (n = 48)		Pós-prandial (n = 34)	
	Referência	Teste	Referência	Teste
Kel (h ⁻¹)	0,056 (±0,003)	0,060 (±0,003)	0,077 (±0,009)	0,088 (±0,010)
t _{1/2} (h)	17,178 (±1,854)	15,573 (±1,017)	12,179 (±1,013)	11,207 (±1,142)
T _{máx} (h)	2,160 (±0,127)	2,059 (±0,108)	3,221 (±0,229)	3,603 (±0,247)
C _{máx} (ng/mL)	146,662 (±6,110)	148,547 (±6,115)	207,169 (±9,711)	226,815 (±9,468)
ASC _{0-t} (h*ng/mL)	1173,349 (±42,805)	1175,220 (±39,665)	1227,352 (±70,928)	1274,037 (±70,922)
ASC _{0-inf} (h*ng/mL)	1412,516 (±87,475)	1345,198 (±49,027)	1268,354 (±70,887)	1311,678 (±71,446)

n: número de voluntários; Kel: constante de eliminação; t_{1/2}: meia-vida de eliminação; T_{máx}: tempo para atingir a concentração plasmática máxima; C_{máx}: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 2. Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência de rivaroxabana na administração em jejum (n = 48)

Parâmetro	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
C _{máx}	100,77	94,24	107,76	99,99	32,64
ASC _{0-t}	100,65	96,13	105,39	100,00	19,30
ASC _{0-inf}	98,92	93,77	104,35	100,00	21,22

n: número de voluntários; C_{máx}: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Tabela 3. Avaliação estatística da bioequivalência entre as formulações teste e referência de rivaroxabana na administração pós-prandial (n = 34)

Parâmetro	Razão	Limite inferior (%)	Limite superior (%)	Poder (%)	Coefficiente de variação intrassujeito (%)
C _{máx}	110,63	102,39	119,54	99,84	18,99
ASC _{0-t}	104,18	98,70	109,97	100,00	13,19
ASC _{0-inf}	103,65	98,44	109,12	100,00	12,57

n: número de voluntários; C_{máx}: concentração plasmática máxima; ASC: área sob a curva.

Discussão

As doenças tromboembólicas constituem a segunda complicação médica mais frequente e levam a um aumento do período de internação dos pacientes. Nos Estados Unidos, o sistema de saúde recebe de 375.000 a 425.000 casos de eventos tromboembólicos por ano, que representam um gasto de 7 a 10 bilhões/ano (Grosse *et al.*, 2016). Estudo de Fernandez e colaboradores (2015) estimou que o custo hospitalar por internação de paciente com doença tromboembólica gira em torno de US\$ 8.764, e em caso de eventos recorrentes esse custo aumenta para US\$ 11.014 a US\$ 14.722. Com o envelhecimento da população, é esperado aumento da incidência dessas doenças, assim como do ônus econômico para o sistema de saúde (Fernandez *et al.*, 2015).

Considerando a elevada incidência e custo das doenças tromboembólicas e o impacto desses distúrbios nos índices da saúde pública, torna-se imprescindível disponibilizar medicamentos de qualidade e de custo acessível para a população e para o Sistema Único de Saúde (SUS). Estudo realizado por Marcolino e colaboradores (2016) com 633 pacientes no Brasil demonstrou que os custos cumulativos por paciente em uso de varfarina são superiores aos da estratégia de utilização de novos anticoagulantes orais, assim medicamentos como a rivaroxabana representam um benefício direto ao sistema de saúde pública e à sociedade. Nishimura e colaboradores (2013) avaliaram o custo do tratamento com diferentes medicamentos para a profilaxia de TEV após cirurgias e evidenciaram que os novos anticoagulantes orais rivaroxabana

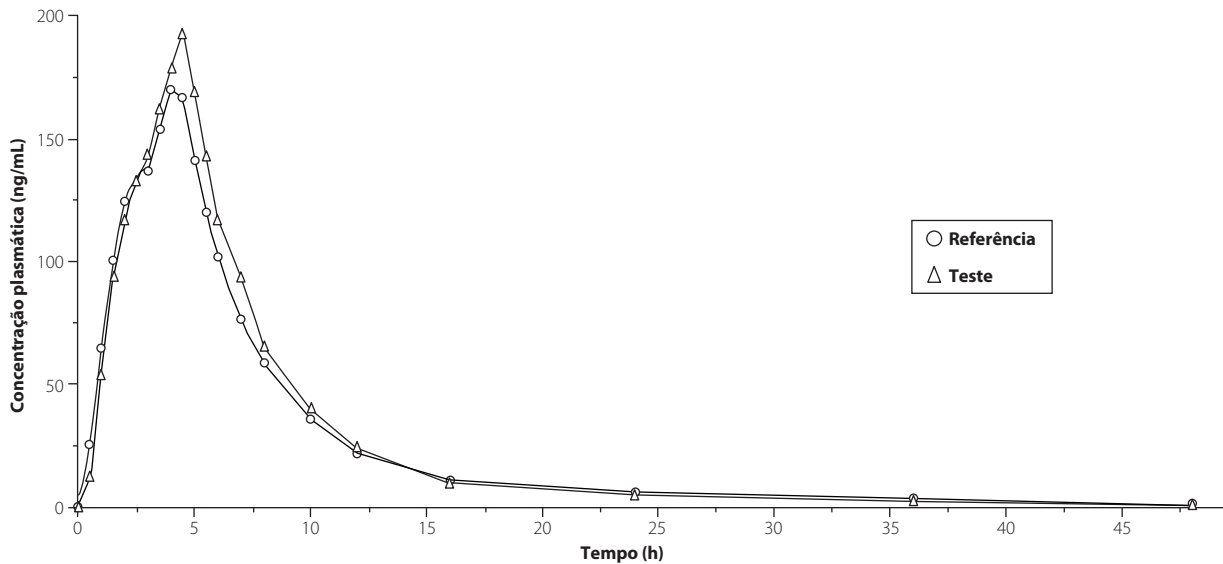


Figura 1. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de rivaroxabana na administração em jejum das formulações teste e referência (média, n = 48).

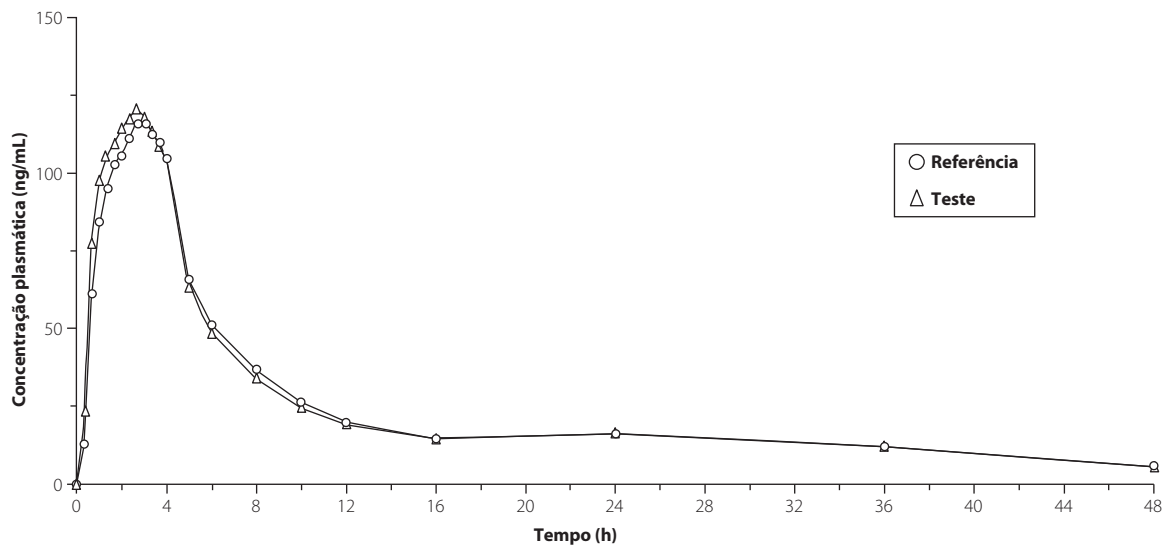


Figura 2. Perfis de concentração plasmática *versus* tempo de rivaroxabana na administração pós-prandial das formulações teste e referência (média, n = 34).

e dabigatrana apresentaram menor custo para o paciente, em comparação à heparina de baixo peso molecular.

Além disso, estudo de van Bellen e colaboradores (2014) demonstrou que o tempo de internação de pacientes tratados com rivaroxabana foi significativamente menor comparando-se com pacientes tratados com enoxaparina ou antagonistas da vitamina K, para tratamento de TVP e embolia pulmonar. Dessa forma, fármacos que permitam menor tempo de internação se apresentam como alternativas terapêuticas de suma importância, como é o caso da rivaroxabana.

O objetivo deste trabalho foi avaliar a bioequivalência entre duas formulações de rivaroxabana 20 mg comprimido

revestido. O método bioanalítico desenvolvido e validado demonstrou-se adequado para a quantificação do fármaco em plasma humano. A validação do método atendeu aos requisitos técnicos da legislação vigente da Anvisa, proporcionando confiabilidade em relação aos resultados obtidos.

No que diz respeito à farmacocinética da rivaroxabana, o $T_{m\acute{a}x}$ foi de aproximadamente duas horas após a administração em jejum (Tabela 1). No estudo pós-prandial, o $T_{m\acute{a}x}$ foi ligeiramente maior (3,2-3,6 horas), devido à influência da alimentação no tempo de absorção do fármaco. Em ambos os estudos, os resultados obtidos estão de acordo com dados da literatura, que indicam um $T_{m\acute{a}x}$ entre duas e quatro horas após a administração de uma dose única (Perzborn et

al., 2010). As concentrações plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) atingidas também foram ligeiramente superiores no estudo pós-prandial, corroborando as informações da literatura científica que indicam aumento na absorção da rivaroxabana na presença de alimentos, na dose de 20 mg (Stampfuss *et al.*, 2013).

Os resultados de ASC_{0-t} e ASC_{0-inf} (Tabela 1) evidenciaram que o desenho experimental foi adequado para os estudos, visto que a relação entre as ASCs (ASC_{0-t}/ASC_{0-inf}) foi superior a 0,8 em ambas as condições de administração.

Com relação à avaliação da bioequivalência, os limites inferior e superior dos IC 90% dos parâmetros $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-t} estiveram compreendidos no intervalo entre 80% e 125%, caracterizando a bioequivalência entre as formulações teste e referência. Além disso, o poder do teste obtido (aproximadamente 99%), em ambas as avaliações (jejum e pós-prandial), indica que a amostragem e o tratamento estatístico adotados foram adequados para garantir a confiabilidade dos resultados de bioequivalência entre as formulações. Ainda, os CVs intrassujeito obtidos para os parâmetros envolvidos na avaliação de bioequivalência caracterizaram que o fármaco não possui alta variabilidade.

Conforme representado pelas Figuras 1 e 2, foi possível ilustrar o perfil farmacocinético (concentração plasmática *versus* tempo) da rivaroxabana até 48 horas após a administração em ambas as condições (jejum e pós-prandial). Na sobreposição dos perfis farmacocinéticos das formulações, é possível verificar a semelhança entre elas, corroborando os resultados estatísticos que comprovaram a bioequivalência.

Conclusões

As formulações teste e referência foram consideradas estatisticamente bioequivalentes em ambas as condições de administração – jejum e pós-prandial –, de acordo com os critérios exigidos pela Anvisa. Diante disso, a formulação teste foi aprovada, registrada e incluída pela Anvisa na lista de medicamentos genéricos de rivaroxabana (10, 15 e 20 mg, Sanofi Medley) disponíveis no Brasil. A disponibilidade de medicamentos genéricos seguros, eficazes e de qualidade para o fármaco rivaroxabana permitirá aos pacientes maior acesso ao tratamento agudo e preventivo de doenças tromboembólicas.

Agradecimentos

Os autores agradecem aos demais membros do Departamento de Pesquisa e Desenvolvimento e da Área Médica da Sanofi Medley pelas informações técnicas fornecidas.

Referências bibliográficas

- Abrams PJ, Emerson CR. Rivaroxaban: a novel, oral, direct factor Xa inhibitor. *Pharmacotherapy*. 2009;29:167-81.
- Ahrens I, Lip GH, Peters K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost*. 2010;104:49-60.

- Antoniou S. Rivaroxaban for the treatment and prevention of thromboembolic disease. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67:1119-32.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 16, de 2 de março de 2007. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RDC nº 1.170, de 19 de abril de 2006. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. Resolução RE nº 898, de 29 de maio de 2003. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *Br J Haematol*. 2013;163:160-7.
- Bayer Pharma AG. Bula de Xarelto® (rivaroxabana). 2021. Available from: https://www.bayer.com.br/sites/bayer_com_br/files/2021-03/Xarelto%2015%20mg%2020%20mg_Bula%20Paciente.pdf. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Bielecki S, Lee D, Hamad B. The market for oral anticoagulants. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:617-8.
- Brasil. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 251, de 7 de agosto de 1997. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União, Brasília*.
- Fernandez MM, Hogue S, Preblich R, Kwong WJ. Review of the cost of venous thromboembolism. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:451-62.
- Grosse SD, Nelson RE, Nyarko KA, Richardson LC, Raskob GE. The economic burden of incident venous thromboembolism in the United States: A review of estimated attributable healthcare costs. *Thromb Res*. 2016;137:3-10.
- Ingrasciotta Y, Crisafulli S, Pizzimenti V, Marcianò I, Mancuso A, Andò G, et al. Pharmacokinetics of new oral anticoagulants: implications for use in routine care. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14:1057-69.
- Kreutz R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban – an oral, direct factor Xa inhibitor. *Curr Clin Pharmacol*. 2014;9:75-83.
- Mannucci PM, Franchini M. Old and new anticoagulant drugs: A minireview. *Ann Med*. 2011;43:116-23.
- Marcolino MS, Polanczyk CA, Bovendorp AC, Marques NS, Silva LA, Turquia CP, et al. Economic evaluation of the new oral anticoagulants for the prevention of thromboembolic events: a cost-minimization analysis. *Sao Paulo Med J*. 2016;134:322-9.
- Melnikova I. The anticoagulants market. *Nat Rev Drug Discov*. 2009;8:353-4.
- Mueck W, Borris LC, Dahl OE, Haas S, Huisman MV, Kakkar AK, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once- and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost*. 2008;100:453-61.
- Mueck W, Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53:1-16.
- Nishimura ATT, Pereira AD, Rinaldi AE, Khalil SG, Krohling DFP. Cost comparison between enoxaparin and new oral anticoagulants dabigatran and rivaroxaban in venous thromboembolism prophylaxis. *Rev Bras Cir Plást*. 2013;28:451-4.
- Oliveira AC, Davanço MG, Campos DR, Sanches PHG, Cirino JPG, Carvalho PO, et al. Sensitive LC-MS/MS method for quantification of rivaroxaban

- in plasma: Application to pharmacokinetic studies. *Biomed Chromatogr.* 2021;35:e5147.
- Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Mueck W, Laux V. Rivaroxaban: A new oral factor Xa inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:376-81.
- Stampfuss J, Kubitz D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2013;51:549-61.
- van Bellen B, Bamber L, Correa de Carvalho F, Prins M, Wang M, Lensing AW. Reduction in the length of stay with rivaroxaban as a single-drug regimen for the treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:829-37.
- World Medical Association. Declaration of Hensinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 64th WMA General Assembly, Fortaleza, Brazil; 2013.

Análise de impacto orçamentário dos inibidores de PARP no tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Budget impact analysis of PARP inhibitors in the first line maintenance treatment of patients with advanced, gBRCA mutated, ovarian cancer, from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Pamela Santana¹, Larissa Rodrigues¹, Vanessa Fabrício¹, Tatiana Lanças¹, Graziela Bernardino¹

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p72-9

Palavras-chave:

inibidores de PARP, câncer de ovário, impacto orçamentário

Keywords

PARP inhibitors, ovarian cancer, budget impact

RESUMO

Objetivo: O presente artigo visa disponibilizar aos gestores da saúde dados sobre o impacto orçamentário da incorporação dos inibidores de PARP (iPARPs) para o tratamento de primeira linha de manutenção de câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar. **Métodos:** Adotou-se o método epidemiológico, tendo como comparador a vigilância ativa em um horizonte temporal de cinco anos. Foram considerados apenas os custos de tratamento medicamentoso na análise, utilizando o pressuposto conservador de que os custos da vigilância ativa são nulos. Além disso, construiu-se uma análise de sensibilidade determinística. **Resultados:** O impacto orçamentário dos iPARPs na população-alvo em todo o sistema foi de R\$ 78,1 milhões em cinco anos acumulados. A análise de sensibilidade apontou que o resultado do impacto orçamentário varia de R\$ 54,6 milhões a R\$ 101,6 milhões. A taxa de difusão da tecnologia e os parâmetros epidemiológicos foram os que exerceram a maior influência na variabilidade dos resultados. **Conclusão:** Os dados sugerem que a incorporação dos iPARPs na população selecionada gera um impacto orçamentário gerenciável.

ABSTRACT

Objective: The objective was to calculate the budget impact of PARP inhibitors (iPARPs) incorporation for the first-line maintenance treatment of advanced mutated gBRCA ovarian cancer from the perspective of the supplementary health system. **Methods:** We adopted the epidemiological method, with active surveillance as the comparator in a time horizon of five years. We considered only drug treatment's cost, using a conservative approach in which the costs with active surveillance are null. In addition, we developed a deterministic sensitivity analysis. **Results:** The budget impact of iPARPs on the target population was R\$ 78.1 million in five years. The sensitivity analysis showed that the result of the budget impact ranges from R\$ 54.6 million to R\$ 101.6 million. The market share evolution and the epidemiological parameters had the highest impact on the result's variability. **Conclusion:** These data suggest that the incorporation of iPARPs in the selected population generates a manageable budget impact

Recebido em: 07/02/2022. Aprovado para publicação em: 21/02/2022.

1. GlaxoSmithKline (GSK), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Financiamento: Este trabalho foi inteiramente financiado pela GlaxoSmithKline (GSK).

Autor correspondente: Pamela Santana. Av. dos Bandeirantes, 8.464, Jacarepaguá, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22783-110. Telefone: (21) 2141-6770. E-mail: pamelax.santana@gsk.com

Introdução

O câncer de ovário é uma doença cujo tumor resulta da transformação maligna do epitélio da superfície do ovário (González-Martín *et al.*, 2019) e representa o câncer de maior letalidade entre os tumores ginecológicos (Momenimovahed *et al.*, 2019). De acordo com dados do GLOBOCAN, as taxas mundiais de incidência e mortalidade por câncer de ovário em 2018 foram de 6,6 e 3,9 por 100 mil mulheres, respectivamente. No Brasil, os dados apontam 6.650 novos casos de câncer de ovário por ano para o triênio de 2020-2022, de acordo com a estimativa do Instituto Nacional do Câncer (Inca) (Brasil. Instituto Nacional do Câncer, 2020), e 5.064 óbitos em 2019, de acordo com os registros do Datasus (Brasil. Ministério da Saúde, 2020).

Entre as principais características do câncer de ovário, estão o crescimento silencioso, a sintomatologia inespecífica e a falta de triagem adequada. Por conta disso, o câncer de ovário é uma doença com diagnóstico tardio e de múltiplas recidivas; a maioria das pacientes em casos avançados recidiva em até dois anos (Foley *et al.*, 2013; Lorusso *et al.*, 2012). Portanto, o tratamento efetivo logo em primeira linha é essencial para o melhor prognóstico da doença.

O estadiamento do câncer de ovário é determinado de maneira cirúrgica, e a classificação mais frequentemente empregada é a estabelecida pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO). Essa classificação varia de I a IV, em que o estágio aumenta de acordo com a extensão da doença. Tumores com estádios III e IV são considerados casos avançados (Armstrong *et al.*, 2021; Ledermann *et al.*, 2013).

A mutação no gene BRCA 1/2 (do inglês, *Breast Cancer gene*) exerce um papel importante no câncer de ovário. Esses genes atuam nos mecanismos de reparo do DNA lesado, portanto uma mutação em tais genes prejudica a reparação adequada do dano ao DNA. Dessa forma, pessoas com mutações no gene BRCA 1/2 estão mais propensas a desenvolver câncer de ovário. Em contrapartida, evidências demonstram que, quando essa mutação está presente, o prognóstico dessas pacientes é mais favorável (Xu *et al.*, 2017). A cobertura do teste de identificação do *status* de mutação BRCA do tipo germinativo (gBRCA) é obrigatória no sistema de saúde suplementar para mulheres com diagnóstico atual ou prévio de câncer de ovário em qualquer idade e independentemente da história familiar (Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2021a).

A base do tratamento inicial para novos casos de câncer de ovário consiste na avaliação da elegibilidade da paciente à cirurgia citorrredutora primária (Elattar *et al.*, 2011). Após a cirurgia, o padrão de tratamento mais comumente empregado é a quimioterapia (QT) à base de platina, com o objetivo de remover qualquer vestígio microrresidual da doença. Ao fim dos ciclos de QT, a conduta historicamente adotada era a vigilância ativa, ou seja, manter a paciente apenas em

observação para o controle da doença (Lheureux *et al.*, 2019; Tsioulak *et al.*, 2019). Entretanto, essa conduta não se mostra efetiva, uma vez que 85% das pacientes com casos avançados apresentam recorrência do tumor (Lorusso *et al.*, 2012; Tsioulak *et al.*, 2019).

Nesse cenário, surge a terapia de manutenção, que visa evitar ou retardar a progressão da doença. O tratamento de manutenção também possui o potencial de estender o intervalo entre as linhas de QT, reduzindo, assim, a toxicidade cumulativa desses regimes e preservando a qualidade de vida das pacientes (Lheureux *et al.*, 2019). Atualmente, as opções terapêuticas no cenário de manutenção são os medicamentos inibidores de PARP (iPARPs). Existem dois iPARPs disponíveis para o tratamento de câncer de ovário no Brasil: olaparibe, aprovado em 2017, e niraparibe, aprovado em 2020 (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021).

Na primeira linha de tratamento, ambos os medicamentos estão indicados para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO), que responderam completamente ou em parte à QT baseada em platina. Entretanto, há diferenças de indicações com relação aos biomarcadores: enquanto a indicação de olaparibe em monoterapia está restrita à subpopulação com mutação BRCA, a de niraparibe é mais abrangente, não tendo restrições em relação ao *status* de biomarcador (Astrazeneca, 2021; Glaxosmithkline, 2021).

Devido a uma clara necessidade médica não atendida para esse perfil de pacientes, esse trabalho tem como objetivo realizar uma análise de impacto orçamentário da incorporação dos iPARPs para o tratamento de primeira linha de manutenção de câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar.

Métodos

Realizou-se uma análise de impacto orçamentário dos iPARPs para o tratamento de manutenção de pacientes adultas com carcinoma de ovário (incluindo trompa de Falópio ou peritoneal primário), avançado de alto grau (estágios III e IV – FIGO), com mutação gBRCA, que responderam completamente ou em parte à QT de primeira linha baseada em platina. A metodologia foi conduzida segundo as regras estabelecidas pelas Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Comparador

Considerou-se que no cenário atual todas as pacientes elegíveis estariam sob vigilância ativa e no cenário de incorporação essas pacientes utilizariam os iPARPs.

Horizonte temporal

Adotou-se um horizonte temporal de cinco anos, considerando o período de 2022 a 2026, conforme recomendado pelas diretrizes do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Estimativa populacional

Utilizou-se o método epidemiológico para a estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com os iPARPs. Esse método busca predizer o comportamento de uma determinada população, a partir de dados oficiais de incidência, prevalência e/ou mortalidade (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

O cálculo foi iniciado a partir da estimativa de pacientes novas entrantes no primeiro ano da análise. Para tal, utilizou-se o dado da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) que aponta 25.599.852 beneficiárias do sexo feminino (53% do total de 48.265.563) (Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar, 2021b). Posteriormente, aplicou-se a taxa de incidência do Inca (6,18 em 100.000 mulheres) ao número de beneficiárias (Brasil. Instituto Nacional do Câncer, 2020). A partir de dados da literatura, considerou-se que 67% das pacientes são diagnosticadas nos estádios III ou IV (Paulino *et al.*, 2020), 92% dessas são elegíveis para o tratamento com QT de primeira linha à base de platina (Giornelli *et al.*, 2021), 75% são respondedoras a esse tratamento (Kemp & Ledermann, 2013) e 15% das pacientes possuem mutação gBRCA (Konstantinopoulos *et al.*, 2020). Para o cálculo de pacientes novas nos anos seguintes, utilizou-se a taxa de crescimento da população feminina estabelecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE): 0,70%, 0,67%, 0,64% e 0,61%, para os anos 2.023, 2.024, 2.025 e 2.026, respectivamente (Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 2021).

Por fim, estimou-se quantas pacientes permanecem em tratamento em cada ano a partir dos dados da curva de descontinuação de tratamento apresentados no estudo clínico PRIMA para ambos os tratamentos (González-Martín *et al.*, 2019). O total de pacientes consistiu na soma das pacientes novas em cada ano com as pacientes dos anos anteriores que permaneceram em tratamento.

Participação de mercado e difusão da tecnologia

Uma análise de padrão de tratamento de pacientes com câncer de ovário tratadas na saúde suplementar foi realizada utilizando a base de dados Orizon. Essa análise apontou que 5,5% (69/1.253) das pacientes com câncer de ovário utilizaram olaparibe após o tratamento com QT à base de platina.

Como essa análise é referente aos dados de 2019, não foram observadas pacientes sendo tratadas com niraparibe, pois esse período é anterior à sua aprovação sanitária no Brasil (Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2021).

Dessa forma, assumiu-se que a participação de mercado dos iPARPs no cenário atual é de 5,5%. A partir disso, simulou-se que, após a incorporação dos iPARPs, essa participação dobraria no primeiro ano (11%) e a difusão teria um incremento de 10% ao ano, chegando, portanto, a 51% no quinto ano (Quadro 1), com cada medicamento possuindo parcelas equivalentes.

Custos de tratamento

No cenário atual, adotou-se uma abordagem em que, de forma conservadora, se considerou que os custos com a vigilância ativa são nulos. No cenário alternativo, foram considerados os custos de tratamento medicamentoso com niraparibe e olaparibe.

Para o cálculo do custo de tratamento, foram utilizados os regimes posológicos estabelecidos nas bulas de cada medicamento e o preço de fábrica estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) com 12% de PIS/Cofins e 18% de ICMS, alíquota utilizada pela maioria dos estados brasileiros: R\$ 20.307,03 e R\$ 10.153,52 para niraparibe nas apresentações de 56 cápsulas de 100 mg e 28 cápsulas de 100 mg, respectivamente, e R\$ 15.230,27 para olaparibe em ambas apresentações de 56 comprimidos de 150 mg e 56 comprimidos de 100 mg (Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), 2021).

Ambos os medicamentos são utilizados continuamente em ciclos de 28 dias. O regime estabelecido em bula para o olaparibe é de 300 mg (dois comprimidos de 150 mg) administrados duas vezes ao dia, equivalente a uma dose diária total de 600 mg (Astrazeneca, 2021). Para o niraparibe, existem duas possibilidades de regime previstas em bula no tratamento de primeira linha: i. 200 mg (dois comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia; ii. 300 mg (3 comprimidos de 100 mg) uma vez ao dia. A dose inicial de 200 mg é indicada para pacientes com peso < 77 kg ou contagem plaquetária basal < 150.000/ μ L (perfil 1), enquanto a dose de 300 mg é indicada para pacientes com peso \geq 77 kg e uma contagem plaquetária basal \geq 150.000/ μ L (perfil 2) (Glaxosmithkline, 2021).

Para ambos os medicamentos, existe a possibilidade de redução de dose devido à intolerância a eventos adversos. No caso de olaparibe, a redução de dose recomendada é de 250 mg (1 comprimido de 150 mg e 1 comprimido de

Quadro 1. Participação de mercado e difusão dos iPARPs no sistema de saúde suplementar

Participação de Mercado	1º ano	2º ano	3º ano	4º ano	5º ano
Total iPARPs	11%	21%	31%	41%	51%
Niraparibe	5,5%	10,5%	15,5%	20,5%	25,5%
Olaparibe	5,5%	10,5%	15,5%	20,5%	25,5%

100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 500 mg). Se uma redução adicional de dose for necessária, recomenda-se a redução para 200 mg (2 comprimidos de 100 mg), duas vezes ao dia (equivalente a um total diário de 400 mg) (Astrazeneca, 2021). Para niraparibe, em pacientes do perfil 1, a dose diária pode ser reduzida para 100 mg (1 cápsula de 100 mg) uma vez ao dia; em pacientes do perfil 2, pode ser reduzida para 200 mg (2 cápsulas de 200 mg) e, posteriormente, caso necessário, para 100 mg (1 cápsula de 100 mg) (Glaxosmithkline, 2021), conforme descrito no quadro 2.

No caso-base, assumiu-se que o regime posológico de niraparibe será de 200 mg, baseado nas evidências de literatura que indicam que a dose mediana utilizada para esse medicamento em primeira linha é abaixo de 200 mg (178,6) (Mirza *et al.*, 2020). Para olaparibe, dados da literatura apontam que, no estudo SOLO-1, 64,2% das pacientes receberam a dose de 600 mg e 17%, a dose de 500 mg no 24º mês (Colombo *et al.*, 2021). Considerando que o restante das pacientes recebeu a dose de 400 mg, a dose média ponderada seria de 545 mg, portanto assumiu-se o regime posológico de 500 mg.

Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar a incerteza dos resultados. Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística univariada com os seguintes parâmetros:

1. Duração do tratamento:

- Caso-base: considerou-se que as pacientes utilizam o tratamento seguindo a curva de descontinuação do estudo PRIMA (González-Martín *et al.*, 2019).
- Limite inferior: considerou-se que as pacientes seguem a curva de descontinuação do estudo PRIMA até interromperem o tratamento após dois anos, no caso de olaparibe, ou após três anos, no caso de niraparibe, conforme indicado por algumas diretrizes clínicas (Calabrich *et al.*, 2020; Colombo & Ledermann, 2021).
- Limite superior: equivalente ao caso-base.

2. Dose de niraparibe:

- Caso-base: considerou-se a dose de 200 mg, conforme bula e apontada em literatura como dose média (Mirza *et al.*, 2020).
- Limite inferior: dose real em cada ciclo de tratamento do estudo PRIMA (González-Martín *et al.*, 2019).
- Limite superior: considerou-se a dose máxima de 300 mg de niraparibe, conforme bula (Glaxosmithkline, 2021).

3. Dose de olaparibe:

- Caso-base: considerou-se a dose de 500 mg, devido à dose média ponderada de 545 mg, calculada a partir de dados descritos por Colombo *et al.* (Colombo *et al.*, 2021).
- Limite inferior: dose mínima de 400 mg descrita em bula (Astrazeneca, 2021).
- Limite superior: dose máxima de 600 mg descrita em bula (Astrazeneca, 2021).

4. Preço dos medicamentos:

- Caso-base: considerou-se o preço fábrica estabelecido pela CMED.
- Limite inferior: considerou-se o preço publicado pelo Brasíndice: R\$ 13.571,49 para olaparibe (150 mg com 56 comprimidos) e R\$ 20.307,03 para niraparibe (100 mg com 56 cápsulas). No caso de niraparibe, o preço do Brasíndice é equivalente ao preço da CMED.
- Limite superior: igual ao caso-base, uma vez que utiliza o preço máximo.

5. Alíquota de ICMS:

- Caso-base: ICMS 18%.
- Limite inferior: ICMS 0%.
- Limite superior: ICMS 20%.

6. Difusão da tecnologia:

- Caso-base: considerou-se um incremento de 10% ao ano, iniciando com 11% e chegando a 51% no quinto ano.

Quadro 2. Dose total diária de niraparibe e olaparibe de acordo com as possibilidades de redução de dose, conforme esquemas posológicos indicados nas bulas dos produtos

	Dose inicial	1ª redução de dose	2ª redução de dose
Niraparibe			
Pacientes perfil 1	200 mg (2 cápsulas de 100 mg)	100 mg (1 cápsula de 100 mg)	-
Pacientes perfil 2	300 mg (3 cápsulas de 100 mg)	200 mg (2 cápsulas de 100 mg)	100 mg (1 cápsula de 100 mg)
Olaparibe			
Todas as pacientes	600 mg (4 comprimidos de 150 mg)	500 mg (2 comprimidos de 150 mg + 2 comprimidos 100 mg)	400 mg (4 comprimidos de 100 mg)

Perfil 1: pacientes com peso < 77 kg ou contagem plaquetária basal < 150.000/ μ .

Perfil 2: pacientes com peso \geq 77 kg e uma contagem plaquetária basal \geq 150.000/ μ .

- b. Limite inferior: considerou-se um incremento de 5% ao ano, iniciando com 11% e chegando a 31% no quinto ano.
 - c. Limite superior: considerou-se um incremento de 15% ao ano, iniciando com 11% e chegando a 71% no quinto ano.
7. Parâmetros epidemiológicos:
- a. Foram utilizados os intervalos de confiança apresentados nos estudos, e para aqueles que não possuíam, variou-se em $\pm 25\%$, conforme indicado pela Diretriz do Ministério da Saúde (Brasil. Ministério da Saúde, 2014).

Resultados

População elegível

A população de pacientes com câncer de ovário gBRCA mutado elegíveis para a primeira linha de tratamento de manutenção com iPARPs em todo o sistema de saúde suplementar é de 110 pacientes.

Custo por ciclo de tratamento

A partir das premissas estabelecidas, observou-se que o número de cápsulas por ciclo de tratamento com niraparibe é de 56 unidades, enquanto para o olaparibe seriam necessários 112 comprimidos para suprir o ciclo de 28 dias. Dessa forma, o custo do ciclo de tratamento por paciente com olaparibe é de R\$ 30.460,54 e com niraparibe é de R\$ 20.307,03.

Impacto orçamentário dos iPARPs

A adoção dos iPARPs para o tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, em todo o sistema de saúde suplementar, comparado à vigilância ativa, geraria um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 3,7 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 29,3 milhões no último ano. No total acumulado do período de cinco anos, o impacto chegaria a cerca de R\$ 78,1 milhões (Tabela 2).

Análise de sensibilidade

Ao realizar as análises de sensibilidade, observa-se que, com as modificações dos parâmetros, o impacto orçamentário dos iPARPs no período acumulado de cinco anos varia de aproximadamente R\$ 54,6 milhões a R\$ 101,6 milhões. Os parâmetros que mais impactaram os resultados foram a taxa de difusão da tecnologia, os parâmetros epidemiológicos de taxa de incidência e a proporção de mulheres no sistema de saúde suplementar. A dose de olaparibe e o preço dos medicamentos foram os parâmetros de menor influência nos resultados (Figura 1 e Tabela 3).

Discussão

Atualmente, além de avaliar a eficácia e a segurança das tecnologias em saúde disponíveis para determinada condição, questões econômicas, sociais e de factibilidade de implementação e difusão também são consideradas nas decisões

Tabela 1. Estimativa da população com câncer de ovário gBRCA elegível ao tratamento de primeira linha de manutenção com iPARPs

Parâmetros	Número de pacientes
População total do sistema de saúde suplementar	48.265.563
53% mulheres	25.599.852
6,18 por 100 mil mulheres de taxa de incidência	1.582
67% de casos avançados	1.063
92% elegíveis à quimioterapia à base de platina	978
75% de resposta à quimioterapia à base de platina	734
15% com mutação BRCA	110

Tabela 2. Impacto orçamentário (R\$) da incorporação dos iPARPs no tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, BRCA mutado, em todo o sistema de saúde suplementar

Ano	Impacto Orçamentário		
	Niraparibe	Olaparibe	Total
1º ano	1.347.416	2.021.124	3.368.540
2º ano	3.431.741	5.147.610	8.579.351
3º ano	5.962.430	8.943.644	14.906.074
4º ano	8.762.428	13.143.641	21.906.069
5º ano	11.727.677	17.591.512	29.319.189
Total	31.231.692	46.847.530	78.079.222

Tabela 3. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário acumulado em cinco anos (R\$) da incorporação dos iPARPs no tratamento de primeira linha de manutenção de pacientes com câncer de ovário gBRCA mutado em todo sistema de saúde suplementar

Parâmetros	Limite inferior			Limite superior		
	Niraparibe	Olaparibe	Total	Niraparibe	Olaparibe	Total
Dose de Olaparibe	31.231.692	46.847.530	78.079.222	31.231.692	46.847.530	78.079.222
Preço de Olaparibe	31.231.692	41.745.208	72.976.900	31.231.692	46.847.530	78.079.222
Preço de Niraparibe	31.231.692	46.847.530	78.079.222	31.231.692	46.847.530	78.079.222
% de respondedores à QT com platina	29.149.579	43.724.362	72.873.941	33.313.805	49.970.699	83.284.504
Dose de Niraparibe	25.204.512	46.847.530	72.052.042	46.847.538	46.847.530	93.695.068
Interrupção do tratamento	30.255.307	41.097.611	71.352.918	31.231.692	46.847.530	78.079.222
% de pacientes em estágios avançados	28.164.294	42.246.434	70.410.727	32.997.770	49.496.647	82.494.417
ICMS	24.923.321	37.384.989	62.308.310	32.135.913	48.203.870	80.339.783
Proporção elegível à QT com platina	23.423.769	35.135.648	58.559.417	33.947.491	50.921.229	84.868.720
Proporção de mulheres no SSS	23.423.769	35.135.648	58.559.417	39.039.615	58.559.413	97.599.028
Incidência	23.423.769	35.135.648	58.559.417	39.039.615	58.559.413	97.599.028
Difusão da tecnologia	21.837.283	32.755.919	54.593.202	40.626.101	60.939.142	101.565.243

QT: quimioterapia; SSS: sistema de saúde suplementar.

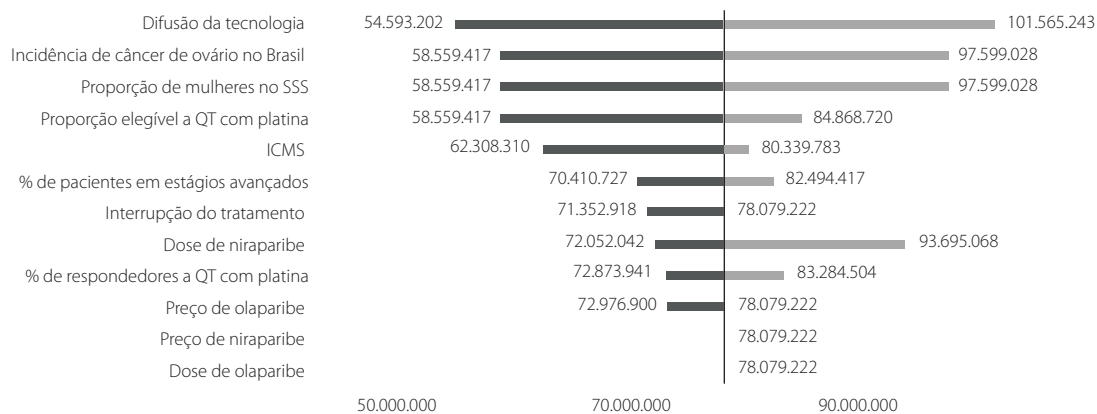


Figura 1. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário acumulado em cinco anos (R\$) da incorporação dos iPARPs no tratamento de primeira linha de manutenção de pacientes com câncer de ovário gBRCA mutado em todo o sistema de saúde suplementar

de reembolso. Entre os aspectos econômicos, a análise de impacto orçamentário é um dos itens que pode prover alguma previsibilidade para a tomada de decisão em relação ao custo da nova tecnologia.

Os resultados apresentados nessa análise demonstram que a introdução dos iPARPs para o tratamento de manutenção em primeira linha de pacientes com câncer de ovário avançado, gBRCA mutado, geraria um impacto orçamentário de aproximadamente R\$ 78,1 milhões em cinco anos, se fossem incorporados em todo o sistema de saúde suplementar. Esses dados contribuem com o processo de planejamento e gestão da incorporação de tecnologias não só no panorama amplo, pensando na totalidade do sistema, mas também com o processo decisório individual de cada operadora de saúde.

Apesar de importante, a análise de impacto orçamentário é apenas uma das etapas de um processo de avaliação de tecnologias e idealmente deve ser conduzida sempre após uma avaliação de custo-efetividade. Após uma breve revisão na literatura, não foi identificada nenhuma publicação de análise de custo-efetividade de iPARPs na perspectiva do sistema de saúde suplementar. Existem apenas publicações internacionais de análises de custo-efetividade dos iPARPs isoladamente comparados com a vigilância ativa.

Análises comparativas entre os iPARPs nessa perspectiva também não foram encontradas, provavelmente devido à dificuldade de realização delas, limitadas pela grande heterogeneidade dos parâmetros dos estudos clínicos. Lorusso *et al.* realizaram uma análise de factibilidade na qual demonstram que as diferenças consideráveis entre as características das

pacientes incluídas, definição dos desfechos e dos subgrupos de biomarcadores impossibilitam até mesmo a utilização de uma comparação indireta (Lorusso *et al.*, 2020).

De todo modo, o objetivo desta análise é demonstrar o custo e número de pacientes elegíveis a essa classe terapêutica, trazendo informação em relação ao incremento econômico gerado no sistema. Assim, os resultados aqui apresentados devem ser interpretados com cautela e não devem ser considerados de forma isolada para a tomada de decisão.

Assim como qualquer análise econômica, esse estudo apresenta incertezas a respeito dos parâmetros e pressupostos adotados. Essas variáveis foram modeladas na análise de sensibilidade que demonstrou a robustez do modelo, sendo o parâmetro de taxa de difusão da tecnologia o que mais exerceu influência no resultado. Considera-se que a taxa adotada é próxima à realidade, visto que foi baseada em evidências de mundo real. Os parâmetros epidemiológicos também foram um dos que mais exerceram influência no resultado. É importante ressaltar que tais parâmetros foram baseados em fontes oficiais, como o Inca e a ANS, portanto tratam-se de dados validados.

Os parâmetros que menos impactaram a análise de sensibilidade foram a dose de olaparibe e o preço dos medicamentos. Sabe-se que nesse tipo de análise a abordagem metodológica recomendada é utilizar o preço lista estabelecido pela CMED, entretanto, como o preço publicado de olaparibe no Brasília difere do da CMED, o que é permitido em legislação, é importante saber o impacto dessa diferença nos resultados do modelo. No caso da dose de olaparibe, a ausência de qualquer alteração nos resultados ocorre pelo fato de os comprimidos de 100 mg possuírem o mesmo preço dos de 150 mg, portanto, independentemente da dose escolhida, o custo de tratamento permanece o mesmo. Tal fato já não ocorre com niraparibe, que possui variações de custo de tratamento de acordo com a dose. Foi observado que, caso a dose por ciclo no estudo PRIMA seja considerada, o impacto orçamentário é reduzido para aproximadamente R\$ 77,1 milhões e, caso a dose máxima de 300 mg seja aplicada, o impacto aumenta para R\$ 93,7 milhões. Entretanto, é importante ressaltar que no limite superior foi utilizado um cenário extremo e, para que ele ocorra e a dose média seja de 300 mg, seria necessário que todas as pacientes possuísem o perfil 2 (peso ≥ 77 kg e uma contagem plaquetária basal $\geq 150.000/\mu\text{L}$) e que não houvesse redução de dose. Dados de mundo real indicam que apenas 21% das pacientes brasileiras com câncer de ovário possuem peso ≥ 77 kg (Santana *et al.*, 2021). Além disso, uma análise realizada no próprio estudo PRIMA demonstrou uma dose mediana de 179 mg/diários, o que mais uma vez reforça que o cenário de 300 mg/diários como dose média é pouco provável. Deve-se pesar, entretanto, que tais dados foram publicados apenas como resumos de congresso, o que enfraquece a qualidade da evidência.

Por fim, é importante reconhecer que nesta análise foram considerados apenas os custos de aquisição dos medicamentos. Entretanto, como são medicamentos orais e da mesma classe terapêutica, não é esperada uma variação significativa em termos de manejo do tratamento. De forma conservadora, foram considerados custos nulos para a vigilância ativa, o que provavelmente superestima os resultados já que se sabe que na prática clínica, mesmo nesse tipo de conduta de observação, são empregados recursos de saúde para fins de monitoramento.

Conclusão

Atualmente, há claramente uma necessidade médica não atendida das pacientes com câncer de ovário beneficiárias do sistema de saúde suplementar após o tratamento com QT. No mercado brasileiro, temos atualmente dois medicamentos da classe dos iPARPs com potencial para evitar e/ou postergar a progressão da doença e consequentemente os custos associados a essas progressões.

Uma análise de impacto orçamentário com as alternativas existentes no Brasil para o tratamento de manutenção de câncer de ovário é essencial para trazer uma visão clara e dar previsibilidade ao sistema de saúde suplementar. Esta análise sugere que a incorporação dos iPARPs na população selecionada vai gerar um impacto orçamentário que pode ser considerado gerenciável devido ao número de pacientes acometidas.

Referências bibliográficas

- Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian Cancer, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Feb 2;19(2):191-226.
- Astrazeneca. Lynparza (niraparibe) comprimidos. Bula para Profissionais de Saúde. 2021.
- Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde. 2021a.
- Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). TABNET – Informações em Saúde Suplementar. ANS – Dados e Indicadores do Setor. 2021b. Available from: http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_br.def. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Consulta a Medicamentos Registrados. 2021. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/>. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Brasil. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Listas de Preços de Medicamentos. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>. Accessed on: Dec 20, 2021.
- Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). 2021. Projeção da População. Available from: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html>. Accessed on: Jan 11, 2022.
- Brasil. Instituto Nacional de Câncer (Inca). Estimativa 2020 – Incidência de Câncer no Brasil. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Accessed on: Feb 21, 2022.

- Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014. Available from: https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Accessed on: Mar 7, 2022.
- Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM). Departamento de Informática do SUS (Datasus). 2020. Available from: <https://dados.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-mortalidade>. Accessed on: Mar 7, 2022.
- Calabrich A, et al. Manual de Oncologia Clínica do Brasil. 2020. Available from: <https://mocbrasil.com/>. Accessed on: Feb 21, 2022.
- Colombo N, Ledermann JA; ESMO Guidelines Committee. Updated Treatment Recommendations for Newly Diagnosed Epithelial Ovarian Carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1300-3.
- Colombo N, Moore K, Scambia G, Oaknin A, Friedlander M, Lisyanskaya A, et al. "Tolerability of Maintenance Olaparib in Newly Diagnosed Patients with Advanced Ovarian Cancer and a BRCA Mutation in the Randomized Phase III SOLO1 Trial. *Gynecol Oncol*. 2021;163(1):41-9.
- Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal Primary Surgical Treatment for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;2011(8):CD007565.
- Foley OW, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Recurrent Epithelial Ovarian Cancer: An Update on Treatment. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(4):288-94, 298.
- Giornelli G, Gallardo D, Hegg R, Abuin GG, La Vega M, Lim-Law M, et al. FLABRA, Frontline Approach for BRCA Testing in an Ovarian Cancer Population: A Latin America Epidemiologic Study. *Future Oncol*. 2021;17(13):1601-9.
- Glaxosmithkline. Zejula (niraparibe). Bula para Profissionais de Saúde. 2021.
- González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2391-402.
- Kemp Z, Ledermann J. Update on First-Line Treatment of Advanced Ovarian Carcinoma. *Int J Womens Health*. 2013;5:45-51.
- Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, Armstrong D, Grisham RN, Goodfellow PJ, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020;38(11):1222-45.
- Ledermann Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly Diagnosed and Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(4):280-304.
- Lorusso D, Guy H, Hamilton J, Samyshkin Y, Travers K, Hawkes C, et al. Feasibility Study of a Network Meta-Analysis and Unanchored Population-Adjusted Indirect Treatment Comparison of Niraparib, Olaparib, and Bevacizumab as Maintenance Therapies in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. Presented at European Society of Gynaecological Oncology State of the Art (ESGO-SOA) Conference 2020 (Virtual Meeting). 2020.
- Lorusso D, Mancini M, Di Rocco R, Fontanelli R, Raspagliesi F. The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012:613980.
- Mirza MR, Martin AG, Graybill W, O'Malley DM, Gaba L, Yap OW, et al. Evaluation of an Individualized Starting-Dose of Niraparib in the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(15 Suppl):6050.
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian Cancer in the World: Epidemiology and Risk Factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99.
- Paulino E, de Melo AC, Silva-Filho AL, Maciel LF, Thuler LCS, Goss P, et al. Panorama of Gynecologic Cancer in Brazil. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1617-30.
- Santana P, Alemar M, Queiroz J, Nogueira T, Abreu G, Soares C, et al. Perfil clínico de pacientes com câncer de ovário em primeira linha de tratamento no sistema de saúde suplementar do Brasil. Fórum Brasileiro sobre Assistência Farmacêutica e Farmacoeconomia (FAFF). 2021. Available from: <https://www.assistenciafarmaceutica.com.br/trabalho/>. Accessed on: Feb 21, 2022.
- Tsibulak I, Zeimet AG, Marth C. Hopes and Failures in Front-Line Ovarian Cancer Therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;143:14-9.
- Xu K, Yang S, Zhao Y. Prognostic significance of BRCA mutations in ovarian cancer: an updated systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(1):285-302.

Análise de custo do sequenciamento dos novos agentes para o tratamento de leucemia linfocítica crônica sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro

Cost analysis of sequencing new agents for the treatment of chronic lymphocytic leukemia from the perspective of the Brazilian supplementary health system

Leandro Brust¹, Celso Arrais^{2,3}, Fabiano Pombo⁴, Diego Kashiura⁵, Pedro Vitor Pereira Lima⁵, Ana Travassos⁶, Rafael Silva⁶, Straus Tanaka⁶

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p80-8

Palavras-chave:

leucemia linfocítica crônica de células B, custos e análise de custo, saúde suplementar

RESUMO

Objetivo: Estimar o custo do sequenciamento de tratamentos e por desfecho dos novos agentes disponíveis para o tratamento de pacientes com leucemia linfocítica crônica (LLC) em primeira linha (1L) e segunda linha (2L) em um horizonte temporal de 15 anos sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro. **Métodos:** Foi desenvolvido um modelo de sobrevida particionada com quatro transições de estados de saúde (sem progressão em 1L, sem progressão em 2L, pós-progressão e morte), considerando os seguintes regimes: venetoclax + obinutuzumabe (VenO), venetoclax + rituximabe (VenR), ibrutinibe (Ibru) e acalabrutinibe (Acala). Foram consideradas na análise as posologias em bula e as curvas de sobrevida livre de progressão (SLP) dos respectivos estudos pivotais em cada uma das linhas terapêuticas. O custo total de cada sequência considerou a soma dos custos dos regimes utilizados em 1L e 2L, baseado no preço fábrica de cada medicamento. **Resultados:** As sequências de tratamento iniciadas com VenO apresentaram menores custos, especialmente o regime VenO>VenR (R\$ 982.447), que apontou redução de aproximadamente R\$ 3 milhões em 15 anos, quando comparada às sequências de Ibru>VenR ou Acala>VenR. Na análise de custo por desfecho, a sequência VenO>VenR apresentou o menor custo por ano de SLP (R\$ 104.437), até 76% inferior em relação ao sequenciamento com maior custo por ano de SLP (Ibru>VenR). **Conclusões:** Os resultados desta análise demonstram o impacto significativo que a 1L de tratamento possui na jornada do paciente com LLC. Adicionalmente, o presente estudo aponta o menor custo de tratamento acumulado para o sequenciamento dos regimes VenO>VenR, sugerindo que os regimes de tratamento à base de venetoclax podem contribuir de maneira substancial em uma maior eficiência na alocação de recursos pelo gestor do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Recebido em: 25/02/2022. Aprovado para publicação em: 09/03/2022.

1. Farmacogenética, Dasa, Rio Grande do Sul, Brasil.
2. Disciplina de Hematologia e Hemoterapia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil.
4. Américas Centro de Oncologia Integrado, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
5. IQVIA Real World Insights Brazil, São Paulo, SP, Brasil.
6. AbbVie Brasil, São Paulo, SP, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: AbbVie Brasil.

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

Congressos onde o estudo foi apresentado: O estudo não foi apresentado previamente.

Conflitos de interesse: AbbVie patrocinou este estudo, contribuiu para o desenho e participação da coleta, análise e interpretação dos dados e no desenvolvimento, revisão e aprovação da versão final. Nenhum honorário ou pagamento foi realizado para autoria. O Dr. Leandro Brust trabalha na Farmacogenética – Dasa e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo ou qualquer outra atividade relacionada a AbbVie. O Dr. Celso Arrais-Rodrigues trabalha na Universidade Federal de São Paulo e no Hospital Nove de Julho e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo ou qualquer outra atividade relacionada a AbbVie. Fabiano Pombo trabalha na Oncoclínicas e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo ou qualquer outra atividade relacionada a AbbVie. Diego Kashiura e Pedro Vitor trabalham na IQVIA, que prestou serviços de consultoria para a AbbVie, e nenhum honorário ou pagamento foi realizado para sua autoria neste artigo. Straus Tanaka é empregado da AbbVie. Rafael Silva e Ana Travassos são empregados da AbbVie e possuem ações da AbbVie.

Autor correspondente: Straus Tanaka. Avenida Jornalista Roberto Marinho, 85, 7º andar, Brooklin Novo, São Paulo, SP, Brasil. CEP: 04576-010. Telefone: (11) 97256-9944. E-mail: straus.tanaka@abbvie.com

Keywords:

B-cell chronic lymphocytic leukemia, costs and cost analysis, supplemental health

ABSTRACT

Objective: To estimate the cost of treatment sequencing and per outcome of the new agents available for the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) in 1st line (1L) and 2nd line (2L) in a 15-years time horizon from the perspective of the Brazilian supplementary health system. **Methods:** A partitioned survival model including four health state transitions (no progression in 1L, no progression in 2L, post-progression and death) was developed, considering the following regimens: venetoclax + obinutuzumab (VenO), venetoclax + rituximab (VenR), ibrutinib (Ibru) and acalabrutinib (Acala). The package insert dosages and progression-free survival (PFS) curves of the respective pivotal studies in each of the therapeutic lines were considered in the analysis. The total cost of each sequence considered the sum of the costs of the regimens used in 1L and 2L, based on the factory price of each drug. **Results:** Lower costs were observed when treatment sequences were initiated with VenO, especially the VenO>VenR regimen (R\$ 982,447), which showed a reduction of approximately R\$ 3 million in 15 years when compared to the Ibru>VenR or Acala>VenR sequences. In the cost per outcome analysis, the sequence VenO>VenR had the lowest cost per year of PFS (R\$ 104,437), up to 76% lower than the sequencing with the highest cost per year of PFS (Ibru>VenR). **Conclusions:** Results show the significant impact that 1L treatment has on the CLL patient's journey. Additionally, the present study points to the lowest accumulated treatment cost for the sequencing of VenO>VenR regimens, suggesting that venetoclax-based treatment regimens can substantially contribute to greater efficiency in the allocation of resources by the manager of the Brazilian supplementary health system.

Introdução

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é uma patologia linfoproliferativa caracterizada pela expansão clonal de células B monoclonais no sangue, medula óssea e tecidos linfoides secundários (Kikushige, 2020; Burger, 2020). Mais frequente em idosos e considerada uma doença rara pelo número de casos, a LLC apresenta incidência mundial entre <1 e 5,5 casos por 100.000 habitantes, sendo maior entre os pacientes do sexo masculino e com 65 anos de idade ou mais (Redaelli *et al.*, 2004; Scarfò *et al.*, 2016; Rodrigues *et al.*, 2016; Miller *et al.*, 2016).

A maioria dos pacientes (cerca de 60%) não apresenta sintomas de LLC, sendo diagnosticados durante exames laboratoriais de rotina que revelam linfocitose pela presença de células anormais da doença (Rodrigues *et al.*, 2016; Hallek *et al.*, 2008; Shanshal *et al.*, 2012; Kipps *et al.*, 2017).

Dados do Atlas de Mortalidade do Instituto Nacional do Câncer (Inca) indicam que, no Brasil, as leucemias linfoides foram responsáveis por uma taxa de mortalidade de 1,03 morte por 100 mil habitantes em 2019, considerando a taxa padronizada mundial e a população de 2010 (Inca, 2021). A LLC ainda é uma doença incurável e de curso heterogêneo, principalmente devido às variações biológicas e moleculares que levam a diferentes respostas ao tratamento, com impacto na sobrevivência do paciente (Montserrat *et al.*, 2016).

Entre os principais fatores prognósticos desfavoráveis da LLC, de acordo com o Grupo Brasileiro de LLC, há uma ampla gama de alterações genéticas e moleculares que podem ser encontradas nos pacientes com LLC (Rodrigues *et al.*, 2016). Nelas, destacam-se, devido à sua importância clínica, as alterações do *TP53* e do cromossomo 17. O gene *TP53* é um supressor tumoral que desempenha papel de extrema importância na manutenção da integridade da célula e indução

de morte celular programada, sendo fator central na patogênese do câncer (Joerger & Fersht, 2008). A deleção do braço curto (p) do cromossomo 17 (del [17p]), que leva à perda funcional de *TP53*, é um dos principais marcadores genéticos da LLC. Essa deleção é apontada como um dos fatores de pior prognóstico mais relevantes para a LLC. Pacientes com tal deleção possuem menor tempo para progressão da doença, menor sobrevivência, maior frequência de recorrência ou recidiva e menor tempo de resposta (Döhner *et al.*, 2000; Zenz *et al.*, 2010; Pflug *et al.*, 2014). Além desses, a ausência de mutação da região variável da cadeia pesada de imunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain variable region* – IGHV) está associada a doença com pior prognóstico, apresentando sobrevivência livre de progressão (SLP) e sobrevivência global (SG) em longo prazo piores que aqueles pacientes com tal mutação (Rodrigues *et al.*, 2016; Rodríguez-Vicente *et al.*, 2013).

A gravidade da LLC impõe um significativo impacto econômico e na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) dos pacientes (Waweru *et al.*, 2020). A literatura aponta que a LLC possui maior impacto sobre os aspectos emocionais da qualidade de vida, principalmente no bem-estar emocional dos pacientes (Zhou *et al.*, 2013; Shanafelt *et al.*, 2007). Os principais fatores que parecem afetar a qualidade de vida de pacientes com LLC são resposta ao tratamento, ocorrência de eventos adversos (EAs), idade e comorbidades (Else *et al.*, 2012; Klepin *et al.*, 2013). A gravidade da doença e o tratamento são apontados como preditores da qualidade de vida (Frey *et al.*, 2016).

Apesar de ser considerada como doença rara, a LLC apresenta importante impacto econômico. Estima-se que, nos Estados Unidos, os custos com LLC aumentem 590% entre 2011 e 2025 (de 0,74 bilhão USD para 5,13 bilhões USD), sobrecarregando os orçamentos de saúde (Chen *et al.*, 2017). A progressão da LLC está diretamente relacionada ao aumento

dos gastos. A LLC recidivada/refratária foi associada a um custo médio total por paciente por mês de 4.983 USD, em comparação com 2.476 USD no período pré-recidiva/refratariedade, a partir de informações extraídas de uma base de dados no período entre 2000 e 2013 (Guerin *et al.*, 2015).

Assim, no contexto das novas alternativas terapêuticas alvo direcionadas, que contribuem significativamente para melhores resultados dos pacientes e com substancial redução dos efeitos adversos, o objetivo dessa análise foi estimar o custo do sequenciamento e por desfecho considerando os novos agentes disponíveis em 1L e 2L no manejo de pacientes com LLC em um horizonte de 15 anos, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Métodos

Um modelo de sobrevida particionada em quatro estados de saúde (Figura 1) foi desenvolvido para estimar: (1) o custo da sequência de tratamentos (primeira linha e segunda linha) considerando os novos regimes terapêuticos disponíveis [venetoclax + obinutuzumabe (VenO); ibrutinibe (lbru); acalabrutinibe (Acala); venetoclax + rituximabe (VenR)]; (2) o custo por ano de média de SLP. Foram comparadas cinco sequências de tratamento: VenO>VenR, VenO>lbru, VenO>Acala, lbru>VenR e Acala>VenR. A seleção das sequências levou em consideração as indicações de bula aprovadas no Brasil. O horizonte de tempo considerado para esta análise foi de 15 anos, a fim de capturar todo o custo e benefício clínico esperado de acordo com a jornada da doença. A transição dos estados de saúde (Figura 1) foi estimada a partir da curva de SG e SLP dos ensaios clínicos de fase 3 dos respectivos regimes terapêuticos incluídos na análise. Ao entrarem nos estados de “pós-progressão” e “morte”, considera-se que os pacientes saem do modelo e não há mais transição entre estados. As probabilidades de transição foram estimadas a partir da curva de SG e SLP dos ensaios clínicos de fase 3 dos respectivos regimes terapêuticos incluídos na análise.

A eficácia de VenO em primeira linha foi extraída da análise com 24 meses de acompanhamento do CLL14 (Al-Sawaf *et al.*, 2020). Para lbru, foram utilizados os dados de cinco anos do estudo RESONATE-2 (Burger *et al.*, 2020) e, para Acala, o

acompanhamento de 28,3 meses do estudo ELEVATE TN (Sharman *et al.*, 2020). Para os regimes de segunda linha, foram extraídos os dados dos estudos MURANO (VenR) (Seymour *et al.*, 2018; Kater *et al.*, 2019), RESONATE (lbru) (Byrd *et al.*, 2014; Munir *et al.*, 2019) e ASCEND (Acala) (Ghia *et al.*, 2020). Para todos os regimes, utilizaram-se os desfechos publicados para a população com intenção de tratar (ITT).

Uma vez que os dados de eficácia são limitados aos períodos de acompanhamento dos ensaios clínicos, as curvas de sobrevida foram extrapoladas para o horizonte de 15 anos utilizando as funções paramétricas Exponencial, Weibull, LogNormal e Loglogística. A seleção das funções utilizadas no caso-base foi realizada utilizando os critérios informativos de Akaike (AIC) e Bayesiano (BIC) e elas foram validadas por inspeção visual. A função exponencial apresentou melhor *fit* para todas as curvas utilizadas.

Utilizou-se a Tábua de Mortalidade publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) ajustada por gênero e idade (IBGE, 2019). Nas simulações em que a mortalidade fosse superior à SG extraída dos ensaios clínicos, assumiu-se que a morte ocorreu por causas gerais, não relacionadas à LLC.

As características basais dos pacientes do estudo de Al-Sawaf *et al.*, 2021 (idade e proporção de homens) e os dados de peso e altura do IBGE foram considerados na análise (Tabela 1) (IBGE, 2020).

Tabela 1. Características basais do paciente com LLC

Idade (anos)	72
Proporção de homens (%)	68%
Peso (kg)	68
Altura (cm)	163

A medida de efetividade adotada neste modelo foi anos de SLP acumulados com cada sequência de tratamentos. Esse desfecho foi calculado a partir do tempo passado no estado de saúde “primeira linha” e “segunda linha”.

Os custos dos tratamento com os regimes VenO, lbru, Acala e VenR foram estimados considerando: o custo da aquisição dos medicamentos Venclexta®, Gazyva®, Imbruvica®,

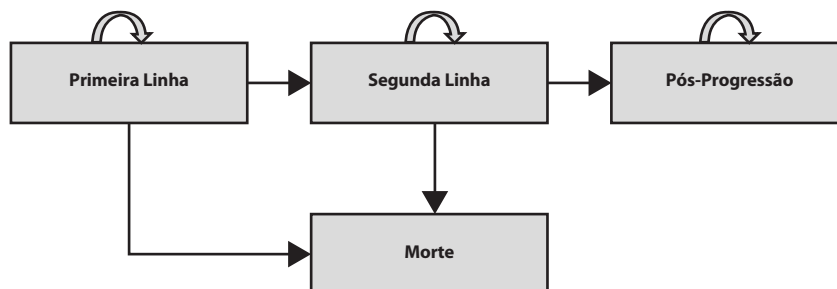


Figura 1. Esquema do modelo econômico.

Calquence® e Mabthera®, de acordo com os preços fábrica com 18% de incidência de Imposto sobre a Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) (PF 18%) e, para aqueles medicamentos cuja comercialização está desonerada do ICMS, foi utilizado o PF 0% (Tabela 2) publicado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em junho de 2021. Foram aplicadas as posologias em bula para cada um dos regimes, e a duração de cada regime de tratamento foi determinada até a progressão da doença e estimada a partir das curvas de SLP dos respectivos ensaios clínicos de cada regime.

Também foi considerada na análise uma taxa de desconto para os custos e resultados em saúde de 5% ao ano, conforme recomendado nas diretrizes metodológicas de avaliação econômica do Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2014).

O custo por desfecho de mês de SLP foi calculado como segue:

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

Análise de sensibilidade univariada

Todas as avaliações econômicas são realizadas em condições de incerteza, em decorrência dos valores das variáveis e parâmetros utilizados no modelo. Dessa forma, a análise de sensibilidade serve a dois propósitos: refletir a incerteza associada aos resultados do modelo e auxiliar a tomada de decisão considerando os valores do intervalo inferior e superior, a fim de melhor informar e embasar uma tomada de decisão. Assim sendo, foi realizada a análise de sensibilidade univariada (OWSA) com o objetivo de avaliar o impacto individual de cada parâmetro nos resultados da análise de sequenciamento.

Os parâmetros do modelo [horizonte temporal, taxa de desconto para custos e desfechos, características basais (idade, % homens, peso e altura), custos das medicações, variáveis (*scale* e *intercept*) utilizados na estimativa de curva de PFS e SGJ] foram variados dentro de um intervalo de $\pm 20\%$.

O desfecho adotado na OWSA foi a razão entre custos incrementais e anos de vida livres de progressão incrementais na comparação entre VenO>VenR e lbru>VenR.

Resultados

Custo do tratamento da 1L

O custo do tratamento em 1L foi menor para o regime VenO, havendo sobreposição de todos os três sequenciamentos que iniciaram com VenO (Figura 2).

Os custos acumulados de tratamento dos regimes de ibrutinibe e acalabrutinibe utilizados em monoterapia são similares ao longo do horizonte de 15 anos e apresentam os maiores custos acumulados (Figura 2).

Custo do tratamento da 2L

Em geral, o custo do tratamento em 2L foi menor para o regime VenR (sequências lbru>VenR; VenO>VenR; Acala>VenR), com um leve aumento do custo para o regime que foi iniciado com acalabrutinibe (Acala>VenR). As curvas VenO>VenR e lbru>VenR estão sobrepostas no gráfico (Figura 3).

O maior custo acumulado de tratamento no horizonte de 15 anos foi o do regime de monoterapia de acalabrutinibe (Figura 3).

Custo dos tratamentos de 1L e 2L

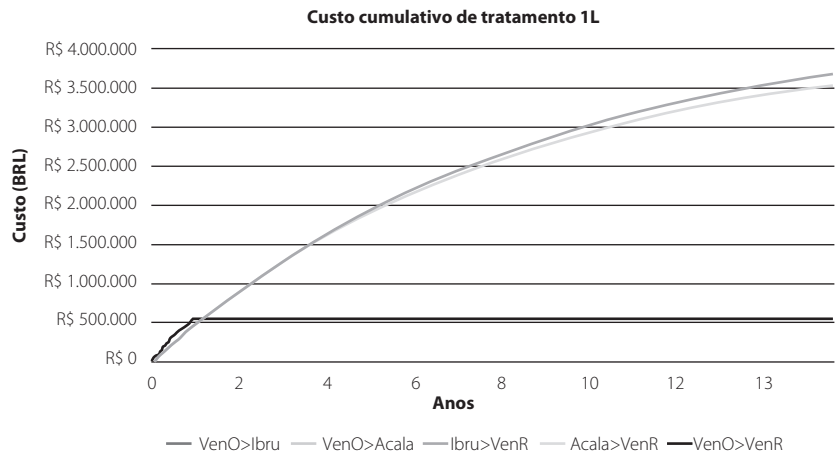
Em consonância com os resultados apresentados anteriormente, por linha terapêutica, a análise que considerou a 1L e a 2L de tratamentos de forma conjunta apontou os sequenciamentos iniciados com VenO como os de menor custo, na seguinte ordem: VenO>VenR, VenO>lbru, VenO>Acala. As demais sequências – Acala>VenR e lbru>VenR – se apresentaram como as sequências mais onerosas (Figura 4).

Anos de SLP 1L+2L

A Figura 5 apresenta o comportamento da curva de SLP considerando os tratamentos em 1L e 2L. O resultado demonstra similaridade das curvas de SLP das sequências de análise do estudo, com uma pequena diferença para a sequência VenO>VenR e lbru>VenR, com maiores taxas de SLP acumulada ao longo do horizonte de tempo da análise.

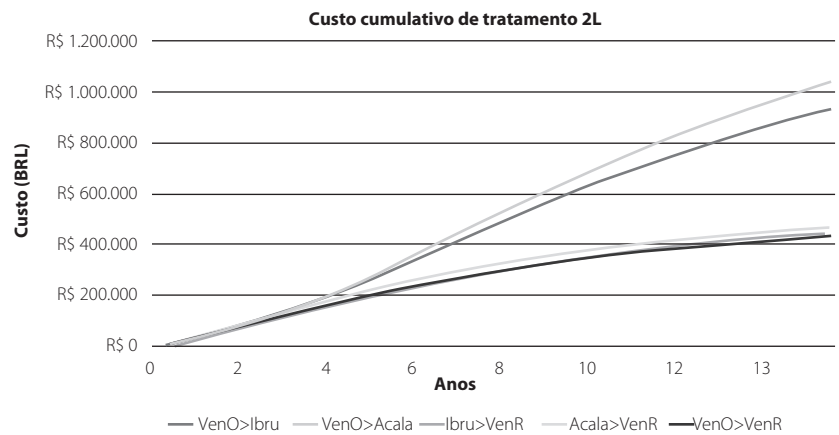
Tabela 2. Lista de preços de medicamentos (CMED, junho de 2021)

Molécula	Apresentação	PF 0%	PF 18%
Venetoclax	Cartelas contendo 10 mg x 14 comprimidos, 50 mg x 7 comprimidos, 100 mg x 7 comprimidos e 100 mg x 14 comprimidos (<i>kit de ramp-up</i>)	-	8.541,44
Venetoclax	Cartelas contendo 100 mg x 120 comprimidos	-	39.574,19
Obinutuzumabe	1.000 mg IV x 40 mL por frasco	-	22.796,23
Ibrutinibe	Cartelas contendo 140 mg x 90 comprimidos	-	42.985,68
Acalabrutinibe	Cartelas contendo 100 mg x 60 comprimidos	-	42.985,68
Rituximabe	10 mg/mL com 2 fracos de 10 mL	3.016,86	-
Rituximabe	10 mg/mL com 1 fraco de 50 mL	7.530,75	-



VenO>Ibru=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>ibrutinibe(2L); VenO>Acala=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>Acalabrutinibe(2L); Ibru>VenR=ibrutinibe(1L)>venetoclax+rituximabe(2L); Acala>VenR=acalabrutinibe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L); VenO>VenR=venetoclax+obinutuzumabe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L)

Figura 2. Custo acumulado de tratamento em 1L no horizonte de 15 anos.



VenO>Ibru=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>ibrutinibe(2L); VenO>Acala=venetoclax+obinutuzumabe(1L)>Acalabrutinibe(2L); Ibru>VenR=ibrutinibe(1L)>venetoclax+rituximabe(2L); Acala>VenR=acalabrutinibe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L); VenO>VenR=venetoclax+obinutuzumabe(1L)> venetoclax+rituximabe(2L)

Figura 3. Custo cumulativo de tratamento em 2L no horizonte de 15 anos.

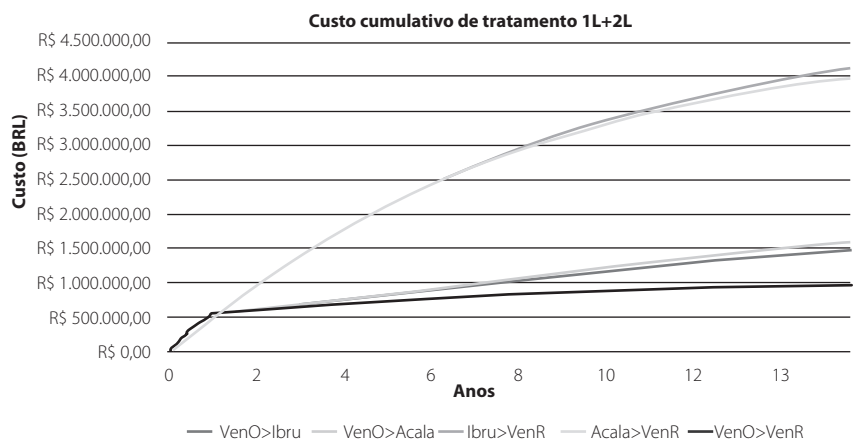


Figura 4. Custo de tratamento da sequência 1L+2L em horizonte de 15 anos.

Custo por desfecho

A partir dos resultados de custo dos tratamentos e anos de vida livre de progressão em 15 anos, considerando a 1L e a 2L de tratamento de LLC (Tabela 3), foi calculado o custo para alcançar o desfecho de SLP para cada uma das sequências de regimes terapêuticos.

Em concordância e reforçando os resultados de custo de tratamento, a sequência VenO>VenR se apresentou com o menor custo por ano de vida livre de progressão, sendo até

76% inferior em relação ao sequenciamento com maior custo por ano de SLP (Ibru>VenR) (Figura 6).

Análise de sensibilidade univariada

Os resultados da análise de sensibilidade mostram que os parâmetros de início de tratamento (idade), coeficientes de parametrização de venetoclax, duração do acompanhamento (horizonte temporal) e custo de ibrutinibe apresentam maior impacto no resultado da análise (Figura 7).

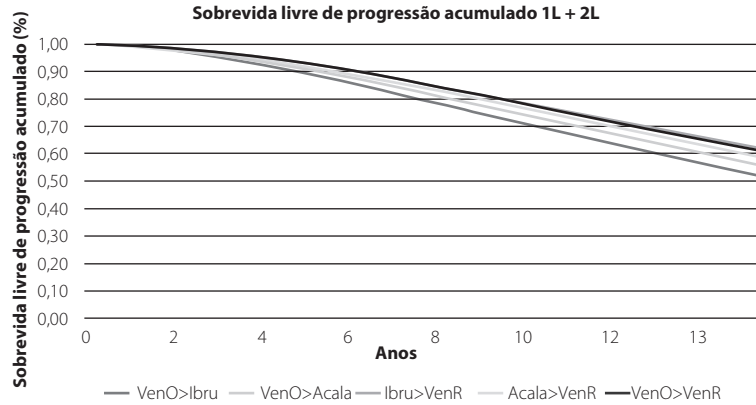


Figura 5. Sobrevida livre de progressão acumulado 1L+2L no horizonte de 15 anos.

Tabela 3. Anos de vida livre de progressão e custo de tratamento no horizonte de 15 anos

	Anos de vida livre de progressão			Custo (R\$)		
	1ª linha	2ª linha	Total	1ª linha	2ª linha	Total
VenO>VenR	7,2	2,3	9,5	553.106,46	429.341,08	982.447,54
VenO>Ibru	7,2	1,8	8,9	553.106,00	933.559,67	1.486.665,68
VenO>Acala	7,2	2,0	9,2	553.106,00	1.043.455,85	1.596.561,85
Ibru>VenR	7,1	2,3	9,4	3.690.623,42	434.798,83	4.125.422,25
Acala>VenR	6,8	2,5	9,3	3.541.824,41	462.866,68	4.004.691,10

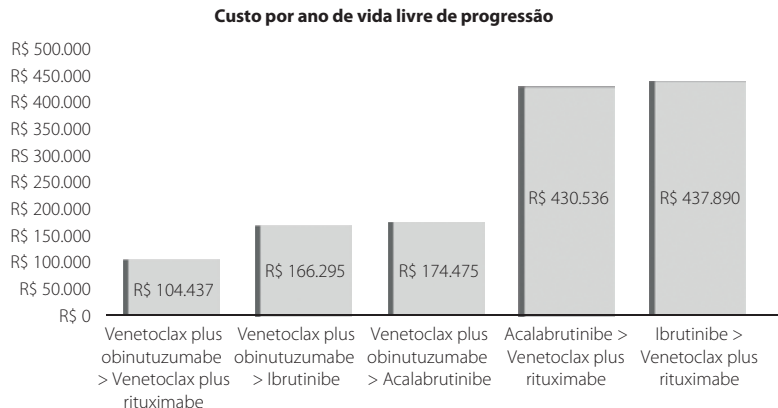


Figura 6. Custo por ano de vida livre de progressão em horizonte de 15 anos.

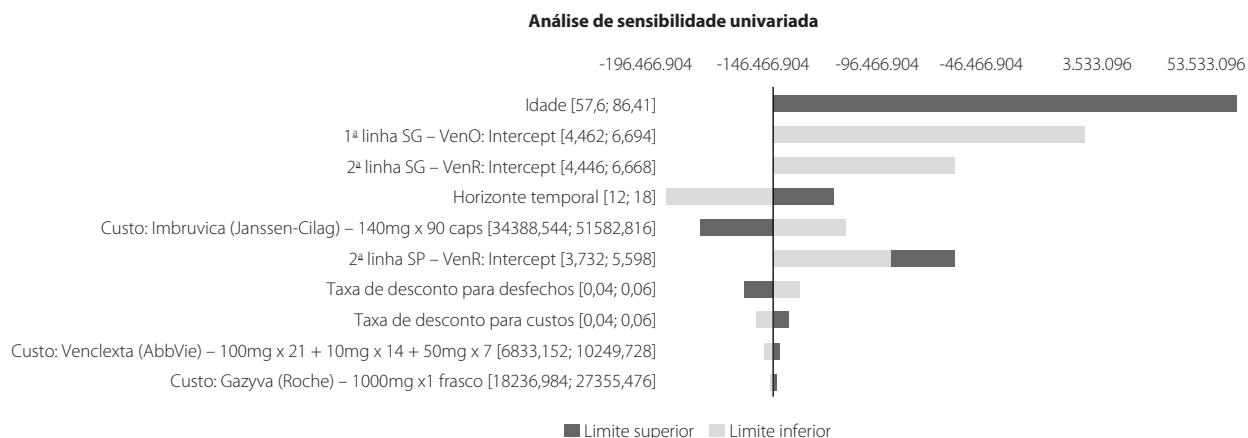


Figura 7. Análise de sensibilidade univariada – Diagrama de tornado.

Discussão

O cenário do tratamento de LLC mudou drasticamente nos últimos anos em decorrência dos resultados clínicos robustos dos novos agentes terapêuticos. Da mesma forma, as recomendações das principais diretrizes clínicas nacionais e internacionais vêm passando por atualizações.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), atualizado em 2020, reforça a importância dos novos tratamentos em LLC com a recomendação preferencial dos regimes de venetoclax + obinutuzumabe, ibrutinibe e acalabrutinibe + obinutuzumabe em 1L, e também a recomendação de venetoclax + rituximabe, ibrutinibe e acalabrutinibe em 2L, levando em consideração critérios de risco como a idade, a presença de deleção (17p) ou mutação do TP53, além da existência de comorbidades (NCCN, 2020).

Como também observado nos resultados de anos de vida livres de progressão deste modelo, os regimes utilizados especificamente na 1L apresentaram desfechos similares entre si, que corroboram os principais dados de eficácia encontrados nos respectivos estudos clínicos randomizados. O tratamento contínuo de ibrutinibe, por exemplo, pertencente à classe dos inibidores da tirosina quinase de Bruton (também conhecidos como iBTKs), por meio do estudo RESONATE 2, apresentou, no último acompanhamento de 6,5 anos, uma taxa de SLP estimada em 61% para os pacientes em 1L tratados em monoterapia com ibrutinibe (Ghia *et al.*, 2021). O sequenciamento iniciado por ibrutinibe (Ibru>VenR) analisado neste modelo apresentou como resultado para a 1L uma estimativa de 7,1 anos de vida livre de progressão, dado esse que se aproxima significativamente do dado das projeções esperadas do estudo RESONATE 2 e que também suporta na validação dos resultados encontrados no modelo.

Para acalabrutinibe, outro iBTK de uso contínuo considerado nas sequências avaliadas, o resultado em 1L encontrado no sequenciamento Acala>VenR foi de 6,8 anos, dado esse ligeiramente inferior quando comparado ao resultado

do modelo para ibrutinibe. É importante salientar que tal diferença não denota uma relação de superioridade ou inferioridade entre os regimes, uma vez que a análise não teve por objetivo avaliar isoladamente as linhas de tratamento e fatores como as diferenças nas características dos respectivos estudos clínicos podem impactar significativamente os desfechos encontrados.

O acompanhamento mais recente da investigação clínica de acalabrutinibe pode ser observado no estudo ELEVATE TN, que possui uma taxa de SLP estimada de 78% para os pacientes tratados em monoterapia com acalabrutinibe no seguimento de quatro anos (Sharman *et al.*, 2021). Apesar da taxa superior ao resultado de ibrutinibe, além das questões expostas acima que impedem uma comparação direta dos desfechos desses tratamentos em 1L, é importante entender que a diferença no tempo de seguimento dos estudos é um fator determinante na maturidade e observação desses dados.

Por último, a combinação do potente inibidor de BCL-2 venetoclax com o anti-CD20 obinutuzumabe (VenO) atingiu um resultado aproximado de 7,2 anos de vida livre de progressão no modelo para a 1L nos três sequenciamentos (VenO>Ibruti, VenO>Acala e VenO>VenR) que iniciariam com o único regime fixo de tratamento avaliado no modelo para pacientes de LLC ainda não tratados. O estudo CLL14, que investigou o regime VenO nessa população, apresentou taxa de SLP estimada em 74% no seguimento de quatro anos (Al-Sawaf *et al.*, 2021), dado esse também muito próximo aos resultados dos iBTKs supracitados.

Diferentemente de ibrutinibe e do acalabrutinibe, que são utilizados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, o regime VenO é um tratamento finito com duração de 12 meses que trouxe um resultado de eficácia significativo e alcançado com os pacientes livres de tratamento por três anos (Al-Sawaf *et al.*, 2021). A interrupção do tratamento não significou perda da resposta no controle da doença e evidenciou a sustentação do resultado da SLP (Al-Sawaf *et al.*, 2021),

porém a continuidade no acompanhamento desses pacientes e a maturidade dos dados são aspectos importantes para a constatação do benefício no longo prazo.

Além da avaliação crítica dos dados científicos e análises econômicas de modelos como este, fatores externos, como a regulação colocada pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio do rol de procedimentos e eventos de saúde, são fatores importantes na tomada de decisão. Nesta atualização, houve a ampliação da cobertura obrigatória de duas terapias avaliadas para LLC: venetoclax e ibrutinibe. Assim, torna-se cada vez mais pertinente uma análise que busque entender os aspectos clínicos, mas também as consequências econômicas, considerando a jornada de tratamento desse paciente, a fim de contribuir na tomada de decisão do gestor para uma alocação de recursos de forma eficiente no sistema de saúde suplementar brasileiro.

Os resultados da análise do custo de tratamento por linha apresentaram os regimes VenO e VenR como as escolhas com menores custos de tratamento, respectivamente para 1L e 2L. Esses resultados estão associados a maior previsibilidade da duração dos regimes VenO e VenR, uma vez que ambos são tratamentos finitos, enquanto os demais regimes terapêuticos da análise possuem maior tempo de exposição ao medicamento, por serem utilizados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

Na análise do sequenciamento de 1L+2L, as sequências que iniciam com o regime VenO se apresentaram com o menor custo de tratamento ao fim do horizonte da análise. Esses resultados confirmam a relevância e a importância da escolha do tratamento de 1L, uma vez que o paciente com LLC geralmente se apresenta já ao diagnóstico com idade avançada, mas também associado as altas taxas de SLP em 1L (confirmadas com os dados dos estudos pivotais CLL14, RESONATE-2 e ELEVATE TN). Assim, o paciente tratado com os regimes de venetoclax permanece por um longo período sem progredir, mesmo após o término do tratamento de 1L, que é de 12 meses. Consequentemente, a alta probabilidade de um período livre de tratamento é outro fator que definitivamente pode contribuir para a manutenção de uma boa qualidade de vida do paciente, o que também se relaciona de forma direta com menores gastos com a saúde. Por outro lado, as demais opções terapêuticas disponíveis no tratamento da LLC, tão eficazes quanto, envolvem maior tempo em tratamento, uma vez que a sua descontinuação é prevista apenas na progressão da doença.

Adicionalmente, na análise em que se incluiu o dado de SLP para o cálculo do custo para o desfecho alcançado, a sequência VenO>VenR se apresentou com o menor custo por ano de SLP, de R\$ 103.903, até 76% inferior às alternativas de maior custo para alcançar o desfecho de SLP. Os resultados da análise do custo para alcançar o desfecho estão em concordância com os resultados previamente discutidos na

análise de custo de tratamento. Os achados desta análise podem auxiliar na decisão de escolha do regime e sua sequência terapêutica em um contexto de necessidade de melhor alocação dos finitos recursos, possibilitando aos gestores de saúde alcançar uma maximização dos benefícios clínicos para os pacientes de LLC.

Limitações

Em virtude da escassez de dados de sequenciamento dos novos agentes e das diferentes características das populações investigadas em cada um dos estudos clínicos, os resultados de anos de vida livres de progressão ganhos e custos de tratamento resultantes do modelo podem estar associados a alguma incerteza.

Em adição, a duração de tratamento é em geral inferior que a SLP, e dados de mundo real para LLC que levassem em consideração as práticas clínicas brasileiras e desfechos clínicos não estavam disponíveis no momento da análise. O modelo limitou-se à 1L e à 2L de tratamento do paciente com LLC, em concordância com as evidências científicas mais recentes, que posicionam os novos agentes cada vez mais precocemente na jornada da doença.

Conclusão

Os resultados desta análise demonstram que a sequência VenO>VenR apresenta o menor custo de tratamento e o menor custo por SLP. Adicionalmente, foi observado o impacto da escolha do tratamento de 1L do paciente com LLC, que pode influenciar significativamente os desfechos clínicos e econômicos das sequências avaliadas na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Fundamenta-se neste estudo uma base técnico-científica que pode apoiar os gestores da saúde nos processos de tomada de decisão para escolhas mais assertivas, independentemente da questão legal quanto à obrigação de cobertura do tratamento sem ônus para a saúde dos pacientes.

Referências bibliográficas

- Al-Sawaf O, Zhang C, Robrecht S, Tandon M, Panchal A, Fink A, et al. Venetoclax-Obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukemia: 4year follow-up analysis of the randomized CLL14-study. EHA library. 2021. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/324554/othman.al-sawaf.venetoclax-obinutuzumab.for.previously.untreated.chronic.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Ds146>
- Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S, et al. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1188-200.
- Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, et al. Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020 ;34(3):787-98.

- Burger JA. Treatment of chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med*. 2020;4(1):31-8.
- Byrd JC, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Kay NE, Reddy NM, et al. Ibrutinib versus Ofatumumab in Previously Treated Chronic Lymphoid Leukemia. *N Engl J Med*. 2014;371(3):213-23.
- Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166-74.
- Döhner H, Stilgenbauer S, Benner A, Leupolt E, Kröber A, Bullinger L, et al. Genomic Aberrations and Survival in Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2000;343(26):1910-6.
- Else M, Cocks K, Crofts S, Wade R, Richards SM, Catovsky D, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: 5-year results from the multicenter randomized LRF CLL4 trial. *Leuk Lymphoma*. 2012;53(7):1289-98.
- Frey S, Blankart CR, Stargardt T. Economic Burden and Quality-of-Life Effects of Chronic Lymphocytic Leukemia: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. 2016;34(5):479-98.
- Ghia P, Owen C, Robak T, Tedeschi A, Bairey O, Burger J, et al. Ibrutinib treatment in the first-line setting for patients with chronic lymphocytic leukemia: up to 7 years of follow-up in the resonate-2 study. EHA library. 2021. Available from: <https://library.ehaweb.org/eha/2021/eha2021-virtual-congress/325396/paolo.ghia.ibrutinib.treatment.in.the.first-line.setting.for.patients.with.html?f=listing%3D3%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Amedia%3D3%2Asearch%3Dlbrutinib>
- Ghia P, Pluta A, Wach M, Lysak D, Kozak T, Simkovic M, et al. ASCEND: Phase III, Randomized Trial of Acalabrutinib Versus Idelalisib Plus Rituximab or Bendamustine Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Clin Oncol*. 2020;38(25):2849-61.
- Guerin A, Ray S, Gauthier G, Hsu LI, Zhdanova M, Héroux J, et al. Economic burden of relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2015;33(15 Suppl):e18065.
- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*. 2008;111(12):5446-56.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. SIDRA – Sistema IBGE de Recuperação Automática. Available from: <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/2645>. Accessed on: Dec 3, 2020.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábua de vida brasileira [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: https://www.gov.br/previdencia/pt-br/assuntos/previdencia-no-servico-publico/atuarial/arquivos/2020/tabuas_de_mortalidade_ibge_2019_extrapoladas-mps.xls
- Inca – Instituto Nacional do Câncer. Atlas On-line de Mortalidade [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo03/consultar.xhtml#panelResultado>
- Joerger AC, Fersht AR. Structural biology of the tumor suppressor p53. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:557-82.
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):269-77.
- Kikushige Y. Pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia and human B1 cell development. *Int J Hematol*. 2020;111(5):634-41.
- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim*. 2017;3:16096.
- Klepin HD, Rizzieri D, Palumbo A, Magarotto V, Eichhorst B. Individualizing treatment decisions for older adults with hematologic malignancies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013:208-19.
- Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(4):271-89.
- Ministério da Saúde (Brasil). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. [cited 2021 Apr 20]. 2021. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmcd>
- Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- Montserrat E, Dreger P. Treatment of Chronic Lymphocytic Leukemia With del(17p)/TP53 Mutation: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or BCR-Signaling Inhibitors? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016;16:S74-81.
- Munir T, Brown JR, O'Brien S, Barrientos JC, Barr PM, Reddy NM, et al. Final analysis from RESONATE: up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353-63.
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Leukemia, Version 1.2021 – September 28, 2020. p. 91.
- Pflug N, Bahlo J, Shanafelt TD, Eichhorst BF, Bergmann MA, Elter T, et al. Development of a comprehensive prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2014;124(1):49-62.
- Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. The clinical and epidemiological burden of chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2004;13(3):279-87.
- Rodrigues CA, Gonçalves MV, Ikoma MRV, Lorand-Metze I, Pereira AD, Farias DLC de, et al. Diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: recommendations from the Brazilian Group of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2016;38(4):346-57.
- Rodríguez-Vicente AE, Díaz MG, Hernández-Rivas JM. Chronic lymphocytic leukemia: A clinical and molecular heterogeneous disease. *Cancer Genet*. 2013;206(3):49-62.
- Scarfò L, Ferreri AJM, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;104:169-82.
- Seymour JF, Kipps TJ, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, Assouline S, et al. Venetoclax-Rituximab in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1107-20.
- Shanafelt TD, Bowen D, Venkat C, Slager SL, Zent CS, Kay NE, et al. Quality of life in chronic lymphocytic leukemia: an international survey of 1482 patients. *Br J Haematol*. 2007;139(2):255-64.
- Shanshal M, Haddad RY. Chronic Lymphocytic Leukemia. *Dis Mon*. 2012;58(4):153-67.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Flinn IW, et al. Acalabrutinib with or without obinutuzumab versus chlorambucil and obinutuzumab for treatment-naïve chronic lymphocytic leukaemia (ELEVATE TN): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10232):1278-91.
- Sharman JP, Egyed M, Jurczak W, Skarbnik A, Pagel JM, Kamdar MK, et al. Acalabrutinib ± obinutuzumab versus obinutuzumab + chlorambucil in treatment-naïve chronic lymphocytic leukemia: Elevate-TN four-year follow up. *J Clin Oncol*. 2021;(15 Suppl):7509.
- Waweru C, Kaur S, Sharma S, Mishra N. Health-related quality of life and economic burden of chronic lymphocytic leukemia in the era of novel targeted agents. *Curr Med Res Opin*. 2020;36(9):1481-95.
- Zenz T, Eichhorst B, Busch R, Denzel T, Häbe S, Winkler D, et al. TP53 mutation and survival in chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28(29):4473-9.
- Zhou L, Wang J, Huang X, Hu J, Shen Z. Preliminary comparison of efficacy and safety of dasatinib and imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2013;34(2):93-7.

Disposição a pagar e Método de Valoração Contingente na avaliação econômica de serviços farmacêuticos

Willingness to pay and Contingent Valuation Method in the economic evaluation of pharmacy services

César Ramos Rocha-Filho^{1,2}, Beatriz Vieira e Castro², Matheus Felipe de Oliveira Marques², Nathalie de Lourdes Souza Dewulf^{1,2}

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p89-95

Palavras-chave:

assistência farmacêutica, custos e análise de custo, disposição a pagar, farmacoeconomia

Keywords:

costs and cost analysis, economics pharmaceutical, pharmaceutical services, willingness to pay

RESUMO

Objetivo: Sintetizar os principais pontos abordados em investigações de Disposição a Pagar (DAP) por serviços farmacêuticos, com foco no Método de Valoração Contingente (MVC). **Métodos:** Foi realizada uma revisão não sistemática com recuperação e análise de manuscritos publicados até novembro de 2020. A busca por estudos ocorreu nas bases MEDLINE, LILACS e SciELO. **Resultados:** Foram discutidos os fundamentos teóricos e processos metodológicos da análise, apresentando o MVC como principal perspectiva de abordagem. Enquanto delimitação do questionário, é sugerida uma estrutura que apresente, sequencialmente, os elementos: “conhecimento do participante sobre a intervenção”, “apresentação da intervenção”, “cenário hipotético”, “pergunta DAP”, “estado de saúde percebido” e “informações socioeconômicas”. No mais, é enfatizada a importância da execução de etapas de validação, tanto do instrumento quanto da avaliação. **Conclusão:** Avaliar a preferência declarada da população por serviços farmacêuticos é uma estratégia ainda limitada. Se realizado adequadamente, esse tipo de investigação pode auxiliar gestores e tomadores de decisão no processo de implementação de novas tecnologias de cuidado.

ABSTRACT

Objective: To synthesize key points addressed in investigations of Willingness to Pay (WTP) for pharmaceutical care services, focusing on the *Contingent Valuation Method* (CVM). **Methods:** We performed a non-systematic review with recovery and analysis of manuscript published until November 2020. Three databases were majorly searched, including MEDLINE, LILACS and SciELO. **Results:** The theoretical foundations and methodological process were discussed, presenting the CVM as the main perspective. For questionnaire design, is suggested a structure that sequentially presents the elements: “participant knowledge on intervention”, “intervention presentation”, “hypothetical scenario”, “WTP question”, “perceived health status”, and “socioeconomic information”. In addition, we emphasize the importance of executing validation steps for the instrument of measurement as well as the evaluation process. **Conclusion:** Assessing the population’s declared preference for pharmaceutical services is still a limited strategy. If carried out properly, this type of investigation can help managers and decision makers in the process of implementing technologies of care.

Recebido em: 26/11/2021. Aprovado para publicação em: 23/03/2022.

1. Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

2. Laboratório de Pesquisa em Ensino e Serviços de Saúde, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Financiamento: Este estudo teve apoio financeiro, na modalidade bolsa de pós-graduação, da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Goiás (Fapeg).

Autor correspondente: César Ramos Rocha-Filho. Rua 240, 406, Setor Leste Universitário, Goiânia, GO, Brasil. CEP: 74605-170. Telefone: +55 (62) 3209-6134. E-mail: rochafilhocr@gmail.com

Introdução

A Disposição a Pagar (DAP) é uma medida de desfecho de estudos de avaliação econômica que busca mensurar, em termos monetários, a consequência produzida pela implementação de determinada intervenção na sociedade. Comumente, é utilizada para embasar análises econômicas completas (custo-benefício, custo-efetividade etc.) de bens ou serviços dos mais diferentes mercados (Drummond *et al.*, 2015; Silva *et al.*, 2016). Os resultados desse tipo de estudo podem ser utilizados no planejamento de políticas públicas e de projetos de organizações privadas, auxiliando os tomadores de decisão na alocação sustentável de recursos (Baker *et al.*, 2014).

Desenvolvida a partir de investigações que buscavam estimar valores para ativos ambientais, desde a década de 1970 a DAP vem sendo aplicada à área da economia em saúde (Cookson, 2003; Drummond *et al.*, 2015). Apesar da consolidação da metodologia no setor, ainda hoje a literatura orientada ao tema não apresenta recomendações específicas para o desenho dos estudos (Baker *et al.*, 2014). Habitualmente, economistas e pesquisadores em saúde se baseiam em investigações previamente conduzidas na área, bem como em diretrizes de agências do meio ambiente. No entanto, alguns profissionais alertam sobre a baixa consistência metodológica gerada por tal estratégia, podendo resultar em estimativas significativamente imprecisas no processo de valoração (Cookson, 2003; Hanley & Ryan, 2003; Smith, 2003).

Essa problemática é apontada por Painter *et al.* (2018) em avaliações da DAP por serviços farmacêuticos. Em uma revisão da literatura, os autores observaram um número limitado de estudos publicados na área. Embora a qualidade das pesquisas tenha evoluído ao longo do tempo, elas ainda apresentam uma multiplicidade de processos adotados, principalmente no que diz respeito ao método de mensuração e estruturação das ferramentas de avaliação (Painter *et al.*, 2018).

Ainda que não haja uma abordagem-padrão, aplicações direcionadas a uma temática tendem a demonstrar elementos bem definidos que podem prover parâmetros mínimos de estado da arte para a realização das investigações (Baker *et al.*, 2014; Painter *et al.*, 2018). Assim, o objetivo deste artigo é apresentar uma síntese dos aspectos teóricos e metodológicos utilizados em avaliações da DAP por serviços farmacêuticos.

Métodos

Foi realizada uma revisão não sistemática com recuperação e análise de manuscritos que discutem a DAP por serviços farmacêuticos, publicados até novembro de 2020. A busca por estudos ocorreu em três grandes bases de dados, sendo a *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE), a *Latin American and Caribbean Health Sciences*

Literature (LILACS) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). A estratégia de busca foi delineada combinando diferentes termos para “disposição a pagar”, “serviços farmacêuticos” e “farmacoeconomia”, nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, por meio dos operadores booleanos “OR” e “AND” (Souza *et al.*, 2010). Os achados foram divididos em quatro tópicos: “Fundamentos e métodos da DAP no mercado em saúde”; “Delineamento e estrutura dos questionários da DAP por serviços farmacêuticos”; “Análise de dados”; e “Validade de estudos da DAP”.

Resultados e discussão

Fundamentos e métodos da DAP no mercado em saúde

No contexto teórico, o processo de valoração por meio da DAP se estabelece no pensamento econômico neoclássico e nas medidas de bem-estar (Baker *et al.*, 2014; Vieira & Barbosa, 2012). Partindo da racionalidade do consumidor, considera-se que, em meio a diversas opções de intervenções disponíveis em um determinado mercado, o indivíduo é capaz de compará-las e ordená-las conforme suas preferências e restrições de renda. Diante da possibilidade de mudança na qualidade ou ajuste na quantidade consumida dos recursos, as escolhas são traduzidas em medidas de benefício (bem-estar) (Vieira & Barbosa, 2012). Essas, no cenário de valoração da vida humana, podem ser interpretadas como a disposição do cidadão a pagar pela melhoria ou manutenção do estado de saúde percebido (Baker *et al.*, 2014; Cookson, 2003).

O método de mensuração pode ser realizado pela perspectiva das preferências revelada ou declarada. Brevemente, a primeira valora o benefício de forma indireta, a partir de estudos de risco salarial, capital humano ou revisão de decisões judiciais, representando o comportamento real do mercado (Drummond *et al.*, 2015). Já a segunda, em uma abordagem direta, baseia-se nos juízos dos indivíduos expressos a partir de Modelos de Escolha Discreta (MED) (*Discrete Choice Experiment*), anteriormente conhecida como análise conjunta, ou do Método de Valoração Contingente (MVC) (*Contingent Valuation*) (Bayoumi, 2004; de Bekker-Grob *et al.*, 2012; Drummond *et al.*, 2015).

Economistas discutem a adoção de avaliações do mercado real como a abordagem mais adequada. No entanto, para muitos programas públicos, como os do mercado em saúde, informações sobre a preferência revelada são limitadas (Baker *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2015). Isso porque os bens ou serviços desse cenário não apresentam sinais mercantis, ou seja, apesar de possuírem um custo, não dispõem de um preço ou exibem um que não depende da relação convencional de oferta e procura (Drummond *et al.*, 2015). Assim, a preferência declarada é o método mais utilizado em estudos da DAP na área da saúde (Baker *et al.*, 2014).

Ambos os processos de avaliação dessa perspectiva se estabelecem nas pesquisas de levantamento com aplicação de

questionários específicos (Baker *et al.*, 2014). No que se refere ao MED, descreve-se o benefício a partir de um conjunto de características que constituem o produto avaliado, obtendo efeitos decompostos de seus atributos sobre o valor. Aos entrevistados, é solicitado que se escolha entre duas ou mais alternativas, revelando uma função de utilidade inserida em análises econométricas (de Bekker-Grob *et al.*, 2012). No âmbito da decisão em saúde, essa abordagem é particularmente útil em avaliações de intervenções que resultam em consequências positivas diretamente associadas a efeitos negativos como, por exemplo, tratamentos oncológicos (Bridges *et al.*, 2011).

O MVC, por sua vez, utiliza inquéritos que apresentam cenários hipotéticos aos respondentes. O pesquisador convida um grupo seletivo de sujeitos a operar em um mercado em que a intervenção avaliada é ofertada. São descritos, de forma detalhada, os benefícios e limitações do bem ou serviço, apresentando um contexto em que sua utilização é considerada (Bayoumi, 2004; Klose, 1999). Ademais, o questionário coleta ainda dados do perfil dos entrevistados, a fim de levantar informações que possam ser traduzidas em variáveis explicativas de opinião (Bayoumi, 2004). Frequentemente, esse método é apontado como principal abordagem da DAP em análises econômicas da vida humana (Drummond *et al.*, 2015; Smith, 2003).

Apesar de amplamente aplicado, vieses e erros na validade e confiabilidade dos resultados são impasses constantemente enfrentados por estudiosos do MVC (Bayoumi, 2004; Smith, 2003). Bayoumi (2004) sugere que esses problemas podem ser reduzidos por meio de uma seleção cuidadosa da amostra, bem como pelo desenho sistemático dos questionários. Assim, o autor afirma que estudos de valoração contingente devem considerar a influência de limitações e que pesquisadores devem buscar aplicar medidas que visem restringi-las (Bayoumi, 2004).

Em 1993, a *National Oceanic and Atmospheric Administration* (NOAA), agência governamental norte-americana responsável por assuntos relacionados ao meio ambiente, desenvolveu diretrizes com recomendações para pesquisas da DAP no campo ambiental (Hanley & Ryan, 2003). O documento apresenta, de modo geral, sugestões metodológicas para evitar os potenciais vieses que podem ocorrer ao estimar o valor pela perspectiva da preferência declarada (Arrow *et al.*, 1993). Diante da melhora significativa na qualidade das investigações a partir dessa publicação, gradativamente as orientações passaram a ser adotadas em estudos econômicos de outras áreas (Hanley & Ryan, 2003; Vieira & Barbosa, 2012), inclusive nas avaliações de serviços e intervenções farmacêuticas (Painter *et al.*, 2018).

Delineamento e estrutura dos questionários da DAP por serviços farmacêuticos

Por ser um mercado em contínuo desenvolvimento e não apresentar itens tipicamente comercializáveis, por vezes, o

MVC tem sido sugerido como ferramenta para estimar o valor econômico atribuído pela população aos serviços prestados por farmacêuticos (Painter *et al.*, 2018). Desde 1973, pesquisadores se baseiam em avaliações da DAP para prover à população acesso a intervenções comprovadamente benéficas, alocar recursos financeiros de forma sustentável, bem como promover a profissão do farmacêutico, ampliando o papel dentro dos sistemas de saúde (Blumenschein & Johannesson, 1999; Painter *et al.*, 2018).

Como apresentado, o questionário é a ferramenta de aplicação do MVC e sua qualidade é crucial para garantir a precisão de avaliações da DAP e Análises de Custo-Benefício (ACB) (Bayoumi, 2004; Drummond *et al.*, 2015). Segundo Mota (2003), comumente, instrumentos que visam medir os benefícios de serviços farmacêuticos adotam quatro partes. Primeiramente, apresenta-se a intervenção a ser valorada ou se investiga o conhecimento do participante sobre ela. Então, descreve-se o cenário hipotético, seguido da indagação a respeito da DAP do indivíduo pelo bem avaliado. Por fim, são levantadas informações socioeconômicas e o estado de saúde percebido dos entrevistados (Mota, 2003). Cada seção está descrita a seguir de forma detalhada.

Apresentação do serviço farmacêutico ou percepção do participante

Um dos vieses que pode acontecer no processo de valoração pelo MVC está relacionado à caracterização incorreta da intervenção (Ryan *et al.*, 2003). Ao se buscar a DAP por um bem ou serviço, é preciso garantir que o possível consumidor tenha conhecimento sobre o produto que está “comprando”, bem como sobre suas consequências. Assim, antes da pergunta de valoração, é primordial que se descreva detalhadamente a intervenção avaliada, assegurando o entendimento do entrevistado (Johnston *et al.*, 2017; Ryan *et al.*, 2003). A clareza pode ser testificada por meio de uma série de questões logo após a etapa de explicação (Godói *et al.*, 2017; Johnston *et al.*, 2017).

Para alguns pesquisadores e farmacoeconomistas, a apresentação da intervenção deve vir inserida no cenário hipotético, como recurso de compreensão da situação. Em contrapartida, a primeira seção do questionário é projetada para capturar a percepção dos participantes sobre as competências do farmacêutico no serviço avaliado. Isso porque estudos demonstraram uma correlação positiva entre o aumento da DAP e o conhecimento do entrevistado sobre a intervenção valorada (Barner & Branvold, 2005; Hanna *et al.*, 2010; Shafie & Hassali, 2010). Comumente, apresenta-se uma série de declarações baseadas no conceito do serviço e o participante, para cada uma, demonstra seu nível de concordância por meio de uma escala do tipo Likert variando de 1 (discordo fortemente) a 5 (concordo fortemente) (Hanna *et al.*, 2010).

Descrição do cenário hipotético

Como afirmado anteriormente, o MVC é caracterizado pela construção e apresentação de um cenário hipotético (Bayoumi, 2004; Klose, 1999; Vieira & Barbosa, 2012). De acordo com Smith (2003), um mercado contingente deve compreender a descrição detalhada do serviço avaliado, o veículo de pagamento, bem como o intervalo de tempo de utilização. Para essa seção, o uso de recursos visuais como fotografias e gráficos pode auxiliar no entendimento do entrevistado sobre o funcionamento do produto ofertado (Godói *et al.*, 2017; Smith, 2003).

Comumente, adotam-se duas abordagens para a descrição do cenário. Na primeira, observa-se um contexto em que o participante está comprovadamente doente e a ele é perguntado o preço que estaria disposto a pagar pela melhora significativa do seu quadro clínico, a partir da utilização do bem ou serviço avaliado. Já na segunda, o indivíduo é convidado a se imaginar em uma situação na qual seu estado de saúde está comprometido e a adoção da intervenção ofertada promove mudanças positivas (Drummond *et al.*, 2015; Smith, 2003).

A escolha da abordagem depende da especificidade do bem avaliado e da proposta da investigação. Contudo, tendo como perspectiva o mercado em saúde, o último cenário se enquadra melhor nos estudos de valoração de serviços farmacêuticos, por compreender o aspecto da incerteza de ficar doente. Assim, considera-se a preferência de toda a população diante da necessidade de utilização de um determinado serviço (Drummond *et al.*, 2015; Smith, 2003).

No que se refere ao veículo de pagamento, apresenta-se a forma como será cobrado o valor que os indivíduos supostamente estariam dispostos a pagar. Os modos mais frequentes são os pagamentos diretos (*out-of-pocket*), impostos públicos e prêmios de seguros de saúde privados (Drummond *et al.*, 2015; Smith, 2003). A declaração desse elemento é particularmente importante, pois influencia os valores e pode contribuir para o aumento das respostas de protesto (*protest responses*) (Smith, 2003). Citando como exemplo, Green (2012) apresentou um estudo em que uma DAP negativa foi declarada pelos entrevistados por acreditarem que já pagavam uma quantia demasiada de impostos (Green, 2012).

Outro importante fator para tornar o cenário hipotético mais realista é o intervalo de tempo de pagamento do serviço utilizado. Nesse aspecto, podem-se ofertar períodos mensais, anuais ou a cada consulta (Smith, 2003). Ainda na questão da descrição do cenário, é sugerido que se indiquem as consequências geradas pelo uso e não uso da intervenção (aspectos positivos e negativos) e como elas ocorrem (Bayoumi, 2004; Smith, 2003).

Avaliação da DAP

O formato da pergunta de valoração é frequentemente citado como ponto central de viesamento nas avaliações da DAP.

O principal motivo apontado pela literatura é devido às diversas maneiras pelas quais a questão relativa ao valor que a população estima para determinado bem ou serviço pode ser apresentada (Cookson, 2003; Johnston *et al.*, 2017; Mould Quevedo *et al.*, 2009; Ryan *et al.*, 2003; Smith, 2003). A Tabela 1 sintetiza essas formas de avaliação e apresenta brevemente cada uma delas.

Na literatura, não se identifica um consenso sobre o melhor formato a ser empregado nas avaliações da DAP por bens ou serviços da área (Baker *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2015; Hanley & Ryan, 2003; Ryan *et al.*, 2003). O NOAA preconiza questões com resposta fechada dicotômica, pois representam um cenário de mercado próximo do real e exigem menos esforço mental dos respondentes (Arrow *et al.*, 1993). No entanto, Painter *et al.* (2018) observaram que tal recomendação não é seguida pela maioria dos estudos de valoração de serviços farmacêuticos revisados (Painter *et al.*, 2018).

Não se sabe ao certo por que a estratégia dicotômica não está sendo aplicada às investigações farmacoeconômicas. Acredita-se que a limitação de informação levantada, a necessidade de uma amostra maior e o viés hipotético associado ao formato sejam fatores que podem influenciar a escolha dos pesquisadores (Baker *et al.*, 2014; Hanley & Ryan, 2003; Ryan *et al.*, 2003; Smith, 2003). Esse último é discutido por Blumenschein e colaboradores (2001), que demonstraram que respostas “sim/não” superestimam a DAP por programas e serviços em saúde, implicando resultados que não correspondem à real intenção do consumidor (Blumenschein *et al.*, 2001).

No entanto, estudos relatam que esse viés pode ser removido, de forma estatisticamente significativa, a partir do questionamento, logo após a pergunta de valoração, sobre a certeza quanto à resposta dada (Blomquist *et al.*, 2009; Blumenschein *et al.*, 2001, 2008). Assim, os entrevistados que responderem “sim” na avaliação dicotômica devem indicar, em uma escala de 10 pontos, o quão certos estão da DAP pelo valor proposto. Nessa circunstância, uma DAP positiva é considerada apenas para aqueles que informam uma nota igual ou superior a 8 na escala (Blomquist *et al.*, 2009).

Essas descobertas apresentam um contexto promissor para o avanço dos processos de valoração de serviços farmacêuticos pelo MVC. Diante ao exposto, incentiva-se que estudos futuros na área apliquem nos instrumentos de medida de benefício o formato de questão dicotômica seguida da pergunta para avaliar o nível de certeza do entrevistado em sua resposta hipotética positiva.

De forma complementar, Green (2012) sugere que um levantamento de opiniões por meio de respostas abertas, no contexto da valoração contingente, pode auxiliar na compreensão da opinião do consumidor sobre o bem ou serviço avaliado (Green, 2012). Assim, encoraja-se, também, que pesquisadores do método, durante a aplicação do questionário, recolham informações complementares à análise quantitativa, especialmente em declarações negativas quanto à DAP.

Tabela 1. Formas de apresentação da questão de DAP

Formato da questão	Descrição
Lances livres (<i>Open-ended</i>)	Ao participante, é solicitado que declare um valor máximo que estaria disposto a pagar pelo bem ou serviço avaliado, sem qualquer referência prévia de valor monetário. O formato resulta em variáveis contínuas de lances e o valor da DAP pode ser estimado pela média. É um método pouco recomendado devido ao alto nível de dificuldade e esforço exigido dos entrevistados (Carson, 2012; Smith, 2003).
Jogo de leilão (<i>Bidding game</i>)	É constituído por uma série de perguntas dicotômicas, ordenadas por um algoritmo pré-estabelecido. Dependendo da resposta inicial do entrevistado, o valor declarado é aumentado ou diminuído, até que se escolha um montante final. Embora o formato apresente a vantagem de auxiliar o pensamento para um valor mais preciso, o resultado da investigação pode estar sujeito ao chamado viés de início (<i>starting point bias</i>). Esse é uma forma de efeito (<i>framing effect</i>) da estrutura do questionário, em que as respostas podem ser influenciadas pelo valor inicial apresentado (Carson, 2012; Smith, 2003).
Cartão de pagamento (<i>Payment card</i>)	São apresentados cartões, cada um com um valor, e ao respondente é solicitado que declare a quantia máxima que estaria disposto a pagar pela intervenção avaliada. O formato está associado aos vieses de faixa (<i>range bias</i>) e de meio (<i>middle range bias</i>). O primeiro é observado quando os entrevistados respondem nos extremos da escala, desejando valores além dos apresentados. Já o segundo decorre de respostas intermediárias, em que o indivíduo tenta evitar um comprometimento na escolha de valores extremos (Carson, 2012; Smith, 2003).
Resposta dicotômica (<i>Dichotomous choice/take-it-or-leave-it/single-bounded/referendum</i>)	É um método de escolha dicotômica em que um único valor é apresentado ao entrevistado, que deve responder “sim” ou “não” quanto à sua DAP. A quantia é modificada sistematicamente ao longo da amostra, variando o lance em diferentes subamostras. Assim, é possível calcular a proporção de respondentes que estão dispostos a pagar em função do preço e computar uma curva de demanda agregada para o bem ou serviço avaliado, multiplicando a proporção pelo número de pessoas entrevistadas (Arrow <i>et al.</i> , 1993; Carson, 2012; Smith, 2003).
Dicotômica com acompanhamento (<i>double-bounded</i>)	A fim de levantar mais informações sobre a DAP, as questões com respostas dicotômicas podem ser seguidas de outra pergunta. Basicamente, solicita-se ao respondente um segundo lance livre, maior em um primeiro caso em que a resposta tenha sido “sim” e menor na situação contrária. Essa abordagem visa aumentar a precisão do método com estimativas mais extremas. Uma desvantagem é que a segunda resposta está sujeita ao viés de início (Carson, 2012; Smith, 2003).

Informações socioeconômicas e estado de saúde percebido

A avaliação dos aspectos socioeconômicos é observada e recomendada para todos os estudos da DAP (Baker *et al.*, 2014; Bayoumi, 2004; Drummond *et al.*, 2015). No contexto da economia em saúde, comumente, investiga-se ainda características clínicas dos participantes que estejam diretamente associadas à intervenção avaliada, bem como o estado de saúde percebido (Mota, 2003; Painter *et al.*, 2018). De modo menos frequente, são indagadas também questões sobre atitudes e/ou posicionamentos com relação ao bem ou serviço valorado (Hanna *et al.*, 2010; Mota, 2003). Essas variáveis são levantadas na última parte do questionário, pois despendem menos esforço mental dos entrevistados, direcionando uma atenção maior aos itens iniciais (Mota, 2003).

Investigar o estado de saúde percebido parte do juízo de que indivíduos com maior gravidade de determinada doença apresentam risco aumentado e, portanto, podem obter maiores benefícios de serviços prestados por farmacêuticos. Assim, estariam mais dispostos a pagar pelo bem avaliado. A mesma linha de pensamento se aplica a indagações sobre experiências prévias com o problema a ser solucionado pelo serviço como, por exemplo, problemas relacionados com medicamentos. Respondentes sem histórico ou contato anterior com as complicações tendem a estar menos dispostos a pagar (Painter *et al.*, 2018).

Em geral, idade, estado civil, gênero, grau de escolaridade e renda familiar mensal são os fatores socioeconômicos mais investigados nos processos de valoração (Painter *et al.*, 2018). Partindo do fundamento apresentado anteriormente de que as avaliações da DAP se baseiam na maneira de pensar do indivíduo em um determinado instante do tempo (Baker *et al.*, 2014) e adotando a perspectiva de utilização por toda população, é importante discutir algumas considerações sobre a forma de investigação desses aspectos.

O tempo de vida de um indivíduo, por exemplo, em estudos na área da saúde, tende a ser levantado pela data de nascimento. No entanto, essa indagação não condiz com o estado do participante no momento da entrevista. Assim, para a DAP, é pertinente que se pergunte diretamente a idade. Em relação ao estado civil, o raciocínio deve considerar que a influência para se consumir determinado produto, quando existente, está na sensibilização adquirida da experiência de uma relação conjugal (Baker *et al.*, 2014). Desse modo, a avaliação pode considerar três estados: “solteiro”, “casado ou união estável” e “separado, divorciado ou viúvo”.

A discussão do fator gênero deve ser embasada no contexto das ciências humanas. Apesar de o termo “sexo” ser mais bem compreendido pela população para distinguir a caracterização de masculino e feminino, ele está relacionado a um aspecto corporal inato (Piscitelli, 2009). No contexto de uma avaliação estabelecida na perspectiva e juízo individual,

a indagação sobre gênero é mais adequada, pois envolve o modo de pensar e um caráter cultural de instante. Entende-se, contudo, que parte da população pode não assimilar o vocábulo ao que se pretende perguntar. Assim, propõe-se que novas pesquisas na temática sejam conduzidas, a fim de identificar a maneira mais adequada de investigar esse aspecto.

O tempo de permanência de um cidadão no ambiente escolar pode ser outro fator de debate pertinente. Por definição, essa variável demonstra o desenvolvimento do cidadão e de suas capacidades de compreensão (Brasil, 2014). Como os níveis de escolaridade têm classificações variadas conforme o país onde são instituídos, por vezes, pesquisadores tendem a investigar a quantidade de anos estudados. Contudo, partindo de um raciocínio sólido sobre a realidade brasileira, anos estudados não necessariamente refletem a escolaridade. Um indivíduo pode ter estudado 16 anos, mas ainda estar no ensino fundamental. Posto isso, em estudos da DAP realizados no Brasil, é mais adequado investigar o grau de escolaridade.

Como apontado em revisões de avaliações que estimam valor para serviços farmacêuticos, a variável renda é um importante determinante econômico (Blumenschein & Johannesson, 1999; Painter *et al.*, 2018). Frequentemente, é demonstrado que a capacidade do indivíduo de pagar por um produto é influenciada pelo orçamento doméstico. Assim, sugere-se que na pergunta referente à renda o entrevistado considere a condição financeira familiar (Olsen & Smith, 2001).

Apesar de pouco aplicadas em avaliação da DAP por serviços farmacêuticos, outras questões são descritas pelas diretrizes da NOAA (Arrow *et al.*, 1993). Johnston e colaboradores (2017) sugerem que a baixa adesão dessas recomendações metodológicas se dá pelo fato de que o documento foi publicado em 1993 e, desde então, segue sem atualizações. Assim, muitos dos aspectos abordados estão sujeitos a questionamentos, quando aplicados ao cenário atual. Os autores oferecem orientações contemporâneas para investigações realizadas na perspectiva da preferência declarada, sendo uma leitura importante para estudiosos do MVC (Johnston *et al.*, 2017).

Análise de dados

De modo geral, a regressão logística demonstra ser a melhor abordagem para testar as relações entre as variáveis analisadas e as estimativas de DAP (Baker *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2015). Em estudos que investigam a percepção dos participantes sobre as competências do farmacêutico no serviço avaliado por meio de uma escala Likert, comumente é aplicado o coeficiente alfa de Cronbach (Hanna *et al.*, 2010). Ademais, os testes do Qui-quadrado e Fisher-Freeman e outras abordagens mais rigorosas de análise são frequentemente utilizados (Painter *et al.*, 2018). Se comprovada estatisticamente uma variação entre as preferências dos indivíduos em função dos aspectos observados, pode-se prever uma

demanda agregada pela intervenção valorada (Drummond *et al.*, 2015).

Validade de estudos da DAP

Como apresentado anteriormente, os valores de estudos que aplicam o MVC estão sujeitos a diversos vieses. Mesmo com a adoção de medidas metodológicas para reduzi-los, é importante que a validade dos resultados seja aferida (Cookson, 2003; Hanley & Ryan, 2003; Ryan *et al.*, 2003). No contexto da avaliação pela preferência declarada, comumente, adota-se a abordagem da validade de construto, analisando se os valores são consistentes com a construção teórica econômica admitida (Mould Quevedo *et al.*, 2009).

Uma das proposições que pode ser considerada é a da elasticidade salarial positiva. Teoricamente, ao se manter constante outras variáveis, é esperado que indivíduos que declarem maiores salários apresentem uma DAP maior ou favorável. A falta de um efeito de renda positivo pode ser um indicativo de que os entrevistados não consideraram seriamente suas restrições orçamentárias ao fazer escolhas hipotéticas, invalidando o processo de valoração (Baker *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2015).

Outra forma de aferir a validade de estudos da DAP é pelo teste de amplitude. Parte-se do pressuposto de que quanto mais positivamente valorado um desfecho ofertado por uma intervenção, maior deve ser o valor declarado pelo consumidor. Assim, espera-se que a quantidade de indivíduos dispostos a pagar por determinado bem ou serviço varie proporcionalmente à dimensão do benefício proposto (Baker *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2015). Painter e colaboradores (2018) discutem que essa abordagem é um importante aspecto que deve ser incluído rotineiramente nos estudos de valoração de serviços farmacêuticos. No entanto, os autores demonstraram que poucos pesquisadores realizam esse tipo de análise (Painter *et al.*, 2018).

Já se tem bem estabelecido que a estrutura e o delineamento do questionário são questões que interferem diretamente nos resultados de estudos que adotam o MVC (Baker *et al.*, 2014; Cookson, 2003; Drummond *et al.*, 2015; Ryan *et al.*, 2003). A avaliação da qualidade dos instrumentos de medida é uma etapa essencial nas pesquisas de levantamento, que tende a minimizar erros na interpretação dos achados (Cunha *et al.*, 2016). Contudo, esse tipo de avaliação não é observado em estudos da DAP por serviços ofertados por farmacêuticos (Elisdete *et al.*, 2016). Acredita-se que a execução de etapas metodológicas que garantam a validade também da ferramenta pode oferecer mais um indicador de qualidade, assegurando a veracidade dos resultados.

Considerações finais

É importante compreender que a DAP não é uma avaliação econômica completa, e sim um estudo de desfecho que

pode ser utilizado para desenvolver ACB. Seu formato de investigação empírica analisa o valor do risco percebido de determinado estado de saúde por unidade de tempo. Caso executada de maneira sistemática, pode ser uma importante ferramenta de decisão política (Baker *et al.*, 2014; Drummond *et al.*, 2015; Green, 2012).

Avaliar a preferência declarada da população por serviços farmacêuticos é uma estratégia ainda limitada (Painter *et al.*, 2018). Diante de um cenário em que o papel do farmacêutico em estabelecimento clínico é visto pela sociedade com caráter apenas mercantilista (Pereira & Freitas, 2008), investigações da DAP podem ajudar a estabelecer e expandir a função social desse profissional dentro do sistema de saúde (Painter *et al.*, 2018).

A confiabilidade dos resultados desse tipo de estudo se baseia, de modo geral, em um planejamento preciso do instrumento de medida (Bayoumi, 2004). Sugere-se que o processo de avaliação da DAP apresente etapas de validação da ferramenta, por meio de metodologias que investiguem e assegurem as propriedades psicométricas do questionário, bem como etapas de validação do processo de valoração, seja pela elasticidade salarial positiva ou pelo teste de amplitude. Mais trabalhos na área são necessários para elucidar e reforçar a validade e confiabilidade dos resultados.

Referências

- Arrow K, Solow R, Portney PR, Leamer EE, Radner R, Shuman H. Report of the NOAA panel on *Contingent Valuation*. Washington (DC): Federal Register; 1993.
- Baker R, Donaldson C, Mason H. Willingness to pay for health. In: Culyer AJ, editor. *Encyclopedia of Health Economics*. Burlington: Elsevier; 2014. p. 495-501.
- Barner JC, Branvold A. Patients' willingness to pay for pharmacist-provided menopause and hormone replacement therapy consultations. *Res Soc Adm Pharm*. 2005;1(1):77-100.
- Bayoumi AM. The Measurement of *Contingent Valuation* for Health Economics. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(11):691-700.
- Blomquist GC, Blumenschein K, Johannesson M. Eliciting Willingness to Pay without Bias using Follow-up Certainty Statements: Comparisons between Probably/Definitely and a 10-point Certainty Scale. *Environ Resour Econ*. 2009;43(4):473-502.
- Blumenschein K, Blomquist GC, Johannesson M, Horn N, Freeman P. Eliciting Willingness to Pay Without Bias: Evidence from a Field Experiment. *Econ J*. 2008;118(525):114-37.
- Blumenschein K, Johannesson M. Use of *Contingent Valuation* to place a monetary value on pharmacy services: An overview and review of the literature. *Clin Ther*. 1999;21(8):1402-17.
- Blumenschein K, Johannesson M, Yokoyama KK, Freeman PR. Hypothetical versus real willingness to pay in the health care sector: results from a field experiment. *J Health Econ*. 2001;20(3):441-57.
- Brasil. Conselho de Desenvolvimento Econômico e Social, Observatório da Equidade. *As Desigualdades na Escolarização no Brasil – Relatório de observação número 5*. Brasília (DF): Ipea; 2014.
- Bridges JFP, Hauber AB, Marshall D, Lloyd A, Prosser LA, Regier DA, *et al.* *Conjoint Analysis Applications in Health – a Checklist: A Report of the ISPOR Good Research Practices for Conjoint Analysis Task Force*. *Value Health*. 2011;14(4):403-13.
- Carson RT. *Contingent Valuation: A Practical Alternative when Prices Aren't Available*. *J Econ Perspect*. 2012;26(4):27-42.
- Cookson R. Willingness to pay methods in health care: a sceptical view. *Health Econ*. 2003;12(11):891-4.
- Cunha CM, de Almeida Neto OP, Stackfleth R. Principais métodos de avaliação psicométrica da validade de instrumentos de medida. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2016;14(47).
- de Bekker-Grob EW, Ryan M, Gerard K. *Discrete Choice Experiments* in health economics: a review of the literature. *Health Econ*. 2012;21(2):145-72.
- Drummond MF, Stoddart GL, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2015.
- Elisdete MSDJ, Andréa VC, Francielly L da F, Rafael SS, Juliana SR, Ezequiel G de F, *et al.* Validation of tools for the evaluation of pharmaceutical services: A systematic review. *African J Pharm Pharmacol*. 2016;10(45):954-66.
- Godói IP, Santos AS, Reis EA, Lemos LLP, Brandão CMR, Alvares J, *et al.* Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia®) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations. *Front Pharmacol*. 2017;8(Feb).
- Green C. Applied Methods of Cost-Benefit Analysis in Health Care. *J Public Health*. 2012;34(2):317.
- Hanley N, Ryan M, Wright R. Estimating the monetary value of health care: lessons from environmental economics. *Health Econ*. 2003;12(1):3-16.
- Hanna A, White L, Yanamandram V. Patients' willingness to pay for diabetes disease state management services in Australian community pharmacies. *Int J Pharm Healthc Mark*. 2010;4(4):339-54.
- Johnston RJ, Boyle KJ, Adamowicz W (Vic), Bennett J, Brouwer R, Cameron TA, *et al.* Contemporary Guidance for Stated Preference Studies. *J Assoc Environ Resour Econ*. 2017;4(2):319-405.
- Klose T. The *Contingent Valuation* method in health care. *Health Policy*. 1999;47(2):97-123.
- Mota DM. Avaliação farmacoeconômica: Instrumentos de medida dos benefícios na atenção farmacêutica. *Acta Farm Bonaer*. 2003;22.
- Mould Quevedo JF, Contreras Hernández I, Garduño Espinosa J, Salinas Escudero G. El concepto de willingness-to-pay en tela de juicio. *Rev Saude Publica*. 2009;43(2):352-8.
- Olsen JA, Smith RD. Theory versus practice: a review of willingness-to-pay in health and health care. *Health Econ*. 2001;10(1):39-52.
- Painter JT, Gressler L, Kathe N, Slabaugh SL, Blumenschein K. Consumer willingness to pay for pharmacy services: An updated review of the literature. *Res Soc Adm Pharm*. 2018;14(12):1091-105.
- Pereira LRL, Freitas O de. A evolução da Atenção Farmacêutica e a perspectiva para o Brasil. *Rev Bras Ciências Farm*. 2008;44(4):601-12.
- Piscitelli A. Gênero: a história de um conceito. In: Almeida BH, Szwako J, editors. *Diferenças, igualdade*. 1ª ed. São Paulo: Berleandis & Vertecchia; 2009. p. 116-48.
- Ryan M, Watson V, Amaya-Amaya M. Methodological issues in the monetary valuation of benefits in healthcare. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2003;3(6):717-27.
- Shafie AA, Hassali MA. Willingness to pay for a pharmacist's dispensing service: a cross-sectional pilot study in the state of Penang, Malaysia. *Pharm Pract*. 2010;8(2).
- Silva MT, Silva EN da, Pereira MG, Silva MT, Silva EN da, Pereira MG. Desfechos em estudos de avaliação econômica em saúde. *Epidemiol Serv Saúde*. 2016;25(3):663-6.
- Smith RD. Construction of the *Contingent Valuation* market in health care: a critical assessment. *Health Econ*. 2003;12(8):609-28.
- Souza MT, Silva MD, Carvalho R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein*. 2010;8(1).
- Vieira FR, Barbosa CJ. O Método de Valoração Contingente (MAC): uma abordagem teórica. *Enciclopédia Bioesfera*. 2012;8(15).

Statements about hemophilia A in Brazil: an expert Delphi panel

Consensos em hemofilia A no Brasil: painel Delphi de especialistas

Carlos Alberto da Silva Magliano¹, Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira²,
Roberta Arinelli Fernandes², Yukie Sato-Kuwabara³, Priscilla Magalhães Loze³,
Nayara da Silva Carlos³, Verónica Elizabeth Mata³

DOI: 10.21115/JBES.v14.n1.p96-103

Keywords:

hemophilia A, Delphi panel, emicizumab

Palavras-chave:

hemofilia A, painel Delphi, emicizumabe

ABSTRACT

Objective: Understanding unmet needs related to hemophilia A management in Brazil is critical for supporting decision-making. **Methods:** A modified Delphi consensus panel was conducted. Hematologists with extensive experience treating hemophilia in the Brazilian Public Health System were invited to answer questions regarding indicators of severe hemophilia prophylaxis effectiveness, emicizumab treatment indications, and bypassing agents used to reduce bleeding in patients with inhibitors, immune tolerance induction (ITI) use, and adherence. The consensus was defined as $\geq 75\%$ of votes in Round 1 or using a 5-point Likert-type scale (1 = strongly disagree, 2 = disagree, 3 = neither agree nor disagree, 4 = agree, and 5 = strongly agree) in Round 2, which included questions not reaching minimum cut-off in the first step. **Results:** Nine expert panelists with extensive experience in the Brazilian Public Health System participated. The panel reached an agreement on recommendations about prophylaxis, bleeding treatment patterns, and bleeding sites. From patients' perspectives, venous access and infusion frequency were the most significant barriers to improving patient treatment. According to most experts, emicizumab will not replace ITI or long-term factor VIII therapy. Still, emicizumab was thought to be a good therapeutic option for patients with difficult venous access, patients requiring central venous access, in the presence of inhibitors, or patients experiencing infusion-related pain. **Conclusion:** The information gleaned from this study may be helpful to both decision-makers and those in charge of developing healthcare economic models for the treatment of hemophilia A in Brazil.

RESUMO

Objetivo: É fundamental entender as necessidades não atendidas relacionadas ao manejo da hemofilia A no Brasil. **Métodos:** Foi conduzido um painel Delphi modificado. Foram convidados hematologistas com vasta experiência no tratamento de hemofilia no SUS para responder a perguntas sobre indicadores de eficácia da profilaxia, indicações de tratamento com emicizumabe, uso de agentes de *bypass*, uso de indução de tolerância imunológica (ITI) e adesão. O consenso foi definido como $\geq 75\%$ dos votos na rodada 1 ou usando uma escala do tipo Likert de 5 pontos (1 = discordo totalmente, 2 = discordo, 3 = não concordo nem discordo, 4 = concordo e 5 = concordo totalmente) na segunda rodada, que incluiu questões que não atingiram o corte mínimo na primeira etapa. **Resultados:** Nove especialistas participaram e houve consenso sobre recomendações para profilaxia, padrões de tratamento de sangramento e locais de sangramento. O acesso venoso e a frequência da infusão foram identificados como as barreiras mais significativas para melhorar o tratamento do paciente. De acordo com a maioria, emicizumabe não substituirá a ITI ou tratamento com fator VIII de longo prazo. Emicizumabe foi considerado uma boa opção terapêutica para

Received on: 01/03/2022. Approved for publication on: 02/14/2022.

1. Asas Avaliações Econômicas em Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

2. Origin Health Company, São Paulo, SP, Brazil.

3. F. Hoffmann-La Roche, São Paulo, SP, Brazil.

Conflict of interests: Roberta Arinelli Fernandes and Ana Carolina Padula Ribeiro Pereira work in a consultancy that provides services to Roche and received financial support to participate in this work. The study was an initiative of Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S/A do Brasil. The researchers involved in the study had full autonomy in conducting the study, are responsible for the data presented here, and have no other conflicts of interest related to the research topic. All authors approved the final version of the manuscript.

Corresponding author: Carlos Alberto da Silva Magliano. Rua Carvalho Azevedo, 44, ap. 501, Rio de Janeiro, RJ, Brazil. CEP: 22471-220. Telephone: +55 (21) 99680-2076. E-mail: asas.magliano@gmail.com

pacientes com difícil acesso venoso, pacientes que precisam de acesso venoso central, na presença de inibidores ou em pacientes com queixas de dor relacionada à infusão. **Conclusão:** As informações e consensos obtidos neste estudo podem ser úteis tanto para os tomadores de decisão quanto para os responsáveis pelo desenvolvimento de modelos econômicos de saúde para o tratamento da hemofilia A no Brasil.

Introduction

Hemophilia A is a hereditary hemorrhagic disorder caused by the absence or deficient factor VIII (FVIII) activity (Ferreira *et al.*, 2014; Kruse-Jarres *et al.*, 2017). The lack of adequate disease treatment may promote recurrent bleeding, and its episodes result in disability, a negative impact on the quality of life, and eventually death (Mannucci & Tuddenham, 2001; Cao *et al.*, 2009). FVIII replacement is the standard of care recommended worldwide, and in Brazil, other homeostatic agents such as desmopressin and antifibrinolytics are also recommended (Aledort *et al.*, 2019; Brasil, 2015). Brazil has the largest population of hemophilia A patients in Latin America and the third largest in the world. In 2019, 10,821 people were estimated to be living with the condition in the country (WFH, 2020).

About 30% of patients with the severe disease develop inhibitors against FVIII (FVIII antibodies), rendering such therapy ineffective and increasing the risk of bleeding episodes and death (Schep *et al.*, 2018; van den Berg *et al.*, 2019; Brackmann *et al.*, 2018; Peyvandi *et al.*, 2017). Although emicizumab is an effective treatment capable of partially restoring FVIII function, binding Factor IXa, and Factor X, and promoting effective hemostasis in patients with hemophilia A, it is only reimbursed by the federal government in Brazil for patients who have failed immune tolerance induction (ITI) treatment (Blair, 2019; Anvisa, 2019).

Understanding patients' preferences and unmet needs related to Hemophilia A management in Brazil is critical for better decision-making. As a result, this study was conducted to identify such gaps using a Brazilian expert Delphi panel.

Material and methods

The modified Delphi methodology

The Delphi methodology was chosen to reach a consensus on hemophilia management among experts. This method

employs a series of surveys distributed to a group of people to ascertain consensus on statements about a domain of expertise (Dalkey & Helmer, 1963; Hsu & Sandford, 2007).

A modified Delphi consensus was conducted between September and October 2020 (Diamond *et al.*, 2014; Hasson *et al.*, 2000; Powell, 2003). It consisted of the following steps: (a) formation of a steering committee of Brazilian hemophilia experts to determine which topics should be prioritized to improve assistance for patients with hemophilia; (b) establishment of a rationale for authors' validation; (c) validation of the initial statements by the steering committee; (d) discussion of the results by the steering committee; (e) second-round evaluation by first-round participants; and (f) finalization of the consensus-based recommendations. Study steps are shown in Figure 1.

Development of the initial survey

A steering committee with hemophilia experience, representative of various regions in Brazil, recommended by the lead investigators, developed the initial survey based on current knowledge in the field. The survey content was e-mailed to the experts who had two weeks to answer the questions.

The survey asked about prophylaxis, the indications for emicizumab and bypassing agents, how to deal with patients who have inhibitors, ITI use, and adherence. The questionnaires used in both rounds are available in the supplementary material. All steps were completed independently. A committee comprised of authors who identified questions lacking consensus and needing to be addressed in the second round analyzed the results.

Defining consensus

The Round 1 survey required selecting a single item for all questions; the consensus was defined as equal to or greater than 75 percent of votes in agreement. Round 2 focused on the topics on which there was no agreement. In round 2, the

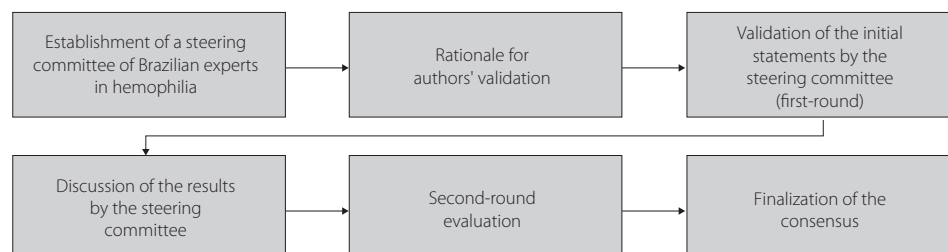


Figure 1. Consensus steps used in the Delphi panel.

experts anonymously expressed their agreement/disagreement on each statement using a 5-point Likert-type scale (1 = strongly disagree, 2 = disagree, 3 = neither agree nor disagree, 4 = agree, and 5 = strongly agree).

The number and percentage of participants who scored each item were calculated. In all questions, the answer options were presented invariably (the same pattern, containing a neutral answer, two positive and two negative). Each question specifies whether there was agreement among experts, and the consensus was defined as more than 75% of voters agreeing on a positive or negative response.

Survey refinement

Following the survey round, data was processed and collated, and the level of agreement was determined. Following two rounds of surveying, all statements that achieved or did not achieve consensus were consolidated or described.

Recruitment

All participants were hematologists with extensive clinical experience treating hemophilia in the Brazilian Public Health System. All individuals voluntarily participated in the study and signed the informed consent by e-mail.

Statistical analysis

The consensus was determined by the simple frequency (percentage) of the agreement for each survey round. Descriptive statistical analysis, proportion, central tendency, and dispersion were calculated using Microsoft Excel.

Results

Interviewee profile

A total of nine physicians who, on average, had graduated in the past 26 years (Standard Deviation [SD]: 10.03) and specialized in hematology for the past 18.1 years (SD: 3.4) participated in this study. The participants have been working throughout Brazilian Public Hemophilia treatment centers (HTC), including the Northeast (N = 3), Midwest (N = 1), Southeast (N = 4), and South (N = 1) regions.

Round 1

As part of the first round, participants were asked about hemophilia patients' profiles in their respective regions (Table 1).

According to expert opinion, most patients assisted at HTC are older than 30 years (28%), present severe disease (57%), receive secondary prophylaxis (31%), and 93% have no inhibitors. Joints appear as the leading bleeding site (57%) and the knee as the most frequently affected one (47.2%), followed by the ankle (31.1%) and elbow (18.3%). Half of the participants reported a probability of using a central venous catheter, ranging from 1 to 20%. The other half stated no need to use a central venous catheter in their centers; the heterogeneity is likely related to patients' profiles, as a central venous catheter is typically indicated for young children.

In addition to the patient's characteristics, the initial questionnaire addressed topics related to therapeutic strategies. The experts ranked the criteria to suggest treatment for patients with hemophilia A without inhibitors in the following order: (1) efficacy; (2) safety; (3) dosage convenience; (4) route of administration; (5) patient/caregiver preferences; and (6) cost of treatment. While for patients with inhibitors, the ranking factors were similarly classified, except for (4) "dosage convenience" and (3) "route of administration" that appeared in inverted positions.

Table 1. Patients profile according to expert's opinion

Variables	%
Age group	
0-3 years old	12
4-12 years old	18
13-18 years old	20
19-30 years old	22
>30 years old	28
Disease severity	
Mild	19
Moderate	24
Severe	57
Prophylaxis	
Primary	20
Secondary	31
Tertiary	23
On demand	26
Probability of central venous catheter insertion	
0%	50
1 to 20%	50
Inhibitors	
Yes	7
No	93
Bleeding site	
Joints	57
Muscles	26
Mucosa	13
CNS	4
Joint bleeding site	
Knee	47.2
Ankle	31.1
Elbow	18.3
Shoulder	7.1
Hip	6.3

CNS: central nervous system.

Asked about procedures performed routinely in the first hemarthrosis event, FVIII administration is recommended by all (100%) specialists and physical therapists by 67%. However, other procedures such as hospitalization, red blood cells transfusion, tests such as blood count, activated partial thromboplastin time (aPTT)/partial thromboplastin time (PTT), and biochemistry, imaging tests, radiography, and computed tomography, would not be recommended by specialists.

In terms of the annual rate of bleeding that would shift the therapeutic approach from on-demand to prophylactic therapy, most specialists (57%) would change the treatment at an annual rate of two to three bleedings. For 29%, this change would happen at an annual rate higher than three bleeds and for 14% with only one bleed per year.

Table 2 shows specialists' preferential treatment by different subgroups.

Table 2. Expert's opinion on therapeutic strategies

Management	Response	
Age group and hemophilia A treatment		%
Should prophylaxis be instituted at a young age (before bleeding episodes) or postponed until a specific time point?	Regardless of age group, including patients <12 years old	100
	Patients >12 years old	0
	Patients >18 years old	0
	Other	0
Prophylaxis		Ranking
When indicating prophylaxis, what would be the best prophylactic therapy in a scenario where all technologies were available at SUS?	Extended half-life FVIII	1
	Emicizumab	2
	Recombinant FVIII	3
	Plasmatic FVIII	4
Bypass agents		%
Which factors determine the intermittent prophylaxis indication with bypass agent for patients with inhibitors?	Bleeding rate	89
	Bleeding site	78
	ITI impossibility	78
	Age group	11
	FVIII level	0
Inhibitors testing		%
Which signs or symptoms determine the patient's test for inhibitors?	Routine test	100
	Bleeding inadequate response to FVIII replacement	89
	Increased bleeding rate	78
	Other	0
How often do your patients with inhibitors take intermittent (short-term) prophylaxis?	<3 months	33
	<6 months	33
	<12 months	33
ITI		%
In which of these situations would you not consider ITI therapy for a patient with inhibitors?	No venous access	67
	No patient/caregiver compliance	67
	No adherence	56
	Young child	11
	Presence of predictive factors for failure	11
	No	11
	High-titer inhibitor	0
Blood products and contamination risk		%
Concern about contamination is still a significant factor in indicating an alternative product such as emicizumab?	Yes	56
	No	44

FVIII: factor VIII; ITI: immune tolerance induction.

The experts unanimously agreed that prophylaxis should be instituted regardless of the patient's age. Bleeding sites and bleeding rates were the most frequently cited factors for indicating intermittent prophylaxis with bypass agents in patients with inhibitors. Most respondents (56%) reported that blood products contamination is still a concern and a potential indication for emicizumab. The preferred therapy was long-acting FVIII, followed by emicizumab, in a scenario with all technologies available at SUS.

Experts unanimously reported inhibitor testing should be done regularly. However, most of them test again if there is an inadequate response to FVIII replacement (89%) and bleeding frequency increases (78%).

In patients with inhibitors, the frequency of short-term intermittent prophylaxis is similarly distributed between less than three months, less than six months, and less than 12 months (33% each). Experts say ITI would not be indicated for patients with inhibitors with no venous access (67%) and no patient/caregiver compliance (67%).

At the end of the first round, participants were asked to answer questions about emicizumab. When ranking the most relevant indications for prescribing the drug, the following order was observed: (1) presence of inhibitors; (2) need for central venous access; (3) gains in quality of life; (4) bleeding rate; (5) pain during venous infusion; and (6) joint involvement.

Table 3 shows experts' agreement on the emicizumab indication for different scenarios. Most participants (67%) agreed that emicizumab prevents and reduces bleeding in patients with inhibitors. In addition, most experts (67%) believe this drug should be restricted to ITI non-responders and that this is a good option as prophylaxis during ITI (67%).

Table 3. Experts' agreement on the emicizumab indication in different situations

Scenarios indications	Emicizumab indication	
	Yes (%)	No (%)
Bleeding prevention in patients with inhibitors	67	33
Bleeding reduction in patients with inhibitors	89	11
Bleeding prevention in patients without inhibitors	33	67
Bleeding reduction in patients without inhibitors	56	44
Emicizumab is restricted to ITI non-responders	67	33
Emicizumab is a good option for prophylaxis during ITI	67	33

TI: immune tolerance induction.

Experts were asked to identify and rank possible indications for emicizumab regarding patients without inhibitors. The following order of relevance has been defined: (1) difficulty in venous access (89%); (2) high bleeding phenotype (56%); (3) short pharmacokinetics (FVIII) (44%); (4) family history of inhibitor development (44%); (5) primary prophylaxis (11%); and (6) children (11%).

Round 2

The same experts were invited to participate in the second round; six agreed, and the consensus was defined as at least five concordant responses. Table 4 shows the results of the second round. Overall, all experts recommended prophylaxis, regardless of age, bleeding treatment pattern, or bleeding sites. Venous access and infusion frequency were the most considerable barriers to patient treatment. Emicizumab was unanimously considered an excellent therapeutic option for patients with difficult venous access, who require central venous access, or in the presence of infusion-related pain. Even if available in the Brazilian Public Health System, most experts (67%) believe that emicizumab will not replace ITI or long-term FVIII therapy.

The consensus was not achieved on some statements regarding emicizumab recommendation for patients with moderate or severe hemophilia A without inhibitors or restricted only to patients with moderate or severe hemophilia A with a high-titer inhibitor. There was no consensus on emicizumab recommendations for pediatric patients with moderate or severe hemophilia A without inhibitors, regardless of age (Table 4).

Discussion

This study was carried out to identify patients' unmet medical needs in the management of hemophilia A in Brazil through a consensus provided by a Brazilian Delphi panel of experts who considered in their decisions their experience relating to patients' preferences and reasons for discontinuing treatment. Understanding the main concerns of all stakeholders in clinical practice is critical for decision-making. As a result, the findings of this study are essential for hemophilia A care in Brazil.

In this Brazilian Delphi panel, venous access, infusion-related pain, and frequency were reported as the most significant barriers to patient's treatment in Brazil, representing the primary unmet needs. It is an essential finding since, according to the Hemophilia Guideline proposed by the Brazilian Ministry of Health in 2015, the replacement of the deficient coagulation factor (derived from human plasma or recombinant) and the use of other homeostatic agents such as desmopressin and antifibrinolytics are recommended. Most of these strategies are administered intravenously (Brasil, 2015).

Table 4. Definitions obtained through the Brazilian Delphi panel

Recommendations	Consensus	Scale* (N)				
		1	2	3	4	5
Should SUS patients with severe hemophilia A receive prophylaxis even in the absence of bleeding?	Yes	-	-	-	-	6
Prophylactic therapy is recommended for patients without inhibitors on-demand therapy who have more than one annual episode of spontaneous bleeding.	Yes	1	-	-	4	1
Long-term FVIII, if available at SUS, would be the first option for patients with moderate/severe hemophilia A without inhibitors and a high bleeding rate.	Yes	-	1	-	3	2
Emicizumab, if available at SUS, would be the first treatment option for patients with moderate/severe hemophilia A without prophylaxis and with high-titer inhibitor and bleeding rates.	Yes	-	1	-	3	2
Emicizumab, if available at SUS, would be the first treatment option for patients with moderate/severe hemophilia A with prophylaxis and with high-titer inhibitor and bleeding rates.	Yes	-	1	-	4	1
Emicizumab is the first option for patients with moderate / severe hemophilia A and inhibitors with a high bleeding rate.	Yes	-	1	-	4	1
The bypass agent is the first option for patients with moderate / severe hemophilia A and inhibitors with a high rate of bleeding.	Yes	-	1	-	4	1
In your experience, what percentage of patients adhere to treatment when prescribing ITI?*	Yes	-	-	-	5	1
Even without bleeding (hemarthrosis or muscle bleeding), patients with high-titer inhibitors should be treated with ITI.	Yes	-	-	-	1	5
I would prescribe emicizumab (if available at SUS) for patients undergoing ITI and who need prophylaxis to prevent bleeding during ITI treatment.	Yes	-	1	-	1	4
I would consider emicizumab, if available at SUS, restricted to patients with moderate/severe hemophilia A and a high-titer inhibitor with ITI failure.	Yes	-	1	-	4	1
In the previous round, intravenous administration and infusion frequency were the main factors limiting patients' adherence to treatment.	Yes	-	-	-	1	5
If available at SUS, I would recommend emicizumab for patients with moderate/severe hemophilia A and difficult venous access, regardless of inhibitors.	Yes	-	-	-	4	2
If available at SUS, I would recommend emicizumab for patients with moderate/severe hemophilia A and central venous access need, regardless of inhibitors.	Yes	-	-	-	5	1
I would consider emicizumab, if available at SUS, to be restricted only to patients with a high-titer inhibitor or without venous access.	Yes	-	-	1	5	-
If available at SUS, I would recommend emicizumab for patients with moderate/severe hemophilia A without inhibitors and prophylactic therapy.	No	-	2	2	1	1
I would prescribe emicizumab, if available at SUS, for patients with moderate/severe hemophilia A receiving bypass agents and with poorly controlled bleeding episodes.	Yes	-	-	-	2	4
I would consider emicizumab, if available at SUS, restricted only to patients with moderate/severe hemophilia A with a high-titer inhibitor.	No	-	3	-	2	1
I would consider emicizumab, if available at SUS, restricted to patients with moderate/severe hemophilia A with a high-titer inhibitor and not eligible for ITI.	No	-	2	-	2	2
I would consider emicizumab, if available at SUS, to be restricted only to patients with moderate/severe hemophilia A not eligible for ITI.	No	1	1	-	4	-
In the pediatric population with moderate/severe hemophilia A, I would consider emicizumab a good therapeutic arsenal option, if available at SUS, for patients under three years old with high-titer inhibitors.	Yes	-	-	1	3	2
In the pediatric population with moderate/severe hemophilia A, I would consider emicizumab a good therapeutic arsenal option, if available at SUS, for patients under three years old without inhibitors.	No	-	2	-	4	-
In the pediatric population with moderate/severe hemophilia A, I would consider emicizumab a good therapeutic arsenal option, if available at SUS, for patients aged 3-6 years with high-titer inhibitors.	Yes	-	-	-	5	1
In the pediatric population with moderate/severe hemophilia A, I would consider emicizumab a good therapeutic arsenal option, if available at SUS, for patients aged 3-6 years without inhibitors.	No	-	2	1	3	-
In the pediatric population with moderate/severe hemophilia A, I would consider emicizumab a good therapeutic arsenal option, if available at SUS, for patients aged 6-12 years with high-titer inhibitors.	Yes	-	-	-	2	4
In the pediatric population with moderate/severe hemophilia A, I would consider emicizumab a good therapeutic arsenal option, if available at SUS, for patients aged 6-12 years without inhibitors.	No	-	2	1	3	-

*5-point Likert-type scale: = less than 10%, 2 = around 25%, 3 = around 50%, 4 = around 75%, and 5 = next to 100%. FVIII: Factor VIII; ITI: immune tolerance induction; SUS: Brazilian Public Health System.

The need for technologies that use alternative routes of administration was highlighted by experts who saw it as an unmet need among patients. As a result, if emicizumab with its subcutaneous route of administration became widely available in the Brazilian Public Health System, it would fulfill the preference of a sizable proportion of hemophilia patients. In agreement with this statement, the Practical Guidance of the German, Austrian and Swiss Society for Thrombosis and Haemostasis Research (GTH), as well as World Federation of Hemophilia (WFH) guidelines (2020), proposed the use of emicizumab as a prophylactic approach in patients with hemophilia A with or without inhibitors of all ages based on patients' situation including venous access issues (Holstein *et al.*, 2020; Srivastava *et al.*, 2020).

Unmet needs related to hemophilia A care were previously reported considering different perspectives. Mahony *et al.* (2017) conducted a survey to obtain information on hemophilia care and treatment availability in 37 European countries. They reported a lack of access to psychosocial care and poor preparation for an aging hemophilia population (von Mackensen *et al.*, 2017). They also assessed patients' unmet needs and reported that most individuals from Germany, Switzerland, and Austria perceived short half-life and frequent injections as disadvantages of the current treatment. Differences observed in the studies highlight the need to conduct an unmet needs analysis considering different perspectives.

Delphi approach was used (Dalkey & Helmer, 1963; Hsu & Sandford, 2007) to define a consensus on Brazil's unmet disease needs. There are two strategies of analysis using this method: classic and modified Delphi. Classic Delphi proposes the performance of four rounds among participants, the first one composed of a questionnaire including open answers, using a qualitative approach. The modified method allows the first round to consist of focus groups or face-to-face interviews that use content analysis or a structured form with quantitative questions based on the literature or previous research. Subsequent rounds are similar in both strategies and use the analysis of prior rounds to compose further questions until the minimum consensus is reached (Massaroli *et al.*, 2018).

Despite the important results shown in this study, some limitations need to be highlighted. The first is related to the representativeness of the study sample since no experts from the North region were included. In addition, although experts from all other areas were included, most participants were from the Northeast and Southeast. Finally, despite the Delphi method being a universally used strategy, results are based on expert opinion, and information obtained through real-world analysis could be more representative of reality.

Conclusion

The Brazilian Delphi panel revealed critical unmet needs to fulfill patients' preferences in managing hemophilia A in

Brazil. Venous access and infusion frequency were the most considerable barriers to patients' treatment, and emicizumab was considered an excellent therapeutic option. Thus, the results of this Brazilian Delphi panel may be helpful for health policymakers in developing new strategies for better disease management in the country.

Acknowledgments

The authors thank Juliana Aragão and Josue Silva Barros for the work during the structuring of the Brazilian Delphi panel. Asas Avaliação Econômica em Saúde was responsible for the Delphi process. Editorial assistance in the preparation of the manuscript was provided by Sense.

References

- Aledort L, Mannucci PM, Schramm W, Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus*. 2019;17(6):479-86.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro Anvisa emicizumabe [Internet]. 2019. Available on: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351624847201781/?nomeProduto=hemicibra>. Accessed on: Oct 8, 2020.
- Blair HA. Emicizumab: A Review in Haemophilia A. *Drugs*. 2019;79(15):1697-707.
- Brackmann HH, White GC, Berntorp E, Andersen T, Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia*. 2018;24 Suppl 3:3-14.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Manual de hemofilia. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 80p.
- Cao O, Loduca PA, Herzog RW. Role of regulatory T cells in tolerance to coagulation factors. *J Thromb Haemost*. 2009;7(Suppl 1):88-91.
- Dalkey N, Helmer O. An experimental application of Delphi method to use experts. *Manag Sci*. 1963;9:458-67.
- Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, Pencharz PB, Ling SC, Moore AM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):401-9.
- Ferreira AA, Leite IC, Bustamante-Teixeira MT, Guerra MR. Hemophilia A in Brazil – epidemiology and treatment developments. *J Blood Med*. 2014;5:175-84.
- Hasson F, Keeney S, McKenna H. Research guidelines for the Delphi survey technique. *J Adv Nurs*. 2000;32(4):1008-15.
- Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al. Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A. *Hamostaseologie*. 2020;40(5):561-71.
- Hsu CC, Sandford BA. The Delphi technique: Making sense of consensus. *Pract Assessment Res Eval*. 2007;12(10):1-8.
- Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, et al. Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am J Hematol*. 2017;92(7):695-705.
- Mahony BO, Savini L, Hara JO, Bok A. Haemophilia care in Europe – A survey of 37 countries. *Haemophilia*. 2017;23(4):e259-66.
- Mannucci PM, Tuddenham EG. The Hemophilias – From Royal Genes to Gene Therapy. *N Engl J Med*. 2001;344(23):1773-9.
- Massaroli A, Martini JG, Lino MM, Spenassato D, Massaroli R. Método Delphi como referencial metodológico para a pesquisa em enfermagem. *Texto Contexto Enferm*. 2018;26(4):1-9.

- Peyvandi F, Ettingshausen CE, Goudemand J, Jiménez-Yuste V, Santagostino E, Makris M. New findings on inhibitor development: from registries to clinical studies. *Haemophilia*. 2017;23:4-13.
- Powell C. The Delphi technique: Myths and realities. *J Adv Nurs*. 2003;41(4):376-82.
- Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Hemcibra (emicizumabe) [bula]. 2019. 28p.
- Schep SJ, Schutgens REG, Fischer K, Boes ML. Review of immune tolerance induction in hemophilia A. *Blood Rev*. 2018;32(4):326-38.
- Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(S6):1-158.
- van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2019;134(3):317-20.
- von Mackensen S, Kalnins W, Krucker J, Weiss J, Miesbach W, Albisetti M, et al. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia*. 2017;23(4):566-74.
- WFH – World Federation of Hemophilia. Report on the Annual Global Survey 2019. WFH; 2020.

Ministério da Saúde e Banco Mundial promovem lançamento da edição Especial Sustentabilidade e Eficiência do Sistema de Saúde Brasileiro



Em sessão solene ocorrida em 16 de março de 2022, o Ministério da Saúde e o Banco Mundial promoveram o Fórum de Lançamento da Edição Especial do *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* (JBES) Sustentabilidade e Eficiência do Sistema de Saúde Brasileiro.

A Edição Especial foi idealizada com o objetivo de promover reflexões sobre a eficiência do gasto em saúde, propondo ferramentas e novas formas de gestão que possam maximizar os recursos, que, por maiores que sejam, parecem nunca ser suficientes.

O evento, transmitido *on-line*, contou com a participação de Michele Gagnolati, Gerente para Saúde, Nutrição e População para a América Latina e Caribe do Banco Mundial, Alessandro Vasconcelos, Secretário Executivo Adjunto do Ministério da Saúde, Daniel Pereira, Diretor Substituto do Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento do Ministério da Saúde (DESID/MS), Everton Macêdo, Coordenador-Geral do DESID/MS, e de outras personalidades envolvidas na gestão de recursos para a saúde no Brasil.

Os autores, que submeteram seus artigos via chamada pública, tiveram 15 minutos para apresentar seus artigos e participar de debates conduzidos por moderadores. A discussão foi riquíssima e trouxe importantes *insights* para Gestores, Formuladores de Políticas Públicas de Saúde e demais interessados no tema.

O JBES coloca-se, assim, como o principal canal de compartilhamento do conhecimento gerado em Economia da Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil e espera, com essa edição, ter contribuído para um Sistema Único de Saúde (SUS) mais justo e inclusivo.

Veja o Fórum de Lançamento da Edição Especial em:
<https://youtu.be/ywMgCQf9bMo>

Acesse a Edição Especial na íntegra em: www.jbes.com.br



JBES

Jornal Brasileiro de Economia da Saúde
Brazilian Journal of Health Economics

Compartilhando evidências em
Economia da Saúde



Primeiro periódico independente de
Economia da Saúde na América Latina



Importante ferramenta para tomada
de decisão em processos de Avaliação
de Tecnologias em Saúde



Indexado nas bases
LILACS, LATINDEX e EBSCO



Parceria com o IATS (Instituto de Avaliação de
Tecnologia em Saúde) e outras instituições para
avaliação de artigos em processo *peer-review*



Número DOI aplicado a todos os artigos



Edição online com acesso livre e gratuito

Excelência editorial em benefício das
melhores práticas em Economia da Saúde

www.jbes.com.br



doctorpress