

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

DANIEL RESENDE FALEIROS

**ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: DIFERENÇAS ENTRE EVIDÊNCIAS
DO MUNDO REAL E MODELO TEÓRICO**

**Belo Horizonte
2016**

DANIEL RESENDE FALEIROS

**ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: DIFERENÇAS ENTRE
EVIDÊNCIAS DO MUNDO REAL E MODELO TEÓRICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito à obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientador: Prof. Dr. Augusto Afonso Guerra Júnior (Faculdade de Farmácia)

Coorientadores: Profa. Dra. Eli Iola Gurgel Andrade (Faculdade de Medicina) e Prof. Dr. Francisco de Assis Acurcio (Faculdade de Farmácia)

**Belo Horizonte
2016**

F187a Faleiros, Daniel Resende.
Análise de impacto orçamentário: diferenças entre evidências do mundo real e modelo teórico / Daniel Resende Faleiros. – 2016.
82 f. il.

Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior.
Co-orientadores: Eli lola Gurgel Andrade e Francisco de Assis Acurcio.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Orçamento – Teses. 2. Avaliação da Tecnologia Biomédica – Teses. 3. Economia da saúde – Teses. 4. – Sistema Unico de Saúde (Brasil) – Teses. I. Guerra Júnior, Augusto Afonso. II. Andrade, Eli lola Gurgel. III. Acurcio, Francisco de Assis. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. V. Título.

CDD: 338.473621

Dedico

Aloísio e Aparecida

Agradeço

Adriana, Blenda, Grazielle, Juliana, Leonardo, Lívia, Luciana, Marina, Rafael, Renata,
Rosângela, Silas, Wallace,

Airton, Alessandra, Brian, Cristina, Everton, Fabiola, Francisco, Graças, Iola, Juliana,
Micheline, Sueli, Vânia e

Augusto

RESUMO

Inovações tecnológicas criam novas realidades econômicas, sociais e culturais. As Avaliações de Tecnologias em Saúde objetivam (re)avaliar possibilidades tecnológicas, subsidiando à tomada de decisão das autoridades em saúde. A Análise de Impacto Orçamentário, como parte destas avaliações, procura conhecer as consequências financeiras, advindas da adoção de uma tecnologia, em um determinado sistema de saúde, apontando se tal tecnologia é factível aos usuários do sistema. Apesar de ser uma técnica recente, tem sido exigida por vários sistemas de saúde. Entretanto, estudos sugerem que poucas publicações atendem às definições estabelecidas pelas diretrizes e não atingem a qualidade desejada, apresentando resultados questionáveis. A fim de verificar tais hipóteses, este estudo tem como objetivo de investigar as diferenças entre as evidências do mundo real e o modelo teórico, seja por meio da verificação das publicações existentes, tendo como base a adesão destes estudos às principais características-chaves para estas análises, seja por meio da verificação do quanto os resultados do método brasileiro se aproximam dos resultados do mundo real. Uma revisão sistemática selecionou 92 publicações internacionais, possibilitando conhecer o quanto os estudos na vida real se afastam do modelo teórico. A maioria dos estudos publicados ainda está longe de alcançar um padrão de excelência, indicando baixa adesão às características-chaves. Além disso, muitos estudos relatam conflitos de interesse e financiamento das empresas farmacêuticas. Por outro lado, uma análise comparativa possibilitou conhecer o quanto os resultados do modelo teórico se afastam dos resultados da vida real. Restou comprovadas grandes diferenças entre achados teóricos e evidências do mundo real, relativos ao impacto orçamentário do medicamento Adalimumabe, para Artrite Reumatoide, incorporado pelo Sistema Único de Saúde. Em conjunto os resultados apontam para a necessidade de aperfeiçoamento do método de Análise de Impacto Orçamentário, com a revisão das diretrizes brasileiras, objetivando incrementar avanços metodológicos.

Palavras-chave: Orçamentos; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Economia da Saúde; Sistema Único de Saúde.

ABSTRACT

Technological innovations create new economic, social and cultural realities. Evaluations of Health Technologies aim at (re) evaluating technological possibilities, subsidizing decision-making by health authorities. Analysis of Budgetary Impact, as part of these evaluations, seeks to know the financial consequences of approving a technology in each health system, pointing out if such technology is accessible to system users. Although it is a recent technique, it has been required by many health systems worldwide. However, studies suggest that few publications meet the definitions established by the guidelines and do not reach the desired quality, presenting questionable results. To verify such hypotheses, this study aims to investigate the differences between the real-world evidence and the theoretical model. Also through the verification of existing publications, based on the adherence of these studies to the main key characteristics for these analysis. Also by verifying how the results of the Brazilian method approach the results of the real-world. A systematic review selected 92 international publications, making it possible to know how much the studies in the real-world move away from the theoretical model. Most published studies are still far from achieving a standard of excellence, indicating low adherence to key characteristics. In addition, many studies report conflicts of interest and funding of pharmaceutical companies. On the other hand, a comparative analysis made it possible to know how much the results of the theoretical model deviate from the real-life results. This study showed great differences between theoretical findings and real-world evidence regarding the budgetary impact of Adalimumab for rheumatoid arthritis, incorporated by the Unified Health System (SUS). Together, the results point to the need to improve the method of Budget Impact Analysis with the revision of the Brazilian Guidelines, aiming to increase methodological advances.

Key words: Budgets; Technology Assessment, Biomedical; Health Economics; Unified Health System

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Diagrama dos resultados de busca e seleção dos estudos publicados para a revisão sistemática	32
Figura 2. Evolução do número de estudos publicados de AIO, por ano (n = 92)	32
Figura 3 - Número de estudos segundo o número de características-chaves registradas para produção de AIO, por ano (de 2001 a novembro de 2015) (n = 92)	36
Figura 4 - Média anual do número de características-chaves atendidas para a produção de AIO e tendência de evolução (de 2001 a novembro de 2015) (n = 92)	37
Figura 5 - Impacto Orçamentário Incremental por comparação de cenários INF, ADA, ETA para SUSU (2006 a 2010).....	61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Origem dos estudos por continente e país, por períodos de tempo (n = 92)	33
Tabela 2 - Quantidade de características-chaves presente nos estudos com e sem financiamento de empresa farmacêutica e/ou conflito de interesse (n = 51 e n = 12)	37
Tabela 3 - Parâmetros gerais utilizados para AIO de ADA, para AR, no SUS (2006 a 2010)	56
Tabela 4 - Parâmetros específicos utilizados para AIO de ADA, para AR no SUS (2006 a 2010)	57
Tabela 5 - Número de pacientes ano e valores dos gastos por cenários para SUS (2006 a 2010)	61
Tabela 6 - Número de pacientes ano e valores dos gastos com ADA no cenário 3 para SUS (2006 a 2010).....	62
Tabela 7 - Número pacientes por ano de entrada para tratamento de AR (2006 a 2010) SUS..	62
Tabela 8 - Número de pacientes que utilizaram ADA, segundo a linha de cuidado medicamentoso (2006 a 2010) SUS	63
Tabela 9 - Número de procedimentos para os tratamentos de AR e respectivos gastos segundo categorias de procedimentos realizados e respectivos gastos (2006/2010) SUS.....	63
Tabela 10 - Número de procedimentos para os tratamentos de AR e respectivos gastos segundo subcategorias de procedimentos realizados e respectivos gastos (2006/2010) SUS	64
Tabela 11 - Valor do gasto com medicamentos biológicos utilizados para tratamento de AR (2006 a 2010).....	64
Tabela 12 - Número de procedimentos para os tratamentos de AR com ADA e respectivos gastos segundo subcategorias de procedimentos e respectivos gastos (2006/2010) SUS.....	65
Tabela 13 - Número de pacientes que utilizaram biológicos, contabilizados no mês de dezembro do ano de entrada no tratamento AR, SUS (2006 a 2010).....	65

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASPS	Ações e Serviços Públicos de Saúde
ADA	Adalimumabe
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
AR	Artrite Reumatóide
AIH/SIH/SUS	Autorização de Internação Hospitalar do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde
APAC/SIA/SUS	Avaliação de Procedimento de Alta Complexidade e Custos do Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
BPS	Banco de Preços em Saúde
BIA	<i>Budget Impact Analyses</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças 10ª Revisão
COCHRANE	<i>The Cochrane Collaboration</i>
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
CITEC	Comissão para Incorporação de Tecnologias
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONJUR/MS	Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde
Capes	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
DECIT	Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde
ETA	Etanercepte
TNF α	Fator de Necrose Tumoral alfa
FAPEMIG	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais
GPES/UFMG	Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais
GPFE/UFMG	Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas
INF	Infliximabe
MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMCD	Medicamentos Modificadores do Curso da Doença
R\$ (mil)	Milhares de reais
MS	Ministério da Saúde
Opas	Organização Pan-Americana da Saúde
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i>
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SIA/SUS	Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde
SIM/SUS	Sistema de Informação de Mortalidade do Sistema Único de Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

SUMÁRIO

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	12
1.1 Introdução.....	12
1.2 Avaliação de Tecnologias em Saúde	14
1.3 Análise de Impacto Orçamentário	15
1.4 Judicialização em saúde	18
1.5 Adalimumabe.....	20
1.6 Artrite Reumatoide.....	20
2 OBJETIVOS	22
2.1 Objetivo geral	22
2.2 Objetivos específicos.....	22
3 MÉTODOS.....	23
3.1 Desenho do estudo	23
3.1.1 Revisão sistemática	23
3.1.2 Estudo comparativo de resultados.....	25
4 ARTIGO DE RESULTADOS 01	27
5 ARTIGO DE RESULTADOS 02	52
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	74
7 CONCLUSÕES.....	76
8 ASPECTOS ÉTICOS.....	77
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
APÊNDICES	83
APÊNDICE A - Artigo 01 publicado	83
ANEXOS	96
ANEXO A - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa	96

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho constitui-se como Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, na área de concentração em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, sob a linha de pesquisa Farmacoeconomia, com o objetivo de obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

O estudo procura contemplar os objetivos da linha de pesquisa com o desenvolvimento de avaliação econômica aplicada a medicamentos, analisando os custos de terapia farmacêutica, identificando, medindo e confrontando seus resultados e consequências conceituais e econômicas.

O trabalho é apresentado no formato de volume final com artigos científicos, conforme permite o regulamento do Programa. O primeiro artigo trata de uma revisão sistemática que investiga a evolução das Análise de Impacto Orçamentário para medicamentos, indexadas pelas bases de artigos científicos, tendo como parâmetro a adesão dos estudos às principais características-chaves preconizadas sobre o tema.

O segundo artigo, uma avaliação de tecnologias em saúde, procura conhecer e comparar o resultado teórico de Análise de Impacto Orçamentário e o resultado real de gastos do Sistema Único de Saúde, relativo à utilização do medicamento adalimumabe, para o tratamento de Artrite Reumatóide. Desta forma este volume contém:

1. Considerações iniciais com a apresentação do tema e justificativa.
2. Apresentação dos objetivos do estudo.
3. Primeiro artigo: Análise de impacto orçamentário de medicamentos: atualização de revisão sistemática e implicações.
4. Segundo artigo: Análise de impacto orçamentário de medicamentos: modelo teórico versus evidências do mundo real.
5. Considerações finais compreendendo aspectos críticos e relevantes do estudo.
6. Apêndice com a publicação original em inglês do primeiro artigo.
7. Anexo com a aprovado do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 Introdução

O direito à saúde no Brasil é disciplinado pelos princípios da universalidade, integralidade e equidade que são responsáveis pela garantia de acesso de todos os cidadãos às Ações e Serviços Públicos de Saúde (ASPS) de forma a promover, proteger e recuperar a saúde (BRASIL, 1988). Tal garantia, expressa na Constituição Federal de 1988, imputa ao Poder Público o estabelecimento de políticas públicas, bem como a regulamentação, fiscalização, controle e a execução de ASPS, em sua forma direta ou por terceiros, segundo normas específicas, destinadas a viabilizar o financiamento destas ações e serviços.

A fim de concretizar esta extraordinária empreitada em um país continental como o Brasil, com inúmeras formas de diversidade e centenas de milhões de pessoas, foi instituído o Sistema Único de Saúde (SUS). Este sistema, organizado para além do balizamento constitucional, teve como uma de suas primeiras normativas específicas a Lei nº. 8.080/90, constituindo-se como a Lei Orgânica da Saúde, e a Lei nº. 8.142/90, que disciplina a participação da comunidade na gestão do sistema. Assim, mediante o direito à saúde preconizado, referenciado por políticas públicas específicas, bem como um sistema para viabilizá-lo, qualquer pessoa em solo nacional tem o direito de atenção integral à saúde (BRASIL, 1990a,b).

Notadamente naquilo a que se refere à assistência farmacêutica, a política pública constituída estabelece garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população a medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 1998). Financiamento, programações, aquisições, logística, armazenamento, distribuição e dispensação são de responsabilidade da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, em conformidade com critérios técnicos e administrativos disciplinados em acordo com as diretrizes da Política Nacional de Assistência Farmacêutica (BRASIL, 2004) e a Política Nacional de Medicamentos (BRASIL, 1998), em harmonia com a Política Nacional de Saúde no Brasil (BRASIL, 1990).

Tendo como baliza tais políticas e ainda considerando a lógica organizacional do sistema, inclusive financeira, foram estabelecidos pelo Ministério da Saúde (MS) Componentes da Assistência Farmacêutica. Tais componentes, criados e redesenhados ao longo das duas últimas décadas, são divididos em Básico, Estratégico e Especializado.

O Básico é responsável pelos medicamentos que dão suporte às ações de atenção primária em saúde. São financiados pelas três esferas de gestão do sistema e adquiridos de forma centralizada nos estados, que os distribuem aos seus municípios, ou mesmo pelos próprios municípios. O Estratégico é responsável pelos medicamentos destinados ao tratamento de doenças com perfil endêmico relevante nacionalmente ou em regiões específicas. São em sua maioria financiados e adquiridos de forma centralizada pela gestão federal do sistema, o MS, que os encaminha para os estados, responsáveis pela distribuição aos municípios, ou que realiza a dispensação em pontos específicos. O Especializado é responsável pelos medicamentos que apresentam um impacto financeiro elevado e que são imprescindíveis à integralidade de tratamentos definidos em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Também o financiamento deste se dá pelas três esferas de gestão, porém por meio de listas específicas. Alguns deles são financiados e adquiridos pela União, outros financiados pela União, mas adquiridos pelos estados, outros financiados e adquiridos pelos estados e ainda alguns poucos que são adquiridos pelos municípios, no bojo do Componente Básico (BRASIL, 2013b; 2013c).

Para além deste arranjo, estão os medicamentos de uso hospitalar, financiados e adquiridos diretamente pelos hospitais públicos e também os medicamentos dedicados aos tratamentos oncológico e oftálmico, que possuem dupla forma de aquisição: parte centralizada pelo gestor federal – distribuída pelas redes temáticas estabelecidas – parte descentralizada pelas instituições e posteriormente ressarcidas financeiramente por meio de procedimentos específicos.

A fim de alcançar racionalidade na prestação de medicamentos à população a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) (BRASIL, 2015) passou a definir como medicamento essencial todos os produtos selecionados pelo SUS, independentemente de seu custo, destinados a garantir o acesso da população aos tratamentos farmacológicos em todos os níveis de atenção (ACURCIO, 2013).

Além disso, por meio da Lei 12.401/11, regulamentada pelo Decreto 7.646/2011 e Portaria MS nº 2.009/12, foi constituída e conferida à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) o papel de assessorar o MS nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde, na constituição ou na alteração dos PCDT e na atualização da RENAME (BRASIL, 2011a,b, 2012b).

Tal assessoramento – no tocante à Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), responsável por produzir subsídios à tomada de decisão quanto à incorporação de tecnologias no sistema público de saúde brasileiro – consiste na produção de relatórios sob a perspectiva do financiador do sistema, que levam em consideração, dentre outros, a análise do impacto orçamentário (BRASIL, 2012b).

1.2 Avaliação de Tecnologias em Saúde

Inovações tecnológicas criam novas realidades econômicas, sociais e culturais. Como tal, hábitos e atitudes se transformam e moldam novos comportamentos em saúde. São inegáveis as enormes melhorias que as novas tecnologias e comportamentos trazem à saúde humana, no entanto, uma das grandes ameaças à integridade de qualquer sistema de saúde é enveredar-se por uma verdadeira espiral de medicalização e incorporação tecnológica, sem a devida análise crítica de benefícios, custos e de interesses alheios ao bem-estar coletivo (ANDRADE *et al*, 2008).

ATS tem, dentre outros, o objetivo de analisar as novas tecnologias, bem como reavaliar aquelas em uso, além de promover a revisão, atualização e mudanças de protocolos em consonância com as reais necessidades atuais sociais em saúde. Tem dentre seus pilares a relevância e o impacto da incorporação da tecnologia, bem como a existência de evidências científicas de segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade para a adequada elaboração de estudos de avaliação econômica e de importância clínico-terapêutica da tecnologia, avaliada em comparação às demais (BRASIL, 2009a).

No Brasil, objetivando atender tais objetivos, foi criada a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS), que se constitui como um circuito de instituições que atuam com a finalidade de promover e difundir a ATS no Brasil. A REBRATS tem como

princípios norteadores a qualidade e excelência na conexão entre pesquisa, política e gestão nas diversas fases de avaliação de tecnologias (incorporação, difusão, abandono), no tempo oportuno e no contexto para o qual a atenção é prestada (BRASIL, 2011c).

No processo de desenvolvimento, avaliação e implementação de tecnologias em saúde é necessário que o sistema de saúde faça cumprir algumas etapas: Segurança (ensaios clínicos fases I e II); Eficácia (ensaios clínicos fases III); Efetividade (estudos observacionais e ensaios clínicos pragmáticos); Eficiência (custo-efetividade e custo-utilidade); Factibilidade (impacto orçamentário) (BRASIL, 2012c).

As duas últimas etapas, com seus respectivos desdobramentos, constituem-se por um elenco de atividades voltadas para a avaliação econômica. Para tal, o primeiro passo é a realização de estudos do tipo custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-minimização.

Tais estudos possibilitam análises comparativas de duas ou mais tecnologias ou estratégias em saúde, mutuamente excludentes, no que diz respeito aos seus desfechos em saúde e aos seus custos ao longo de um determinado período. O segundo passo diz respeito à Análise de Impacto Orçamentário (AIO), por meio do qual é possível a integração das informações de custos, com estimativas epidemiológicas, do tamanho da população e com as indicações de uso da nova tecnologia, objetivando conhecer a acessibilidade da tecnologia a população de um determinado sistema de saúde (BRASIL, 2012c).

Avaliações econômicas em saúde se constituem como ferramentas eficientes para racionalizar a alocação de recursos, bem como para a orientação dos gastos nos sistemas de saúde. Para tal, além da procura de maximização da eficiência na alocação dos recursos, o financiador deverá analisar se a inclusão da uma tecnologia é compatível com o orçamento disponível (ARAÚJO *et al*, 2007).

1.3 Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

Uma AIO pode ser entendida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma tecnologia em saúde, em um determinado sistema de saúde. O

principal papel desse tipo de avaliação é prever qual será o impacto financeiro de uma possível incorporação de tecnologia, considerando-se o gasto atual com uma dada condição de saúde, a fração de indivíduos elegíveis para a nova intervenção, os custos diretos da nova intervenção e o grau de inserção da mesma após sua incorporação (FERREIRA-DA-SILVA *et al*, 2012).

Uma AIO complementa as avaliações econômicas em saúde que possibilitam os cálculos dos custos e benefícios de uma nova intervenção em saúde, em face às estratégias existentes. Tais avaliações permitem determinar eficiência, eficácia e segurança na tomada de decisão. Entretanto, os tomadores de decisão necessitam de uma etapa que possibilite conhecer o impacto financeiro da intervenção nos orçamentos públicos. Isto porque, uma nova tecnologia pode ser efetiva, mas, ao mesmo tempo, pode não ser acessível aos usuários de um sistema de saúde (KOHLI *et al*, 2012).

Apresenta-se como uma ferramenta cujos conceitos fundamentais e métodos somente tomaram forma recentemente. É uma técnica relativamente nova, tendo Trueman, Drummond e Hutton como os primeiros a introduzir AIO na literatura de saúde (TRUEMAN *et al*, 2001).

Entretanto, o crescente conflito entre a necessidade de incorporação de novas tecnologias na atenção à saúde e a necessidade de adequar o uso das novas tecnologias a recursos financeiros limitados tem fomentado de forma significativa a construção e aplicação deste instrumento (BRASIL, 2012c).

Existem diferentes modelos econômicos para a realização de uma AIO, em que é possível estimar qual será a necessidade de comprometimento de recursos financeiros, para viabilizar a inclusão de uma tecnologia a um sistema de saúde. Assim, AIO pode fornecer estimativas dos custos financeiros da incorporação de um determinado medicamento, por meio de previsões, com diferentes combinações de fármacos ou tratamentos para uma doença específica, bem como a utilização de diferentes cenários e condições para implementação da tecnologia estudada. Esta diversidade pode ajudar na avaliação de acessibilidade das diferentes opções, informando ainda qual o impacto proporcionado por cada uma das opções analisadas (MOELLMANN-COELHO *et al*, 2010).

Países europeus, Austrália e Canadá têm exigido dos fabricantes de novas tecnologias em saúde AIO, objetivando auxiliar na tomada de decisão relativa aos pedidos de reembolsos das tecnologias a serem incorporadas. Normalmente os estudos amparam-se em diretrizes de agências de tecnologia em saúde, órgãos governamentais ou manuais de boas práticas de instituições internacionais dedicadas a avaliações econômicas em saúde (GARATTINI *et al*, 2011).

Alguns países desenvolveram ferramentas, adotando métodos epidemiológicos e econômicos, a fim de possibilitar a alocação equacionada de recursos financeiros, bem como auxiliar o planejamento orçamentário por parte do gestor em saúde. O Brasil é um destes países. A proposta brasileira para AIO de fármacos assemelha-se às recomendações canadenses e australianas, sobretudo com a elaboração e utilização de planilhas eletrônicas que funcionam como roteiro e ferramenta para o cálculo do impacto orçamentário (BRASIL, 2012c).

O Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde (DECIT), em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), elaborou, atendendo a uma demanda da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o Manual de Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário para o Sistema de Saúde do Brasil. As análises – necessárias ao processo de incorporação de tecnologias em saúde que tramitam pela CONITEC – realizadas com o emprego destas diretrizes, apresentam-se como ferramenta importante à tomada de decisão por parte do gestor público, especialmente em casos críticos, que demandam altos investimentos por parte do sistema público de saúde. (BRASIL, 2012b;c)

Apesar de ser uma técnica recente, estudos procuraram conhecer o estado da arte das AIO realizadas para medicamentos. Mauskopf *et al*. (2005) analisaram 10 estudos multinacionais, com o registro dos agravos abordados, os comparadores utilizados, os desfechos, além dos desenhos estabelecidos para os estudos e os resultados alcançados. Orlewska *et al* (2009) analisaram 34 estudos multinacionais, com o registro dos métodos utilizados. Recentemente, van de Vooren *et al* (2014) analisaram 17 estudos europeus, inovando em relação ao registro da presença de outras avaliações econômicas ligadas às análises.

Ainda mais recentemente, em junho de 2016, Mauskopf & Earnshaw (2016) examinaram 45 estudos norte-americanos, averiguando se as análises consideraram as diretrizes recomendadas, com a adoção dos elementos-chave necessários ao modelo AIO.

Vale registrar ainda um estudo realizado por Garattini & van de Vooren (2011) por meio do qual verificaram cinco análises multinacionais, com o objetivo de esclarecer o papel de AIO frente a outros tipos de avaliações econômicas em saúde.

Entretanto, segundo os autores poucas publicações atenderam às definições estabelecidas e muitas não atingiram a qualidade desejada, apresentando resultados questionáveis (MAUSKOPF *et al*, 2005; ORLEWSKA *et al*, 2009; van de VOOREN *et al*, 2014, MAUSKOPF & EARNSHAW, 2016)

1.4 Judicialização em saúde

Novas tecnologias em saúde nem sempre são incorporadas com a velocidade desejada pelos mercados, visto que os sistemas de saúde devem garantir aos seus beneficiários segurança do uso de cada nova tecnologia, por meio da realização de todas as etapas das ATS. Uma das formas de acelerar tal processo, ou mesmo de pressionar pela incorporação de novas tecnologias, é a via judicial, fenômeno denominado judicialização da saúde.

Tal fenômeno aporta no cenário da gestão dos serviços de saúde com o poder de embarçar a execução de políticas de saúde, uma vez que o cumprimento das decisões judiciais para fornecimento de ações e serviços de saúde – notadamente para os medicamentos, por representarem a maior parte das demandas – acarreta gastos elevados e não programados para o sistema (MACHADO *et al*, 2011).

Assim, se por um lado as decisões judiciais visam a garantia do atendimento ao direito às necessidades do cidadão, por outro, remetem ao gestor uma complexa responsabilidade de decisão, que muitas vezes contradita o princípio da equidade em saúde na alocação de recursos públicos (ANDRADE *et al*, 2008).

De fato, a judicialização para o fornecimento de medicamentos que estão presentes nas listas oficiais públicas é forma legítima de garantir o direito à assistência individual terapêutica. A divergência se refere ao acesso a medicamentos que não constam nas listas públicas integrantes da política da assistência farmacêutica do SUS (PEPE *et al*, 2010).

Neste sentido, o direito à saúde passa a ser confundido com a obrigação da entrega de qualquer medicamento disponível no mercado, ou até mesmo aqueles sem o necessário registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em detrimento a observância das questões técnicas, bem como das políticas e normativas estabelecidas pelo Poder Público (VIEIRA, 2008;2009).

Relatório elaborado pela Advocacia Geral da União - Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (CONJUR/MS), denominado “Intervenção Judicial na saúde pública - Panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das Justiças Estaduais” apresenta como crescente o volume de gastos anuais do erário dedicados ao atendimento de ordens judiciais pelo gestor federal do SUS (BRASIL, 2012a; 2013a;).

Tal relatório lista os 20 itens que apresentaram o maior custo para atendimento das ordens judiciais em 2010. Destacam-se os medicamentos que trazem na denominação os sufixos ASE (representando enzimas para terapias de reposição, obtidas por engenharia genética) e ABE (representando anticorpos monoclonais, obtidos pela mistura de moléculas de imunoglobulinas). O relatório informa que 4% de todo o orçamento do MS no ano de 2010 para medicamento foram destinados ao atendimento de apenas 632 cidadãos, que tiveram seu direito à saúde (re)conduzido pela via judicial (BRASIL, 2012a, 2013a).

Ao encontro destes resultados Nascimento (2012) confirma a presença de anticorpos monoclonais entre os medicamentos que mais contam com ordens judiciais como a garantia de acesso, contra o gestor estadual do SUS de Minas Gerais, no ano de 2011.

Perfil semelhante foi registrado em estudos do Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Universidade Federal de Minas Gerais (GPES/UFMG), realizados entre os anos de 2008 e 2012 (UFMG, 2008; UFMG, 2012).

No mesmo sentido, Machado (2011) registra que entre os produtos mais solicitados nas ações judiciais por medicamentos, contra o gestor estadual do SUS/MG, segundo dados coletados na Advocacia do Estado, entre os anos de 2005 e 2006, estavam os imunossupressores Adalimumabe, Etanercepte e Infliximabe para o tratamento de Artrite Reumatoide (AR).

Campos Neto (2012) analisando dados coletados no núcleo de atendimento às ações judiciais por medicamentos da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, registra que, entre os anos de 1999 e 2009, os medicamentos mais demandados judicialmente compunham o subgrupo terapêutico “imunossupressores”, do subgrupo químico “anticorpos monoclonais”, quais sejam: Adalimumabe, Etanercepte, Infliximabe.

1.5 Adalimumabe

Adalimumabe (ADA) é um medicamento (princípio ativo) que tem como mecanismo de ação anti-TNF que inibe o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ao se ligar aos receptores de TNF na superfície celular, com indicação para o tratamento de Artrite Reumatoide (AR) ativa moderada a grave em pacientes adultos com resposta inadequada a fármacos antirreumáticos modificadores da doença (BRASIL 2002, 2006; 2008, 2013b).

A incorporação dos medicamentos biológicos no SUS teve início no ano de 2002. O medicamento ADA para o tratamento de AR foi incorporado no sistema no ano de 2006, após um período de forte pressão proveniente de ações judiciais (MACHADO 2011; CAMPOS NETO, 2012).

De fato, alguns pesquisadores apontam a judicialização como um fenômeno planejado, com forte relação entre o aumento de demandas judiciais ao sistema por uma nova tecnologia e a subsequente incorporação da mesma. Como exemplo, citam a incorporação dos medicamentos para a AIDS, insulina Glargina, Etanercepte e Adalimumabe (MESSEDER, 2005; CAMPOS NETO, 2012).

1.6 Artrite Reumatoide

AR é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra articulares, que devido à erosão

de cartilagem e do osso leva a deformidade e destruição das articulações (BRASIL 2002, 2006; 2008, 2013b).

É uma condição que apresenta prevalência mundial de 0,3% a 1,0% da população adulta (WOOLF & PFLEGER, 2003). No Brasil, estudos registram valores entre 0,2% a 1% (MARQUES-NETO, 1993).

O tratamento tem como objetivos principais maximizar a qualidade de vida dos pacientes, prevenindo e controlando a lesão articular, bem como prevenir a perda de função e diminuir a dor. O tratamento tem por finalidade a remissão da doença, apesar de ser raramente alcançada (BERTOLO, 2007).

Por ser uma doença crônica, para além dos sintomas e da perda de qualidade de vida dos pacientes, demanda tratamento prolongado e custos elevados para os pacientes e para os sistemas de saúde nos quais estão inseridos. Após 10 anos do início da doença, cerca de 50% dos pacientes se apresentam impossibilitados de trabalhar, gerando um impacto socioeconômico significativo, tanto para a sociedade, quanto para o indivíduo (BRASIL, 2011).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar a evolução de AIO, tendo como base a adesão dos estudos às principais características-chave, preconizadas para a realização destas análises e verificar se a técnica de AIO constituída para o SUS é compatível com a realidade.

2.2 Objetivos específicos

1. Realizar Revisão Sistemática multinacional de AIO dedicadas a medicamentos, a fim de conhecer se os estudos publicados, não realizados por agências de ATS, atenderam as características-chaves para a realização de AIO (Artigo 01).
2. Conhecer o resultado teórico de AIO, calculado em conformidade com a metodologia estabelecida pela diretriz brasileira, e o real gasto do SUS relativo ao medicamento ADA, para o tratamento de AR, entre os anos de 2006 e 2010, com a finalidade de confrontá-los (Artigo 02).

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de uma proposta de avaliação econômica em saúde, notadamente AIO, no âmbito das ATS. O estudo foi dividido em duas partes, conforme os objetos específicos estabelecidos: 1. Revisão Sistemática, um estudo transversal; 2. Comparação dos resultados de uma AIO modelo teórico e evidências do mundo real, um estudo retrospectivo.

Abaixo estão descritos os principais parâmetros metodológicos estabelecidos para cada um dos estudos, descritos detalhadamente no corpo de cada artigo, constantes nas seções 4. ARTIGO DE RESULTADOS 01 e 5. ARTIGO DE RESULTADOS 02.

3.1.1 Revisão sistemática

Realizada de acordo com as orientações Cochrane Collaboration *Handbook* (GREEN, 2011) e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis - PRISMA (LIBERATI, 2009).

Critérios de elegibilidade

Estudos primários com o desenho “análise de impacto orçamentário” e como intervenção “medicamento”. Data e idioma da publicação não foram critérios de exclusão.

Buscas das publicações

A busca bibliográfica foi realizada em bases eletrônicas indexadas de artigos científicos: PubMed, Central (COCHRANE), Centre for Reviews and Dissemination (University of York) e na base regional Lilacs e em literatura cinzenta.

Seleção dos estudos

Ocorreu em duas fases: Leitura realizada por dois revisores de títulos / resumos e posterior leitura de textos completos. Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Foram excluídos estudos teóricos, análises realizadas por Agência de ATS,

estudos de comparação entre dosagens e comparação de medicamento com procedimento ou equipamento.

Seleção de parâmetros para a análise dos estudos selecionados

Para a análise dos estudos, foram selecionados os parâmetros constantes nos principais trabalhos publicados sobre método para realização de uma AIO (TRUEMAN *et al*, 2001; ORLEWSKA *et al*, 2005; MAUSKOPF *et al.*, 2005, 2007; MARSHALL *et al*, 2008; GARATTINI *et al*, 2011; NUIJTEN *et al*, 2011; SULLIVAN *et al*, 2014).

Desta forma, foram estabelecidas as seguintes características-chaves para a análise, verificadas em cada uma das publicações:

1. **Informações sobre o sistema de saúde** - Informações sobre as características que influenciam o orçamento e que podem ser afetadas pela decisão de cobertura;
2. **Perspectiva adotada** - Do titular do orçamento;
3. **População de interesse** - Pacientes elegíveis para a intervenção;
4. **Análise de cenários** - Mix de intervenção atual e alternativas para a população elegível;
5. **Custos diretos** - Custos com medicamentos, internação, tratamento de eventos adversos, necessidade de co-internação, dentre outros;
6. **Horizonte temporal** - De 1 a 5 anos. Resultados devem ser apresentados de acordo com cada período orçamentário;
7. **Método de cálculo (framework)** - Planilhas eletrônicas com utilização de modelos estáticos ou dinâmicos, seguindo orientação metodológicas de boas práticas;
8. **Avaliação da incerteza** - Realização de análise de sensibilidade;
9. **Validação** - Testes de calibração dos critérios das modelagens proporcionando credibilidade às estimativas.

Coleta e análise de dados

Ocorreu por meio de formulário eletrônico específico. Os dados foram coletados de forma duplicada. Dois revisores designados de forma cega e aleatória utilizaram o formulário eletrônico específico para registrar as características de cada um dos estudos selecionados.

3.1.2 Estudo comparativo de resultados

Trata-se de uma comparação objetivando conhecer os resultados alcançados com a utilização do modelo teórico de AIO e do gasto real do SUS com o medicamento ADA. Para ambos os cálculos foram adotados os critérios estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide vigente no período analisado (BRASIL, 2006, 2008). A escolha de ADA se deu por ter sido um dos medicamentos mais demandados ao SUS, por meio de ações judiciais, com destaque para 2006, justamente o ano em que o medicamento foi incorporado pelo sistema (MACHADO, 2011). A análise teve como horizonte temporal cinco anos, tendo com perspectiva da análise o SUS. Os cenários foram identificados segundo projeções da divisão do mercado entre os medicamentos e da taxa de difusão de ADA.

Cálculo do impacto orçamentário mundo real: dados SUS

Os cálculos foram realizados a partir de um banco de dados construído com informação provenientes do SUS (perfil do usuário, dados ambulatoriais e hospitalares). Citado banco foi construído com utilização da técnica de relacionamento determinístico-probabilístico, realizado por meio de *linkage* dos registros que apresentaram identificador único confiável (determinístico), bem como para os demais por meio de ponderação dos identificadores, segundo grau de certeza e precisão do pareamento (probabilístico).

Cálculo modelo teórico: diretriz SUS com dados da literatura científica

Foi empregada a metodologia estabelecida pelas Diretrizes Metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (BRASIL, 2012c), com utilização da respectiva planilha eletrônica. Os cálculos foram realizados de forma retroativa tendo como base o ano de 2006. A fonte de dados para os cálculos teóricos foi a literatura científica disponível à época e dados e informações do mercado, valendo-se das variáveis epidemiológicas, custos diretos, associados e evitáveis, dentre outras. A avaliação de incertezas foi realizada por meio do recálculo da planilha de AIO com mudança dos valores da divisão do mercado entre os medicamentos e da taxa de difusão de ADA, população e preços dos medicamentos.

Ajustes econômicos

Ajustes para a inflação e para taxa de descontos não são recomendados nas análises de impacto orçamentário. Tais mecanismos objetivam apresentar valores futuros como se do presente fossem ou vice-versa. Ademais, o objetivo da AIO é fornecer informações para o planejamento financeiro presente. Assim, o valor obtido em uma AIO corresponde a um valor presente e será utilizado pelo gestor nas estimativas orçamentárias do exercício financeiro presente, sem reajustes pela inflação, nem influenciado por descontos (BRASIL, 2012c).

Entendendo que o horizonte temporal da pesquisa é curto, que os valores de insumos e procedimentos não são atualizados anualmente pelos SUS e que os resultados de AIO devem demonstrar o impacto real ao tempo de análise, não foram utilizados quaisquer tipos de descontos, atualização ou indexações.

4 ARTIGO DE RESULTADOS 01

Título

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE MEDICAMENTOS: ATUALIZAÇÃO DE REVISÃO SISTEMÁTICA E IMPLICAÇÕES

BUDGET IMPACT ANALYSIS OF MEDICINES: UPDATED SYSTEMATIC REVIEW AND IMPLICATIONS

Autores

Daniel Resende Faleiros^a;
Juliana Álvares^a;
Alessandra Maciel Almeida^a;
Vânia Eloisa de Araújo^c;
Eli Iola Gurgel Andrade^b;
Brian B. Godman^{d,e,f};
Francisco A. Acurcio^{a,b};
Augusto A. Guerra Júnior^a

^aFaculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^bFaculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^cFaculdade de Odontologia, Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil;

^dStrathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow, Reino Unido;

^eDivision of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia;

^fLiverpool Health Economics Centre, Liverpool University, Liverpool, Reino Unido.

Revista da publicação

EXPERT REVIEW OF PHARMACOECONOMICS & OUTCOMES RESEARCH, 2016

Taylor & Francis Group

Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2016.1159958>>

Artigo enviado: 20 de novembro de 2015.

Aceito: 26 de fevereiro de 2016.

Publicado *online*: 17 de março de 2016.

RESUMO

A presente avaliação tem como objetivo conhecer se os estudos publicados de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) para medicamentos apresentaram as características-chaves necessárias a elaboração deste tipo de análise. O objetivo foi alcançado por meio da realização de uma revisão sistemática, com a verificação das características adotadas em cada estudo. Foram analisados estudos publicados entre os anos de 2001 e 2015 tendo como objetivo "análise de impacto orçamentário" e intervenção "medicamento". Os estudos foram selecionados com base em seus títulos/resumos e leitura completa dos textos. A verificação de cada estudo foi realizada de acordo com as características-chaves necessárias à elaboração de uma AIO. De 1.984 estudos, 92 foram identificados para revisão. Destes, 95% foram publicados na Europa ou nos EUA. O ano de 2012 registrou o maior número de publicações (16%), com posterior declínio. Do total, 48% dos estudos apresentaram entre 6 e 7 das 9 principais características-chaves necessárias. Apenas 22% declararam não ter conflito de interesses. Os resultados indicam uma baixa adesão às características-chaves que devem ser considerados para realização de AIO, e ainda forte viés de conflitos de interesses. Este é um problema que afeta as AIO que devem ser entendidas como de fundamental importância na incorporação de novos medicamentos, ou mesmo nas decisões de reembolso, nos sistemas de saúde.

PALAVRAS CHAVE

Análise Impacto Orçamentário; Medicamentos; Revisão sistemática; Diretrizes metodológicas

ABSTRACT

This evaluation determines whether published studies to date meet the key characteristics identified for budget impact analyses (BIA) for medicines, accomplished through a systematic review and assessment against identified key characteristics. Studies from 2001–2015 on 'budget impact analysis' with 'drug' interventions were assessed, selected based on their titles/abstracts and full texts, and their characteristics checked according to key criteria. Out of 1,984 studies, 92 were subsequently identified for review. Of these, 95% were published in Europe and the USA. 2012 saw the largest number of publications (16%) with a decline thereafter. 48% met up to 7 out of the 9 key characteristics. Only 22% stated no conflict of interest. The results indicate low adherence to the key characteristics that should be considered for BIAs and strong conflict of interest. This is an issue since BIAs can be of fundamental importance in managing the entry of new medicines including reimbursement decisions.

KEYWORDS

Budget impact analyses; Drugs; Medicines; Systematic review; Guidelines

1. INTRODUÇÃO

Análise de Impacto no Orçamento (AIO) é a última etapa da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), que permite aos gestores de saúde saberem se uma tecnologia em saúde comprovadamente segura, eficaz e eficiente é acessível à população de um determinado sistema.

Cada vez mais, AIO é vista como uma importante ferramenta no processo de tomada de decisões, em face a crescente pressão sobre os recursos orçamentários, provocada pelo envelhecimento da população e pelo lançamento contínuo de novas tecnologias de primeira linha em saúde [1,2]. Esta pressão tem aumentado a exigência entre os profissionais e os sistemas de saúde, a fim de que seja possível conhecer, no processo de tomada de decisão de incorporação de tecnologias, todos os aspectos relativos aos novos medicamentos, incluindo seu potencial impacto orçamentário. Esta necessidade tem levado os gestores dos sistemas de saúde a crescente utilização de projeção de possíveis ocorrências, a curto e médio prazo, especialmente no que tange a incorporação de novos medicamentos [1-3]. Neste cenário, nos últimos anos, os gestores de saúde e as principais instituições de ATS têm expandido suas diretrizes/orientações objetivando abranger AIO [4-8]. No entanto, AIO ainda não é uma técnica bem estabelecida na literatura. São poucos os estudos publicados de AIO que atendem a todas as definições estabelecidas. Alguns estudos sobre esta questão, incluindo revisões sistemática, apontam que muitas publicações não atingem a qualidade desejada, apresentando resultados questionáveis [4,5,8].

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem o objetivo de conhecer se os estudos publicados, não realizadas por agências de ATS, atendem às características-chaves para a realização de AIO para medicamentos. Adicionalmente, baseadas nos achados, oferecer orientações aos gestores de saúde e/ou controladores de orçamentos, nos processos de tomada de decisão de novas incorporações. Tais objetivos foram alcançados por meio da realização de uma revisão sistemática de estudos AIO publicados, da verificação das características adotadas em cada estudo e da análise dos resultados frente às características-chaves

necessárias a realização de uma AIO. Não foi objetivo deste estudo analisar a qualidade dos estudos de AIO publicados.

3. MÉTODOS

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as orientações Cochrane Collaboration Handbook [9] e Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA) [10]. Não foram incluídas AIO realizadas por Agências de ATS, pois o objetivo deste estudo não é avaliar a qualidade de AIO publicadas, mas sim de verificar se os estudos publicados apresentaram as principais características-chaves, tendo em vista que resultados questionáveis foram relatados [4,5,8].

Critérios de elegibilidade

Somente estudos primários que tiveram como objetivo “análise de impacto orçamentário” e como intervenção “medicamento” foram incluídos nesta revisão. Foram aceitas análises para novos medicamentos, bem como aquelas que compararam alternativas terapêuticas já existentes. Data e idioma da publicação não foram critérios de exclusão.

Buscas das publicações

A busca bibliográfica foi realizada até novembro de 2015, de forma sistematizada em bases eletrônicas indexadas de artigos científicos e na literatura cinzenta. A busca em bases eletrônicas de artigos ocorreu com o emprego dos parâmetros descritos nos critérios de elegibilidade, nas bases PubMed, Central (Cochrane), Centre for Reviews and Dissemination (University of York) e na base regional Lilacs. As buscas foram realizadas utilizando-se as estratégias especificamente construídas para cada uma das bases, com a utilização dos respectivos descritores *MeSH*. Ilustrações das estratégias de busca para PubMed, Central (Cochrane) e Lilacs estão incluídas no Apêndice (Apêndice 1 - A, B, C). O período analisado foi do ano de 2001 até novembro de 2015.

Seleção dos estudos

Após a execução das estratégias de buscas, as publicações foram organizadas em programa computacional específico, que excluiu duplicidades e distribuiu

eletronicamente, de forma cega e aleatória, cada um dos estudos entre os autores para as análises de seleção. Os revisores realizaram a seleção em duas fases: leitura de títulos e resumos (Fase 01) e leitura completa dos textos (Fase 02). Discordâncias foram resolvidas por um terceiro revisor. Foram excluídos estudos teóricos, análises realizadas por Agência de ATS, estudos de comparação entre dosagens ou via de aplicação e comparação de medicamento com procedimentos ou equipamentos.

Coleta e análise de dados

Um formulário eletrônico específico foi utilizado para registrar as principais características das publicações incluídas no estudo. Os dados foram coletados de forma duplicada, com cada estudo designado de forma cega e aleatória, para pelo menos dois avaliadores independentes entre os autores.

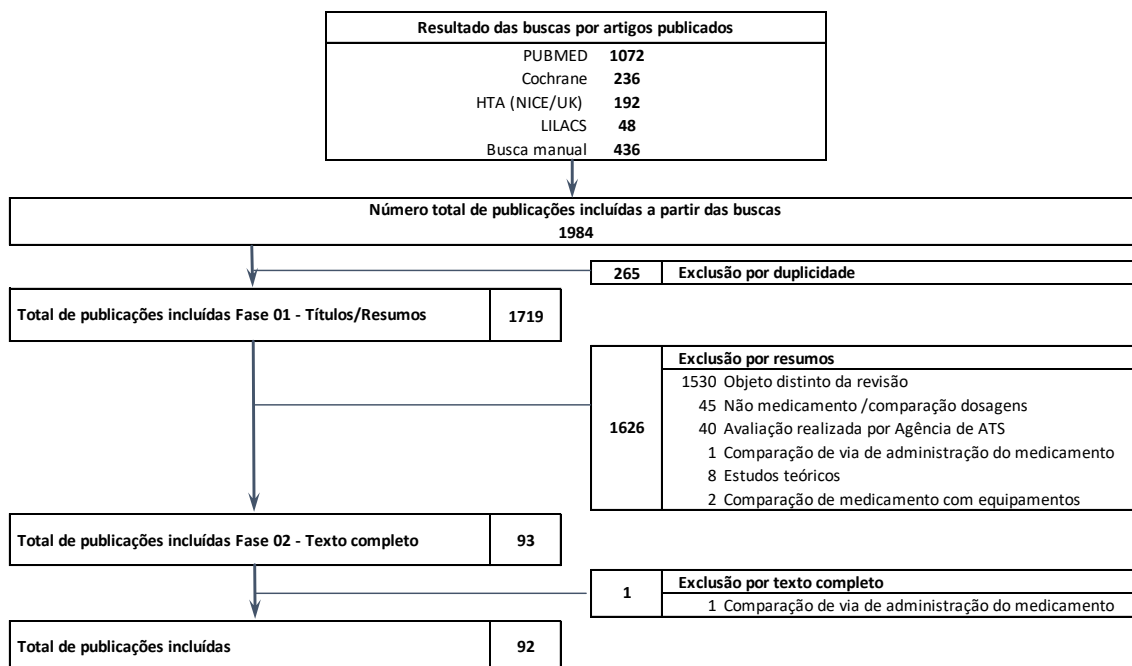
Seleção de parâmetros

De acordo com as principais publicações [4-7,11,104,105], uma AIO deve apresentar as seguintes características-chaves: perspectiva adotada para análise, cenários de comparação da tecnologia, custos de produtos e serviços, horizonte temporal, população de interesse, método de cálculo, avaliação de incertezas (análise de sensibilidade) e validação. Além disso, os dados devem ser provenientes de fontes confiáveis, devem refletir a realidade local e a análise deve ser reprodutível e de fácil interpretação aos gestores de saúde [4-8,11]. A fim de avaliar os estudos selecionados, a presente análise adotou entre as características identificadas na literatura aquelas que uma AIO deve considerar e apresentar, quais sejam: características do sistema de saúde; perspectiva de análise adotada; população de interesse; estabelecimento de cenários; utilização de custos diretos; horizonte temporal; método de cálculo (*framework*); avaliação da incerteza; e, validação. Dois revisores designados de forma cega e aleatória utilizaram o formulário eletrônico específico, para o registro das características encontradas em cada um dos 92 estudos selecionados.

4. RESULTADOS

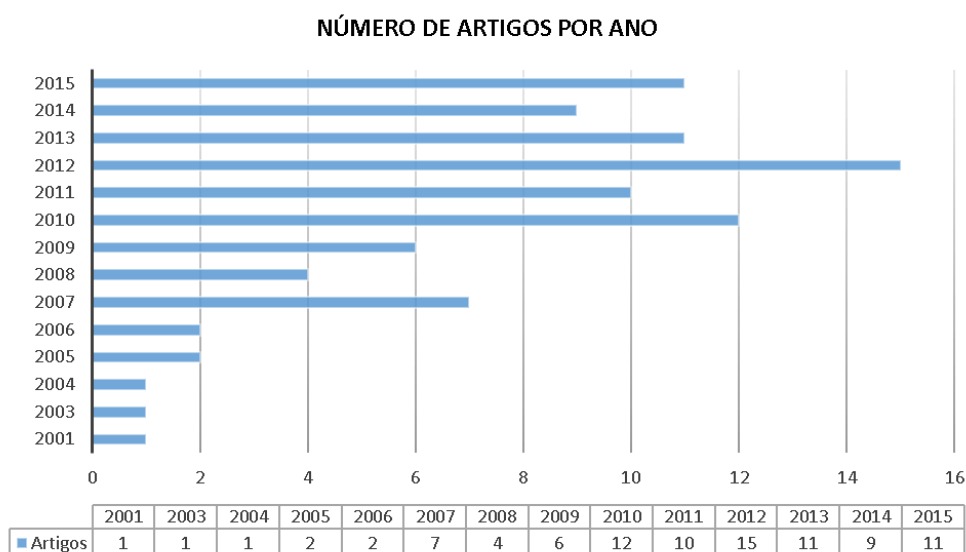
De um total de 1.984 publicações, 92 foram incluídas nesta revisão sistemática. O resultado das etapas de busca e seleção dos estudos está descrito na Figura 1.

Figura 1 - Diagrama dos resultados de busca e seleção dos estudos publicados para a revisão sistemática



Foram recuperados estudos elaborados entre os anos 2001 e 2015, sendo 70% deles realizados a partir de 2010 (Figura 2).

Figura 2. Evolução do número de estudos publicados de AIO, por ano (n = 92)



A informação sobre a origem de cada estudo foi consolidada por continentes e países, em três diferentes períodos de tempo: de 2001 a novembro de 2015, de 2001 a 2009 e de 2010 a novembro de 2015, já que a maioria dos estudos foi publicada a partir de 2010 (Tabela 1).

Tabela 1 - Origem dos estudos por continente e país, por períodos de tempo (n = 92)

Continente	País (n)	Total*		2001 até 2009		2010 até 2015*	
		∑ n	%	∑ n	%	∑ n	%
Europa	Espanha (13) Reino Unido (11) Itália (8)	56	60,9	12	50,0	44	64,7
	Bélgica (4) Grécia (4) França (3) Holanda (3)						
	Dinamarca (2) Finlândia (2) Hungria (2)						
	Alemanha (1) Irlanda (1) Noruega (1) Suíça (1)						
Américas	EUA (22) Brasil (4) Canada (3) Chile (1)	31	33,7	12	50,0	19	27,9
	Colômbia (1)						
Ásia	Tailândia (2) Iran (1)	3	3,3	-	-	3	4,4
África	África do Sul (1)	1	1,1	-	-	1	1,5
Oceania	Austrália (1)	1	1,1	-	-	1	1,5
Total		92	100,0	24	100,0	68	100,0

* Até novembro de 2015

Infliximabe foi o medicamento com o maior número de estudos: quatro, seguido de rosuvastatina, trastuzumabe e natalizumabe, cada um com três estudos. As classes terapêuticas, objetos de maior quantidade de análises foram: (a) agentes antineoplásicos e imunomoduladores com 34%; (b) sistema nervoso com 18%; (c) anti-infecciosos para uso sistêmico com 16%; e, (d) sistema cardiovascular com 9%.

Medicamentos para doenças órfãs, do trato alimentar e metabolismo, do sangue e órgãos hematopoiéticos, do sistema respiratório, dos órgãos dos sentidos, que demandam preparações hormonais para uso sistêmico, excluindo hormônios sexuais e insulinas e doenças do sistema musculoesquelético/trato alimentar e metabolismo responderam conjuntamente pelos demais estudos, totalizando 23%.

CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS PUBLICADOS DE ACORDO COM AS PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS NECESSÁRIAS A ELABORAÇÃO DE AIO

Informações sobre o sistema de saúde

Vinte e dois estudos (24%) [12-33] descreveram algum tipo de característica do sistema de saúde para o qual a análise foi realizada. A característica mais relatada foi cobertura universal de saúde (59%).

Perspectiva

Oitenta e dois estudos (89%) [12-15,17-27,29-95] realizaram AIO tendo como foco a perspectiva do titular do orçamento. No total, os 92 estudos se dividiram da seguinte forma: sistema público de saúde (59%), empresas de seguro de saúde (24%), pagadores (10%), hospitais (5%) e do terceiro pagador (2%).

População

Todos os estudos registraram população avaliada, dividindo-se igualmente entre população total e amostral. A estimativa da população de interesse se dividiu entre epidemiológica (73%) e por demanda (27%).

Análise de cenários

Oitenta e três estudos (90%) [12-15,17-27,30-72,74-79,81-84,86-92,95-102] registraram pelo menos um tipo de comparação entres cenários. Considerando que um mesmo estudo pode realizar mais de uma comparação, registraram-se comparações envolvendo custos em 33% dos casos, dados epidemiológicos 17%, utilização de outro produto 16% e *Market Share* 15%. Somadas, estas representaram 81% de todas as comparações. Demais comparações utilizaram padrões de uso da tecnologia (12%) e adesão ao tratamento (7%).

Custos diretos

Sessenta e dois estudos (67%) [12-17,20,21,23,25-27,30-36,38,40,43-45,48,50,51,53-57,59,61-70,73-76,79,80,83,86,88-91,93,95-97,99-101] registraram na análise pelo menos um dos custos relacionados ao pacote terapêutico (com por exemplo: custo de diagnósticos, intervenções, tratamento de quaisquer eventos adversos, hospitalização, dispositivos, material utilizado), para além dos custos dos medicamentos. Os demais estudos consideraram como custos diretos apenas o valor do medicamento.

Horizonte temporal

Sessenta e sete estudos (73%) [12,13,16-21,23-26,31-34,36,38-41,43,44,48-64,66-68,70,72,73,75-80,82-84,86-90,93,95,97,99,100.102.103] registraram horizonte

temporal de 1 a 5 anos. Vinte e um estudos (23%) relataram horizonte temporal de 3 anos. O ciclo de horizonte temporal mais utilizado para os cálculos foi o anual (68%).

Método de cálculo (*framework*)

Vinte e dois estudos (24%) [12,14,15,18,19,21,23,29,33,34,40,41,43,44,50-52,54,58,61,63,88] registraram ter se baseado em algum tipo de orientação metodológica de boas práticas: 77% declararam ter utilizado diretrizes ISPOR. O método de cálculos mais simples, que realiza a projeção de gastos futuros, sem utilização de modelo de estado de transição levando em conta a gravidade da doença, foi encontrado em 28% dos estudos. Método de cálculos com maior complexidade utilizando uma planilha eletrônica e árvore de decisão do tipo Markov (dinâmico) foi encontrado em 13% dos casos. O método de cálculos utilizado para AIO foi declarado em 50% dos estudos.

Avaliação da incerteza

Pelo menos um tipo de análise de sensibilidade com avaliação de incertezas foi utilizado em 67 estudos (73%) [12-21,23-26,28,30-36,40-45,47-66,68,71,72,77,79,81-84,86,88-91,95,98,101-103]. O tipo de análise de sensibilidade mais utilizada foi a Univariada (*Oneway*) presente em 76 estudos, seguida dos tipos Probabilística (Monte Carlo) presente em 9% e Multivariada (*Multiway*) presente em 3% dos estudos. Considerando que um mesmo estudo pode realizar análise de sensibilidade para mais de uma dimensão, 34% das análises incluíram custos, 22% incluíram dados epidemiológicos, 15% incluíram *Market Share*, 14% incluíram procedimentos clínicos e 8% incluíram a população atendida.

Validação

Cinco estudos (5%) [30,49,51,52,65] registraram algum tipo de validação da AIO. Validação do tipo face, quando se verifica que o modelo corresponde à realidade conforme avaliação de profissional com experiência no tema, foi encontrada em quatro estudos. Verificação de cálculos matemáticos foi relatado em um estudo.

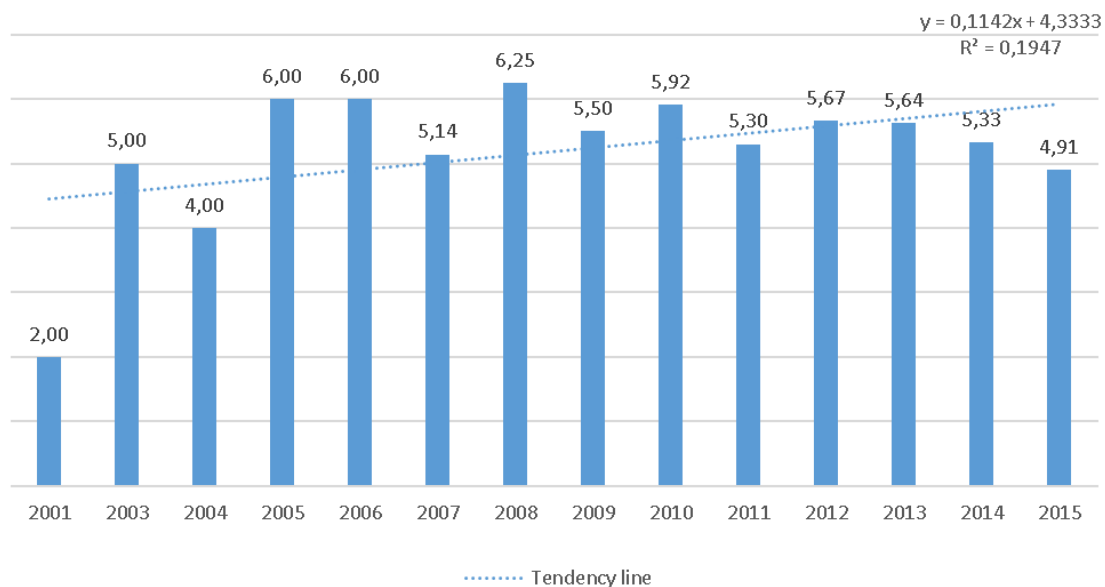
A fim de melhor entender o perfil e a evolução das publicações de AIO, entre os anos de 2001 e 2015, o número de características-chaves encontradas em para cada estudo, bem como o número de publicações foram registrados a cada ano. (Figura 3).

Figura 3 - Número de estudos segundo o número de características-chaves registradas para produção de AIO, por ano (de 2001 a novembro de 2015) (n = 92)

		Número de estudos segundo o número de características chaves apresentadas para produção de AIOs								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anos	2001		1							
	2003					1				
	2004				1					
	2005						2			
	2006						2			
	2007				3	2		2		
	2008					1	1	2		
	2009				2		3	1		
	2010			1	1	2	2	6		
	2011			2	1	1	4	2		
	2012			2	2	3	3	2	3	
	2013				3	1	4	3		
	2014			2	1	2	1	2	1	
2015		1		5	2		2	1		
		0	2	7	19	15	22	22	5	0
		Soma do número de estudos segundo o número de características chaves apresentadas para produção de AIOs								
		1	1	1	2	2	7	4	6	12
		1	2	2	7	10	15	11	9	11
		Soma do número de estudos por ano de publicação								

Uma análise de tendência foi calculada tendo como base o total de características-chaves encontradas nas AIO a cada ano. A média anual foi calculada pela soma do número de características-chaves encontradas em cada um dos estudos publicados num determinado ano, dividida pela soma dos estudos publicados no mesmo ano (Figura 4).

Figura 4 - Média anual do número de características-chaves atendidas para a produção de AIO e tendência de evolução (de 2001 a novembro de 2015) (n = 92)



Duas outras características foram verificadas: 55% dos estudos registram possuir conflitos de interesses e 74% relataram possuir financiamento de empresas farmacêuticas. Do total de 92 estudos, 5% não registraram estas informações. A Tabela 2 contém detalhes das principais características dos estudos realizados com e sem financiamento de empresas farmacêuticas e/ou conflito de interesses.

Tabela 2 - Quantidade de características-chaves nos estudos que registram financiamento de empresa farmacêutica e conflito de interesse (n = 51 e n = 12)

Quantidade de características chave encontrada em estudos	Estudos com financiamento de empresa farmacêutica E TAMBÉM com conflito de interesses		Estudos sem financiamento de empresa farmacêutica OU conflito de interesses	
	∑ n	%	∑ n	%
2	2	3,9	-	-
3	4	7,8	2	16,7
4	12	23,5	3	25,0
5	7	13,7	1	8,3
6	13	25,5	2	16,7
7	10	19,6	4	33,3
8	3	5,9	-	-
Total	51	100,0	12	100,0

5. DISCUSSÃO

O presente estudo procurou identificar a presença das principais características-chaves necessárias a AIO, em cada uma das 92 publicações selecionados, a fim de fornecer orientações às futuras análises. O ano de 2010 registrou o dobro de estudos (12) tendo

como base o ano anterior (Figura 2). Neste patamar, o número de estudos publicados, se manteve nos cinco anos subsequentes. A análise do número de estudos, frente a presença das nove principais características-chaves, mostrou que 69% dos estudos apresentaram pelo menos cinco das principais características e que 53% apresentaram pelos menos seis. Em 2010, seis estudos apresentaram sete características-chaves. O ano de 2012, apresentou o maior número de publicações (16%), três registraram oito características-chaves, o melhor resultado no período analisado. Em 2014 e 2015, apenas um estudo em cada ano registrou oito características-chaves (Figura 3). O número médio de características-chaves alcançados pelos estudos ao longo dos anos é representada por uma linha ascendente ($y = 0.1142x + 4,3333$) (Figura 4), o que sugere um aumento da adoção das características-chave presentes nas futuras publicações. Entretanto, a mesma análise realizada a partir de 2010 apresentou uma linha decrescente ($y = - 0.083x + 5,8197$), o que é preocupante.

Outra preocupação identificada diz respeito ao fato de que AIO são tipicamente realizadas para os tomadores de decisão dos sistemas de saúde, porém, apenas 24% dos estudos descreveram algum tipo de característica do sistema de saúde para o qual a análise foi realizada. Além disso, apenas 24% dos estudos analisados relataram seguir uma diretriz ou princípios de boas práticas. Um terço dos estudos utilizou apenas os custos dos medicamentos para compor os gastos médicos diretos e apenas 5% dos estudos registraram adesão a oito das nove das características-chaves para a produção de AIO. Nenhum estudo apresentou adesão a nove características-chaves. No geral, a falta de análise de sensibilidade e validação foram algumas das principais razões para a não-conformidade de características-chaves de AIO. De fato, a baixa presença das características-chaves nos estudos de AIO foi registrada em análises anteriores.

Revisões sistemáticas já realizadas fizeram importantes contribuições para o desenvolvimento das AIO, mas destacaram preocupações quanto às fragilidades citadas. Mauskopf *et al* [4] analisaram 10 estudos multinacionais, com registro de doenças, variáveis utilizadas, desfechos, desenhos dos estudos e resultados alcançados. Orlewska *et al* [5] analisaram 34 estudos multinacionais, com registro dos métodos utilizados. Recentemente, van de Vooren *et al* [8] analisaram 17 estudos europeus de AIO, inovando em relação ao registro da presença de outras avaliações econômicas ligadas

as análises. Adicionalmente, Garattini *et al.* [6] analisaram cinco estudos multinacionais, registrando definições de AIO, objetivando esclarecer o papel deste tipo de avaliação frente as outras avaliações econômicas em saúde.

Em 2005, Mauskopf *et al.* [4] afirmaram não haver diretrizes metodológicas claras observando que poucas publicações atenderam as definições para produção de AIO. Porém, acreditavam em um processo evolutivo destas análises. Em 2009, a revisão de Orlewska *et al* [5] reiterou que estudos não apresentaram a qualidade desejada, porém ou autores acreditavam em mudanças positivas frente ao estabelecimento de princípios e boas práticas de investigação, como instrumento para codificar e esclarecer questões importantes, bem como para promover a padronização e transparência de futuros estudos. Frustrando tais expectativas, uma revisão sistemática sobre estudos europeus, publicada em 2014, realizada por van de Vooren e colaboradores [8], registrou que AIO ainda não é uma técnica bem estabelecida e que muitos estudos não conseguiram alcançar uma qualidade aceitável. De acordo com os autores, vários trabalhos publicados apresentam fontes de dados de pouca credibilidade (estimativas de outros países, pressupostos e painel de *experts*) sem dados confiáveis sobre epidemiologia e custos locais, e ainda com resultados muitas vezes expressos em custos por paciente. Para os autores, com a presença de tais características, torna-se difícil fornecer aos tomadores de decisão resultados aceitáveis para a realidade local, e desta forma, o que poderia ser considerado como um diferencial de outros tipos de avaliações econômicas acaba por se apresentar como uma fraqueza de AIO. Isto pode estar diretamente ligado ao financiamento das empresas farmacêuticas e a conflito de interesses. De fato, o financiamento de AIO pela indústria é recorrente. Isto ocorreu em 58% dos estudos analisados por Orlewska *et al* [5] e 88% dos analisados por van de Vooren *et al* [8]. Na presente análise, apenas 21% dos estudos declararam não ter financiamento da indústria. A mesma quantidade relatou não possuir conflito de interesses. Dos 92 estudos, 51 (55,4%) declararam possuir financiamento de empresas farmacêuticas e conflito de interesse. Apenas 12 estudos (13,0%) relatam não possuir financiamento de empresas farmacêuticas ou conflito de interesses (Tabela 2). Sete ou oito características-chaves foram encontradas em 33,3% dos estudos que registraram não possuir

financiamento de empresas farmacêuticas e conflito de interesses, contra 25,5% dos estudos que registraram financiamento e conflito.

Estudos que não apresentam uma qualidade aceitável, que são financiados por empresas e apresentam conflito de interesses, podem resultar em um problema de credibilidade das AIO frente aos gestores dos sistemas de saúde. Considerando ainda que a maioria dos estudos tem como foco a análise de doenças crônicas, que requerem tratamentos de alto valor agregado, com grandes investimentos orçamentários, essa falta de credibilidade configura-se para os tomadores de decisão como um forte aspecto negativo para a utilização de AIO no processo de tomada de decisão. Isto pode sugerir que os recursos gastos pelas empresas para a produção de AIO, a fim de apoiar as decisões de utilização de novas tecnologias, incluindo novos medicamentos, bem como o financiamento total ou parcial pelos sistemas de saúde, podem estar sendo perdidos. Em vista disso, acredita-se que a maioria dos múltiplos atores envolvidos com o tema ainda não percebeu o poder destas avaliações no âmbito da gestão dos sistemas de saúde. Isto inclui o uso de AIO no processo de decisão de incorporação de uma nova tecnologia por um sistema de saúde, inclusive na elaboração dos orçamentos futuros [104-106]. Os resultados de AIO permitirão aos tomadores de decisão conhecer se a tecnologia analisada é acessível aos usuários do sistema de saúde e se deve ser adotada ou não, para toda população do sistema ou para um seguimento específico. Além disso, o AIO pode ajudar a determinar a forma como os gestores dos sistemas, bem como outros atores interessados, decidem como os novos medicamentos ou outras novas tecnologias devem ser introduzidas nos sistemas de saúde [2,3]. Mesmo perante a restrições orçamentais, os gestores dos sistemas de saúde têm a prerrogativa de estabelecer estratégias que possibilitem a incorporação, seja por meio de realocação de recursos, por desinvestimento ou mesmo por estratégias específicas, como por exemplo, o estabelecimento de protocolos clínicos escalonados, que possam privilegiar diferentes níveis de necessidades de seus beneficiários, de forma gradativa [2,3,107,108]. Todavia, para que isto ocorra, os gestores devem ter fortes garantias de que AIO são avaliações econômicas em saúde de alto padrão de qualidade com baixo risco de vieses. Isso significa incentivar uma maior independência e qualidade na

produção dos estudos. Acredita-se na evolução dos estudos para que esta importante ferramenta utilizada no processo de tomada de decisão seja mais empregada no futuro.

6. CONCLUSÃO

AIO é uma importante ferramenta no processo de tomada de decisão, que permite a (re)alocação mais precisa dos recursos financeiros, segundo as peculiaridades de cada sistema de saúde, por meio da avaliação de novas tecnologias ou reavaliação das incorporadas. Uma maior adesão dos estudos às características-chaves de boas práticas foi registrada nos últimos anos.

No entanto, a maioria dos estudos publicados de AIO ainda está longe do padrão de excelência. Os resultados indicam baixa adesão às características-chaves para a produção de AIO. Além disso, muitos estudos relatam conflitos de interesse e financiamento de empresas farmacêuticas. Muitas vezes AIO tem se tornado parte de estratégias de comercialização das empresas, afastando-se do objetivo principal de fornecer projeções das consequências financeiras, a curto e médio prazos, de possíveis incorporações de tecnologias, a partir de uma perspectiva específica, de cada sistema de saúde.

Esta é uma preocupação, afinal AIO são de fundamental importância para a alocação de recursos orçamentários, bem como nas decisões sobre preços e utilização de novas tecnologias. Estudos futuros devem comprometer-se em garantir o mais alto padrão de qualidade metodológica e baixo risco de vieses, a fim de que AIO sejam mais utilizadas entre os gestores dos sistemas de saúde.

Visão dos autores

AIO são cada vez mais exigidas pelos gestores dos sistemas de saúde em todo o mundo, objetivando subsidiar o planejamento orçamentário destinado à incorporação de novos medicamentos. Todavia, esta revisão sistemática constatou que ainda há preocupações quanto a qualidade dos estudos. Isso ocorreu apesar dos guias e diretrizes de boas práticas registrarem que características-chaves, tais como informações sobre o sistema de saúde, perspectiva da análise, população de interesse, custos diretos, horizonte

temporal e avaliações de incertezas devem ser adotadas nos estudos. De fato, estas implicações afetam a utilização de AIO entre os gestores dos sistemas de saúde. Estratégias mais eficazes e promissoras para AIO no futuro devem considerar uma produção de estudos fortemente comprometidos com uma alta qualidade metodológica e uma baixa tendência de viés, para a melhor e maior utilização desta técnica pelos os gestores de sistemas de saúde.

Visão para os próximos cinco anos

Prevê-se que a qualidade dos estudos AIO irá aumentar com o aumento da consciência entre aqueles que as produzem e delas se utilizam, incluindo as empresas farmacêuticas, considerando que AIO são de fundamental importância na alocação de orçamento, bem como nas decisões relativas aos preços e utilização de novas tecnologias, incluindo os novos medicamentos de primeira linha. Isto será possível nos próximos anos com o fortalecimento e consolidação da metodologia de AIO.

Questões-chave

- ✓ As AIO são vistas pelos gestores dos sistema de saúde como uma importante ferramenta para a tomada de decisão, permitindo maior precisão na (re)alocação de recursos financeiros. No entanto, há preocupações quanto a qualidade das AIO realizadas.
- ✓ Uma revisão sistemática de todos os estudos até novembro de 2015 foi realizada para avaliar se as publicações apresentaram as principais características para a produção de AIO de medicamentos. Foram identificadas 92 publicações – que atenderam os critérios de inclusão – a maioria das quais (95%) publicados na Europa ou nos USA.
- ✓ Uma melhoria quanto à adesão às características-chaves necessárias aos estudos AIO tem sido registrada nos últimos anos. Entretanto, esta adesão ainda é baixa. Além disso, muitos estudos relatam conflitos de interesses e financiamentos das empresas farmacêuticas.

- ✓ Esta é uma preocupação e sugere que AIO podem estar servindo como parte de estratégias de comercialização, se distanciando do seu objetivo principal. AIO deve fornecer aos tomadores de decisão e gestores em saúde informações sobre as consequências financeiras, a curto e médio prazo, sobre a incorporação de tecnologias, a fim de provisionar uma dotação orçamentaria futura ou mesmo decisões de investimentos.
- ✓ Pesquisadores e organizações comerciais devem estar comprometidos com a mais alta qualidade metodológica e com baixos níveis de viés na elaboração de futuras AIO, a fim de que estes estudos sejam utilizados entre os tomadores de decisão e gestores de saúde, com maior credibilidade, alcançando o objetivo pretendido.

7. CONFLITOS FINANCEIROS E DE INTERESSES

Esta pesquisa foi em parte apoiada por Newton Advanced Fellowship, concedido ao Professor Augusto Afonso Guerra Júnior, pela Academy of Medical Sciences, por meio do programa Fundo de Newton do Governo Britânico. Os autores não têm outras afiliações relevantes ou envolvimento financeiro com quaisquer organizações ou entidades ou conflito de interesses com o assunto ou objetos discutidos neste estudo, além dos divulgados.

8. REFERÊNCIAS

Estudos de desataques foram marcados com: • De interesse •• De especial interesse.

1. Godman B, Acurcio FA, Guerra Junior AA, *et al.* Initiatives among authorities to improve the quality and efficiency of prescribing and the implications. **J Pharma Care Health Sys.** 2014;1(3):1–15.
2. Godman B, Malmström RE, Diogene E, *et al.* Are new models needed to optimise the utilisation of new medicines to sustain healthcare systems? **Expert Review Clin Pharmacol.** 2015 Jan;8(1):77–94.
3. Wettermark B, Persson M, Wilking N, *et al.* For the regional drug expert consortium. Forecasting drug utilization and expenditure in a metropolitan health region. **BMC Health Serv Res.** 2010;10:128.
4. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. **ExpertRev PharmacoeconOutcomesRes.** 2005 Feb;5(1):65–79.
5. Orlewska E, Gulácsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. **PharmacoEconomics.** 2009;27(10):807–827.
6. Garattini L, van de Vooren K. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. **Eur J Health Econ.** 2011;12:499–502.
7. Marshall DA, DouglasPR, DrummondMF, *etal.* Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. **PharmacoEconomics.** 2008;26(6):477–495.
8. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, *et al.* A critical systematic review of budget impact analyses on drugs in the EU countries. **Appl Health Econ Health Policy.** 2014 Feb;12(1):33–40.
9. Green S, Higgins JPT, Alderson P, *et al.* In: Higgins JPT, Green S, editors. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0. 2011. [updated March 2011]. **The Cochrane collaboration.** Disponível em: <www.cochrane-handbook.org>.
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med.** 2009;6(7). doi:10.1136/bmj.b2700.
11. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis II: report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis. **Value Health.** 2014;17:5–14.
12. Dee A, Hutchinson M, De-La-Harpe D. A budget impact analysis of natalizumab use in Ireland. **Ir J Med Sci.** 2012;181(2):199–204.
13. Duerden M, Tabberer M. A budget impact model for a drug in heart failure: eplerenone. **Br J Cardiol.** 2008;15:101–105.
14. Malone DC. A budget-impact and cost-effectiveness model for second-line treatment of major depression. **J Manag Care Pharm.** 2007;13(6 Supp A):S8–S18.
15. Colombo GL, Di-Matteo S, Bruno G. Acamprosate in the treatment of alcoholism: a budget impact analysis for the National Health Service in Italy. **Subst Abuse Rehabil.** 2012;3:73–79.
16. Pfeil AM, Kressig RW, Szucs TD. Alzheimer’s dementia: budget impact and cost-utility analysis of a combination treatment with a cholinesterase inhibitor and memantine in Switzerland. **Swiss Med Wkly.** 2012;142:w13676.

17. De-Salas M, De Bobadilla JF, Ferro B, *et al.* Análisis del impacto presupuestario para el Sistema Nacional de Salud de la combinación fija de amlodipino 5 o 10 mg y atorvastatina 10 mg. **Farmacia Hospitalaria**. 2010;34(4):170–180.
18. Moellmann-Coelho A, Asano EF, Nita ME, *et al.* Budget impact analysis of chronic myeloid leukemia treatment in patients with imatinib failure from the Brazilian public health system perspective: supporting health care decisions on central and local levels. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2010;56(4):471–487. • *Este estudio apresenta uma estrutura clara sobre as principais características de AIO.*
19. Chanjaruporn F, Roughead EE, Sooksriwong C, *et al.* Budget impact analysis of pemetrexed introduction: case study from a teaching hospital perspective, Thailand. **J Med Assoc Thailand**. 2011;94(9):1026–1034. • *Este estudio apresenta uma estrutura clara sobre as principais características de AIO.*
20. Darbà J, Kaskens L, de-la-Rosa RS. Budget impact analysis of the fentanyl buccal tablet for treatment of breakthrough cancer pain. **Clinicoecon Outcomes Res**. 2013;6:1–9.
21. Truong HL, Nellesen D, Ludlam WH, *et al.* Budget impact of pasireotide for the treatment of Cushing's disease, a rare endocrine disorder associated with considerable comorbidities. **J Med Econ**. 2014;17(4):288–295. • *Este estudio apresenta uma estrutura clara sobre as principais características de AIO.*
22. Nikolaidi E, Hatzikou M, Geitona M. Budget impact analysis on erythropoiesis-stimulating agents use for the management of chemotherapy induced anaemia in Greece. **Cost Eff Resour Alloc**. 2013;11(1):16.
23. Jiménez-Ruiz CA, Solano-Reina S, Signes-Costa J, *et al.* Budgetary impact analysis on funding smoking-cessation drugs in patients with COPD in Spain. **Int J Chronic Obstr**. 2015;24(10):2027–2036.
24. Rey MBF, Cusachs AR, Mainar AS, *et al.* Fixed drug combinations in hypertension: a budget impact analysis for the Spanish Health System on the marketing of a fixed combination of olmesartan/amlodipine. **Atencion Primaria**. 2011;43(7):345–355.
25. Colin X, Lafuma A, Costagliola D, *et al.* Modelling the budget impact of darunavir in the treatment of highly treatment-experienced, HIV-infected adults in France. **PharmacoEconomics**. 2010;28 (Suppl. 1):183–197.
26. Guest JF, Jenssen T, Houge G, *et al.* Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Norway favours home infusion. **Eur J Clin Invest**. 2010;40(12):1104–1112.
27. Bakhai A, Flather MD, Collinson JR, *et al.* National economic impact of tirofiban for unstable angina and myocardial infarction without ST elevation; example from the United Kingdom. **Int J Cardiol**. 2003 Oct;91(2–3):163–167.
28. Kanters TA, Steenhoek A, Hakkaart L. Orphan drugs expenditure in the Netherlands in the period 2006–2012. **Orphanet J Rare Dis**. 2014;9:154.
29. Blak BT, Mullins CD, Shaya FT, *et al.* Prescribing trends and drug budget impact of the ARBs in the UK. **Value Health**. 2009;12(2):302–308.
30. Hutton D, Newman-Casey PA, Tavag M, *et al.* Switching to less expensive blindness drug could save Medicare part B \$18 billion over a ten-year period. **Health Aff**. 2014;33(6):931–939.
31. Buja A, Perissinotto E, Compostella A, *et al.* Taking decisions on expenditure for high-cost drugs at the regional level: a model for evaluating the overall impact of trastuzumab in the Veneto Region of Italy. **J Eval Clin Pract**. 2011;17(2):298–303.

32. Machado M, Iskedjian M, Ruiz IA, *et al.* The economic impact of introducing serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors into the Brazilian national drug formulary: cost-effectiveness and budget impact analyses. **Pharmacoeconomics**. 2007;25(11):979–990.
33. Annemans L, Eijgelshoven I, Smet A, *et al.* The impact of treatment with risperidone long-acting injection on the Belgian healthcare system: results from a budget impact model. **Acta Clin Belg**. 2012;67(2):108–119.
34. Brodzky V, Rencz F, Péntek M, *et al.* A budget impact model for biosimilar infliximab in Crohn's disease in Bulgaria, the Czech Republic, Hungary, Poland, Romania, and Slovakia. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**. 2016;16(1):119–125.
35. Mosegui GBG, Vianna CMM, Rodrigues MPS, *et al.* Alfa-pegylated interferons (2a and 2b) and ribavirin for treatment chronic hepatitis C, genotype 1: a cost-effectiveness analysis. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**. 2011;21(2):377–393.
36. Athanasakis K, Petrakis I, Ollandezos M, *et al.* Antibacterial treatment of methicillin-resistant staphylococcus aureus complicated skin and soft tissue infections: a cost and budget impact analysis in greek hospitals. **Infect Dis Ther**. 2014;3:257–268.
37. Simoens S. Budget impact analysis of adjunctive therapy with lacosamide for partial-onset epileptic seizures in Belgium. **J Med Econ**. 2011;14(3):299–304.
38. Skornicki M, Clements KM, O'Sullivan AK. Budget impact analysis of antiepileptic drugs for Lennox-Gastaut syndrome. **J Manag Care Pharm**. 2014;20(4):400–406.
39. Restelli U, Andreoni M, Antinori A, *et al.* Budget impact analysis of antiretroviral less drug regimen simplification in HIV-positive patients on the Italian national health service. **Clinicoecon Outcomes Res**. 2014;6:409–414.
40. Brodzky V, Baji P, Balogh O, *et al.* Budget impact analysis of biosimilar infliximab (CT-P13) for the treatment of rheumatoid arthritis in six Central and Eastern European countries. **Eur J Health Econ**. 2014;15(Suppl 1):S65–S71. • *Este estudo apresenta uma estrutura clara sobre as principais características de AIO.*
41. Foroutan N, Rasekh HR, Salamzadeh J, *et al.* Budget impact analysis of conversion from cyclosporine to sirolimus as immunosuppressive medication in renal transplantation therapy. **Clinicoecon Outcomes Res**. 2013;5:545–553.
42. Schlander M, Adarkwah CC, Gandjour A. Budget impact analysis of drugs for ultra-orphan non-oncological diseases in Europe. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**. 2015;15(1):171–179.
43. Villa G, Hernández-Pastor L-J. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. **BMC Cancer**. 2013;13:399.
44. Ho J, Zhang L, Todorova L, *et al.* Budget impact analysis of ixabepilone used according to FDA approved labeling in treatment-resistant metastatic breast cancer. **J Manag Care Pharm**. 2009;15(6):467–475.
45. Yang H, Chaudhari P, Zhou Z-Y, *et al.* Budget impact analysis of liposomal amphotericin B and amphotericin B lipid complex in the treatment of invasive fungal infections in the United States. **Appl Health Econ Health Policy**. 2014;12(1):85–93.
46. Denis A, Mergaert L, Fostier C, *et al.* Budget impact analysis of orphan drugs in Belgium: estimates from 2008 to 2013. **J Med Econ**. 2010;13(2):295–301.
47. Merchant S, Noe LL, Howe A, *et al.* Budget impact analysis of tapentadol extended release for the treatment of moderate to severe chronic non cancer pain. **Clin Ther**. 2013;35(5):659–672.

48. de-la-Rosa RS, Sabater E, Casado MA. Budget impact analysis of the first-line treatment of relapsing remitting multiple sclerosis in Spain. **Revista Neurologia**. 2011;53(3):129–138.
49. Gómez MAC, Álvarez-Rubio L, Manero SN, *et al*. Budget impact analysis of the treatment of chronic hepatitis C in a hospital. **Farmacia Hospitalaria**. 2006;30(5):291–299.
50. Benjamin L, Buthion V, Iskedjian M, *et al*. Budget impact analysis of the use of oral and intravenous anti-cancer drugs for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer. **J Med Econ**. 2013;16(1):96–107.
51. Rønberg SM, Svendsen UG, Micheelsen JS, *et al*. Budget impact analysis of two immunotherapy products for treatment of grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. **Clinicoecon Outcomes Res**. 2012;4:253–260.
52. Mori AT, Norheim OF, Robberstad B. Budget impact analysis of using dihydroartemisinin-piperaquine to treat uncomplicated malaria in children in Tanzania. **PharmacoEconomics**. 2016;34 (3):303–314. •• *Um bom estudo que demonstra a variação do orçamento total para medicamentos e diagnósticos versus o custo do medicamento.*
53. Avgerinou G, Bassukas I, Chaidemenos G, *et al*. Budget impact analysis of ustekinumab in the management of moderate to severe psoriasis in Greece. **BMC Dermatol**. 2012;1471–5945:12–10.
54. Danese MD, Reyes C, Northridge K, *et al*. Budget impact model of adding erlotinib to a regimen of gemcitabine for the treatment of locally advanced, nonresectable or metastatic pancreatic cancer. **Clin Ther**. 2008;30(4):775–784.
55. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, *et al*. Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNF α inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. **Joint Bone Spine**. 2008;75:688–695. doi:10.1016/j.jbspin.2008.04.012.
56. Woodward TC, Brown R, Sacco P, *et al*. Budget impact model of tobramycin inhalation solution for treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. **J Med Econ**. 2010;13(3):492–499.
57. Kuan R, Holt RJ, Johnson KE, *et al*. Budget impact modeling for a single-tablet formulation of ibuprofen and famotidine for prevention of upper gastrointestinal ulcers in patients with osteoarthritis and/or rheumatoid arthritis. **Clin Ther**. 2013;35(3):321–332.
58. Oyagüez I, Casado MA, Cotarelo M, *et al*. Budget impact of a set-dose combination of efavirenz-emtricitabine-tenofovir in the treatment of patients infected with HIV-1. **Farmacia Hospitalaria**. 2009;33(5):247–256.
59. Carlson JJ, Wong WB, Veenstra DL, *et al*. Budget impact of erlotinib for maintenance therapy in advanced non-small cell lung cancer. **J Med Econ**. 2011;14(2):159–166.
60. Montouchet C, Ruff L, Balu S. Budget impact of rosuvastatin initiation in high-risk hyperlipidemic patients from a US managed care perspective. **J Med Econ**. 2013;16(7):907–916.
61. Purmonen TT, Auvinen PK, Martikainen JA. Budget impact analysis of trastuzumab in early breast cancer: a hospital district perspective. **Int J Technol Assess Health Care**. 2010;26(2):163–169.
62. Mennini F, Russo S, Marcellusi A. Budget impact analysis resulting from the use of dabigatran etexilate in preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation in Italy. **Farmeconomia**. 2012;13(3):121–131.
63. Raga JM, Saiz FG, Oñate J, *et al*. Budgetary impact analysis of buprenorphine-naloxone combination (Suboxone[®]) in Spain. **Health Econ Rev**. 2012;2:1–9.

64. Arrayas IG, Fernandez CS, Cerezo JFG, *et al.* Budgetary impact for the National Health System of apixaban prophylaxis of venous thromboembolism in patients undergoing total knee or hip replacement. **Revista Española de Salud Pública.** 2012;86(6):601–612. • *Este estudio apresenta uma estrutura clara sobre as principais características de AIO.*
65. Caro JJ, Huybrechts KF, Xenakis JG, *et al.* Budgetary impact of treating acute bipolar mania in hospitalized patients with quetiapine: an economic analysis of clinical trials. **Curr Med Res Opin.** 2006;22(11):2233–2242.
66. Taylor DCA, Chu P, Rosen VM, *et al.* Budgetary impact of varenicline in smoking cessation in the United Kingdom. **Value Health.** 2009;12 (1):28–33.
67. Giusti M, Banfi F, Perrone F, *et al.* Community-acquired pneumonia: a budget impact model. **Le Infezioni in Medicina.** 2010;18(3):143–153.
68. Chiao E, Meyer K. Cost effectiveness and budget impact of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. **Curr Med Res Opin.** 2009;25(6):1445–1454.
69. Marchetti M, Caruggi M, Colombo G. Cost utility and budget impact of third-generation aromatase inhibitors for advanced breast cancer: a literature-based model analysis of costs in the Italian National Health Service. **Clin Ther.** 2004;26(9):1546–1561.
70. Araujo DV, Bahia L, Souza CPR, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact analysis of rosuvastatin and atorvastatin for LDL-cholesterol and cardiovascular events lowering within the SUS scenario. **Int J Atheroscler.** 2007;2(3):189–194.
71. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of hepatitis C virus treatment with sofosbuvir and ledipasvir in the United States. **Ann Intern Med.** 2015;162(6):397–406.
72. Heeg BMS, Antunes J, Figueira ML, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of long-acting risperidone in Portugal: a modeling exercise. **Curr Med Res Opin.** 2008;24(2):349–358.
73. Dal-Nero R, Eandi M, Pradelli L, *et al.* Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. **Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.** 2007;2(2):169–176.
74. Gazzard B, Hill A, Anceau A. Cost-efficacy analysis of the MONET trial using UK antiretroviral drug prices. **Appl Health Econ Health Policy.** 2011;9(4):217–223.
75. Thongprasert S, Tinmanee S, Permsuwan U. Cost-utility and budget impact analyses of gefitinib in second-line treatment for advanced non-small cell lung cancer from Thai payer perspective. **Asia Pac J Clin Oncol.** 2012;8(1):53–61.
76. Purmonen T, Nuttunen P, Vuorinen R. Current and predicted cost of metastatic renal cell carcinoma in Finland. **Acta Oncol.** 2010;49:837–843.
77. Nita ME, Eliaschewitz FG, Ribeiro E, *et al.* Cost-effectiveness and budget impact of saxagliptine as additional therapy to metformin for the treatment of diabetes mellitus type 2 in the Brazilian private health system. **Revista da Associação Médica Brasileira.** 2012;58(3):294–301.
78. Gani R, Griffin J, Kelly S, *et al.* Economic analyses comparing tiotropium with ipratropium or salmeterol in UK patients with COPD. **Prim Care Respir J.** 2010;19(1):68–74.
79. Ruggeri M, Coretti S, Carletto A, *et al.* Economic evaluation and budget impact analysis of S-1 (tegafur/gimeracil/oteracil) in patients with advanced gastric cancer. **PharmacoEconomics.** 2013;25(2):ii16–ii17.

80. Fragoulakis V, Kourlaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. **Clinicoecon Outcomes Res.** 2012;4:35–143.
81. Corral MJ, Clopès A, Navarro M, *et al.* Impact on budget of new drugs for colorectal cancer treatment. **Medicina Clínica.** 2007;129 (4):134–136.
82. Park H, Rascati KL, Keith MS. Managing oral phosphate binder medication expenditures within the medicare bundled end-stage renal disease prospective payment system: economic implications for large U.S. dialysis organizations. **J Manag Care Pharm.** 2015;21 (6):507–514. • *Este estudo apresenta uma estrutura clara sobre as principais características de AIO.*
83. Guest JF, Concolino D, Di Vito R, *et al.* Modelling the resource implications of managing adults with Fabry disease in Italy. **Eur J Clin Invest.** 2011;41(7):710–718.
84. Restelli U, Scolari F, Bonfanti P, *et al.* New Highly Active Antiretroviral drugs and generic drugs for the treatment of HIV infection: a budget impact analysis on the Italian National Health Service (Lombardy Region, Northern Italy). **BMC Infect Dis.** 2015;11 (323):15.
85. Brosa M, García Del Muro X, Mora J, *et al.* Orphan drugs revisited: cost–effectiveness analysis of the addition of mifamurtide to the conventional treatment of osteosarcoma. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** 2015;15(2):331–340.
86. Simoens S, Laekeman G, Decramer M. Preventing COPD exacerbations with macrolides: a review and budget impact analysis. **Respir Med.** 2013;107(5):637–648.
87. Walt JG, Wilensky JT, Fiscella R, *et al.* Refill rates and budget impact of glaucoma lipid therapy: a retrospective database analysis. **Clin Drug Investig.** 2007;27(12):819–825.
88. Martínez-Raga J, Saiz FG, Pascual C, *et al.* Suboxone (buprenorphine/naloxone) as an agonist opioid treatment in Spain: a budgetary impact analysis. **Eur Addict Res.** 2010;16(1):31–42.
89. Sørensen J, Andersen LS. The case of tumour necrosis factoralpha inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: a budget impact analysis. **PharmacoEconomics.** 2005;23(3):289– 298.
90. Bakhshai J, Bleu-Lainé R, Jung M, *et al.* The cost effectiveness and budget impact of natalizumab for formulary inclusion. **J Med Econ.** 2010;13(1):63–69.
91. Huang E, Esrailian E, Spiegel MBR. The cost-effectiveness and budget impact of competing therapies in hepatic encephalopathy: a decision analysis. **Aliment Pharmacol Ther.** 2007;26 (8):1147–1161.
92. Ariza JG, Thuresson P-O, Machnicki G, *et al.* The cost-effectiveness and budget impact of introducing indacaterol into the Colombian health system. **Value Health Reg Issues.** 2012;1 (2):165–171.
93. Tran BX, Ohinmaa A, Duong AT, *et al.* The cost-effectiveness and budget impact of Vietnam’s methadone maintenance treatment programme in HIV prevention and treatment among injection drug users. **Glob Public Health.** 2012;10(7):1080–1094.
94. Casciano J, Doyle J, Arikian S, *et al.* The health economic impact of antidepressant usage from a payer’s perspective: a multinational study. **Int J Clin Pract.** 2001;55(5):292–299.
95. Smith DG, Cerulli A, Frech FH. Use of valsartan for the treatment of heart-failure patients not receiving ACE inhibitors: a budget impact analysis. **Clin Ther.** 2005;27(6):951–959.
96. Thorlund K, Druyts E, El Houry AC, *et al.* Budget impact analysis of boceprevir and telaprevir for the treatment of hepatitis C genotype 1 infection. **Clinicoecon Outcomes Res.** 2012;4:349–359.

97. White AG, Birnbaum HG, Rothman DB, *et al.* Development of a budget-impact model to quantify potential cost savings from prescription opioids designed to deter abuse or ease of extraction. **Appl Health Econ Health Policy**. 2009;7(1):61–70.
98. Hutchings A, Schey C, Dutton R, *et al.* Estimating the budget impact of orphan drugs in Sweden and France 2013–2020. **Orphanet J Rare Dis**. 2014;9:22.
99. Roy A, Kish JK, Bloudek L, *et al.* Estimating the costs of therapy in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a model framework. **Am Health Drug Benefits**. 2015;8(4):204–215.
100. Gordon J, Evans M, McEwan P, *et al.* Evaluation of insulin use and value for money in type 2 diabetes in the United Kingdom. **Diabetes Ther**. 2013;4:51–66.
101. Tran-Duy A, Boonen A, Van De Laar MA, *et al.* Impact on total population health and societal cost, and the implication on the actual cost-effectiveness of including tumour necrosis factor- α antagonists in management of ankylosing spondylitis: a dynamic population modelling study. **Cost Eff Resour Alloc**. 2015;7:13–18.
102. Jha A, Upton A, Dunlop WC, *et al.* The budget impact of biosimilar infliximab (remsima) for the treatment of autoimmune diseases in five European countries. **Adv Ther**. 2015;32(8):742–756.
103. Schey C, Milanova T, Hutchings A. Estimating the budget impact of orphan medicines in Europe: 2010–2020. **Orphanet J Rare Dis**. 2011;6:62.
104. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR task force on good research practices – budget impact analysis. **Value Health**. 2007;10:336–347.
105. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. **PharmacoEconomics**. 2001;19:609–621.
106. Nuijten M, Mittendorf T, Persson U. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. **Eur J Health Econ**. 2011;12:231–241.
107. Godman B, Wettermark M, Van Woerkom M, *et al.* Multiple policies to enhance prescribing efficiency for established medicines in Europe with a particular focus on demand-side measures: findings and future implications. **Front Pharmacol**. Focused Review 2014;5 (Article 106):1–9.
108. Parkinson B, Sermet C, Clement F, *et al.* Value-based purchasing and disinvestment strategies for pharmaceuticals: an international review. **PharmacoEconomics**. 2015 Sep;33 (9):905–924.

APÊNDICE 01

A. Estratégia de busca: PubMed

Conector	Campos de busca	Parâmetros
	All fields	((((((((((('budgets' [Mesh]) OR budget [Text Word]) OR budget impact analysis [Text Word]) OR budget impact analyses [Text Word]) OR budgetary impact analysis [Text Word]) OR budgetary impact analyses [Text Word]) OR analysis of the budget impact [Text Word]) OR analyses of the budget impact [Text Word]) OR budget impact models [Text Word]))))
AND	All fields	((('pharmaceutical preparations' [Mesh]) OR Pharmaceutical Preparations [Text Word]) OR Drugs [Text Word]) OR Medicines [Text Word]))

B. Estratégia de busca: LILACS

Conector	Campos de busca	Parâmetros
	All fields	((mh: 'Budgets' OR 'Presupuestos' OR 'Orçamentos') OR (tw: 'Budget' OR 'Budget impact' OR 'Budget impact analyses' OR 'Budget impact analysis' OR 'Budget impact models' OR 'Budgetary impact analyses' OR 'Budgetary impact analysis' OR 'Analyses budget impact' OR 'Analysis budget impact' OR 'Análisis del impacto presupuestario' OR 'Análise impacto orçamentário') OR (N03.219.463.060))
AND	All fields	((mh: 'Pharmaceutical Preparations' OR 'Preparaciones Farmacéuticas' OR 'Preparações Farmacêuticas') OR (tw: 'drugs' OR 'medicines' OR 'medicamentos') OR (VS2.002.001))

C. Estratégia de busca: Central (Cochrane)

ID	Estrutura da busca
#1	MeSH descriptor: [Pharmaceutical Preparations] explode all trees
#2	Pharmaceutical Preparations
#3	Drugs #4 Medicines
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	MeSH descriptor: [Budgets] explode all trees
#7	Budget
#8	Budget impact
#9	Budget impact analyses
#10	Budget impact analysis
#11	Budget impact models
#12	Budgetary impact analyses
#13	Budgetary impact analysis
#14	Analyses budget impact
#15	Analysis budget impact
#16	#6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15
#17	#5 and #16

5 ARTIGO DE RESULTADOS 02

TÍTULO

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE MEDICAMENTOS: MODELO TEÓRICO
VERSUS EVIDÊNCIAS DO MUNDO REAL

*BUDGET IMPACT ANALYSIS OF MEDICINES: THEORETICAL MODEL VERSUS REAL WORLD
EVIDENCE*

AUTORES

Daniel Resende Faleiros^a

Juliana Álvares^a

Alessandra Maciel Almeida^a

Everton Nunes da Silva^b

Brian B. Godman^{c,d,e}

Leonardo Vinicius Dias da Silva^a

Eli Iola Gurgel Andrade^f

Francisco A. Acurcio^{a,f}

Augusto A. Guerra Júnior^a

^a Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

^b Universidade de Brasília, Distrito Federal, Brasil

^c Strathclyde Institute of Pharmacy and Biomedical Sciences, Strathclyde University, Glasgow, UK

^d Division of Clinical Pharmacology, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suécia

^e Liverpool Health Economics Centre, Liverpool University, Liverpool, UK

^f Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil

Revista da publicação

A definir

RESUMO

O estudo objetiva conhecer e comparar o resultado teórico da Análise de Impacto Orçamentário (AIO), calculado segundo a diretriz brasileira, e o real gasto ocorrido no Sistema Único de Saúde (SUS) com o medicamento Adalimumabe (ADA), para o tratamento de Artrite Reumatoide (AR). A análise foi realizada tendo como base o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para AR, vigente no período analisado. Para o cálculo do modelo teórico foram utilizadas as Diretrizes Metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Para o cálculo do mundo real foram utilizadas as informações contidas nas bases de dados do SUS, no período entre 2006 e 2010. Frente a realidade do SUS, o valor do impacto orçamentário estimado pelo modelo teórico foi superestimado em 111% para população de interesse (uso de medicamentos biológico no tratamento de AR), 52% para população ADA, 234% em relação aos gastos totais e 125% em relação aos gastos com ADA. Apesar de AIO ser uma importante etapa das Avaliações de Tecnologia em Saúde (ATS) em vários sistemas de saúde, esta técnica ainda é recente e demanda desenvolvimento e aperfeiçoamento. Os resultados apurados apontam para a necessidade de revisão das diretrizes brasileiras, a fim de incorporar avanços metodológicos.

PALAVRAS CHAVE

Análise de Impacto Orçamentário; Medicamento; Artrite Reumatoide; Adalimumabe

ABSTRACT

The objective of this study is to know and compare the theoretical results of the Budget Impact Analysis (AIO), calculated according to the Brazilian Guidelines, and the actual expenditure incurred in the Unified Health System (SUS) with Adalimumab (ADA) for the treatment of Arthritis Rheumatoid (RA). The analysis was performed based on the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for AR, valid in the analysed period. For the calculation of the theoretical model, the Methodological Guidelines - Manual Budget Impact Analysis for the Brazilian Health System were used. To calculate the real world, the SUS databases were used in the period between 2006 and 2010. In view of the real-world of SUS, the estimated budget impact of the theoretical model was overestimated by 111% for the population of interest (use of biological treatment of RA), 52% for the ADA population, 234% for total expenditure and 125% for ADA spending. Although AIO is an important stage of Health Technology Assessments in various health systems, this technique is still recent and requires development and improvement. The results obtained point to the need to revise the Brazilian Guidelines to incorporate methodological advances.

KEYWORDS

Budget Impact Analyses; Drugs; Rheumatoid arthritis; Adalimumab

1. INTRODUÇÃO

Análise do Impacto de Orçamentário (AIO) é a etapa das Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) que permite avaliar se uma tecnologia, comprovadamente segura, eficaz, efetiva e eficiente, é factível aos beneficiários de um sistema de saúde. A análise tem por finalidade estimar, a curto e médio prazo, em uma conformação específica, consequências financeiras para um sistema de saúde, decorrentes de incorporação de uma determinada tecnologia [1-6]. Todavia, estudos apontam dúvidas quanto ao nível de qualidade desejado e preocupações com os resultados e conclusões apresentadas nos trabalhos publicados de AIO [2,4,7-9].

No ano de 2012, o Brasil passou a contar com um conjunto de recomendações metodológicas para o desenvolvimento de estudos de impacto orçamentário para o Sistema Único de Saúde (SUS). As recomendações foram compiladas em manual e contam com planilhas eletrônicas interativas para os cálculos das estimativas de impacto orçamentário [10,11].

O resultado favorável para incorporação de uma nova tecnologia em saúde pressupõe a existência de benefícios clínicos para usuários e viabilidade econômica para o sistema. Adalimumabe (ADA) é uma tecnologia que apresentou tais pressupostos e foi incorporada pelo SUS em 2006. Trate-se de um medicamento (anticorpo monoclonal) com mecanismo de ação inibidor do TNF α (fator de necrose tumoral alfa), disponibilizado pelo SUS, com indicação para o tratamento de Artrite reumatóide (AR) ativa, moderada a grave, em pacientes adultos, com resposta inadequada a fármacos antirreumáticos modificadores da doença [12].

AR é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares, que devido à erosão de cartilagem e do osso leva a deformidade e destruição das articulações [13,14].

2. OBJETIVOS

O presente estudo tem por objetivo conhecer e comparar o resultado teórico de AIO – empregando-se a metodologia estabelecida pela diretriz brasileira – e o resultado real de gastos do SUS, relativos a utilização do medicamento ADA, considerando os

esquemas terapêuticos que contêm medicamentos biológicos para o tratamento de AR, entre os anos de 2006 e 2010. A escolha de ADA se deu por ter sido um dos medicamentos mais demandados ao SUS, por meio de ações judiciais, com subsequente incorporação [15,16].

3. MÉTODOS

A análise foi realizada considerando os esquemas terapêuticos contendo medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) biológicos para o período entre 01 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2010. Para obtenção dos resultados, seja na modalidade teórica ou mundo real, foram utilizados os critérios de inclusão/exclusão de pacientes, de diagnóstico, esquemas terapêuticos e mecanismos de acompanhamento e avaliação do tratamento estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Artrite Reumatóide [13] vigente no período analisado. Tal PCDT foi publicado por meio da Portaria do Ministério da Saúde (MS) nº 66/2006, que formalizou a incorporação dos medicamentos Adalimumabe (ADA) e Etanercepte (ETA), além do Infliximabe (INF) – já disponibilizado à época pelo SUS [17] – e posteriormente complementada pela Portaria nº 411/2008 [18].

Cálculo teórico do impacto orçamentário

Para obtenção do resultado teórico foi empregada a metodologia estabelecida pelas Diretrizes Metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil [10], com utilização da planilha eletrônica Excel® (modelo estatístico), denominada Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde [19].

Os cálculos foram realizados de forma retroativa, tendo como base o primeiro semestre de 2006, tempo em que o medicamento ainda não havia sido incorporado pelo sistema. Para os cálculos foram utilizados dados de estudos científicos e informações de mercado e do MS, disponíveis em 2006. O modelo teórico compara os valores do modelo de referência (até então adotado para o tratamento) com as novas possíveis alternativas de tratamento. A Tabela 3 apresenta os parâmetros gerais adotados para o cálculo teórico.

Tabela 3 - Parâmetros gerais utilizados para AIO de ADA, para AR, no SUS (2006 a 2010)

Estudo de Impacto Orçamentário	
Modelo 1 - Tratamento farmacológico de doença crônica	
Tipo de doença	Crônica
Tipo de intervenção	Farmacológica continuada
Efeito da intervenção sobre a doença	Prolonga a vida
1. Critérios	
1.1. Caracterização da enfermidade e da intervenção em análise	
Nome da enfermidade	Artrite reumatóide (AR)
Nome do medicamento	Adalimumabe (ADA)
Classificação - CID 10	M05.0 - Síndrome de Felty; M05.1 - Doença reumatóide do pulmão; M05.2 - Vasculite reumatóide; M05.3 - Artrite reumatóide com comprometimento de outros órgãos ou sistemas; M05.8 - Outras artrites reumatóides soropositivas; M06.0 - Artrite reumatóide soronegativa; M06.8 - Outras artrites reumatóides; M08.0 - Artrite reumatóide juvenil
1.2. Características da análise	
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde - Brasil
Horizonte temporal da análise	5 anos (2006 a 2010)
Correção de meio de ciclo	Não
1.3. Identificação dos cenários modelados	
Cenário de referência	(INF) - Cenário antes do PCDT de 2006
Cenário alternativo 1	A (INF+ADA+ETA) - Taxa de difusão priorizando INF
Cenário alternativo 2	B (INF+ADA+ETA) - Taxa de difusão média para INF e ADA
Cenário alternativo 3	C (INF+ADA+ETA) - Taxa de difusão priorizando ADA
Complemento - Características do Sistema de Saúde	
<p>Sistema Único de Saúde: público, com acesso universal e cobertura integral. O financiamento se dá por meio de recursos financeiros dos três entes federados (União, Estados e Municípios), provenientes de contribuições sociais e impostos. Os tratamentos de doenças crônicas são estabelecidos por meio de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT) específicos para cada agravo. No período temporal adotado para este estudo, as análises destinadas à incorporação de tecnologias no SUS eram realizadas por uma comissão setorial do Ministério da Saúde [20,21]. A partir do ano de 2011 tais análises passaram a ser de responsabilidade da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) [22,23]. No ano de 2006, ADA e ETA se juntaram a INF, por meio do PCDT [13], no Componente de Medicamentos Excepcionais [24], atualmente denominado Componente Especializado da Assistência Farmacêutica [25]. O financiamento destes medicamentos é de responsabilidade do nível federal de gestão do SUS. Até o ano de 2010, todo o processo de compra, armazenamento, distribuição e dispensação e demais gastos estava sob responsabilidade do nível estadual de gestão, que era ressarcido pela compra dos medicamentos pelo nível federal. A partir de então, a compra destes medicamentos se tornou centralizada no MS, mantidas as demais responsabilidades. Os pacientes têm acesso aos medicamentos, sem qualquer tipo de pagamento, por meio de um processo administrativo, realizado no nível de gestão estadual, o qual verifica e autoriza a demanda, frente os padrões estabelecidos no PCDT vigente. O paciente recebe o medicamento mensalmente, mediante reavaliações em intervalos regulares, estabelecidos pelos PCDT [26].</p>	

Os parâmetros específicos e respectivas fontes foram descritos na Tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros específicos utilizados para AIO de ADA, para AR no SUS (2006 a 2010)

2. Cenários	Variáveis			Fontes
2.1 Composição dos cenários em estudo	ADA 40 Mg	ETA 25 Mg	INF 10 Mg	
(INF)	0%	0%	100%	
A (INF+ADA+ETA)	25%	5%	70%	
B (INF+ADA+ETA)	40%	10%	50%	
C (INF+ADA+ETA)	55%	13%	32%	
Taxa anual de incorporação ADA	Modelo	Análise de sensibilidade		Baseado em:
Ano 1	5%	10%		[27-30]
Ano 2	50%	25%		
Ano 3	70%	55%		
Ano 4	90%	80%		
Ano 5	100%	100%		
3. População de interesse				
3.1 Definição da população de interesse				
Método	Epidemiológico			
Número de indivíduos (sem restrições)	230.049			
Número de indivíduos (com restrições)	6.438			[13,29-35]
Valores para análise de sensibilidade				
Maior população (sem restrições)	128.755			
Menor população (com todas restrições)	1.609			
4. Restrições e demandas				
4.1 Restrições ao uso da nova intervenção				
Tipos de restrições 1	Acesso ao SUS = 56%			[36]
Tipos de restrições 2	Acesso a biológicos em AR = 10%			[29,30,37]
Tipos de restrições 3	Acesso a medicamentos = 50%			[38-41]
4.2 Fatores que podem aumentar a demanda pela nova intervenção				
Demanda induzida (%)	Sem registros			-
Demanda forçada - falha na restrição (%)	Sem registros			-
Demanda potencial por judicialização (%)	0,12300%			[42,43]
5. Dinâmica da doença				
5.1 Fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse				
% aumento anual prevalência doença	Não se aplica para AR			-
Taxa mortalidade tratamento padrão	Não se aplica para AR			-
Taxa mortalidade novo tratamento	Não se aplica para AR			-
6. Custo do tratamento				
6.1 Custos diretos	ADA 40 Mg	ETA 25 Mg	INF 10 Mg	
Custo unitário medicamento (R\$)	R\$ 2.507,95	R\$ 1.563,80	R\$ 2.215,48	[44]
Quantidade mensal (Unidades)	2,17	8,67	1,26	[13]
Valores para análise de sensibilidade				
Menor custo unitário medicamento (R\$)	R\$ 2.320,00	R\$ 828,75	R\$ 2.027,86	[44]
Maior custo unitário medicamento (R\$)	R\$ 2.600,30	R\$ 901,00	R\$ 3.347,50	[44]
6.2 Custos associados				
-	Sem registros			-
7. Custo evitados				
7.1 Custos evitados com a nova terapia				
-	Sem registros			-

As quotas de mercado esperadas para cada fármaco, em cada cenário, foram baseadas nas projeções de mercado internacional, para o período analisado, registradas em relatórios e apresentação de indústrias farmacêuticas [27] bem como em estudos acadêmicos com dados relativos à época [28-30].

Os dados da população total brasileira, bem como das composições de faixas etárias do ano de 2006, foram obtidos junto ao Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE [31]. Para o cálculo da população de interesse foi adotado o método epidemiológico, considerando a prevalência de 1% da população total [13]. O valor da faixa etária da populacional de interesse foi de 52,7 anos (13,3), o menor encontrado entre os estudos científicos publicados entre os anos de 2003 e 2004 [32-35].

O tamanho da população de interesse foi diminuído em função da aplicação de restrições de acesso ao SUS, a tratamento e aos medicamentos. A primeira teve como base o parâmetro de população coberta pelos programas do modelo de Atenção Básica em todo território Nacional. Justifica-se, pelo entendimento de que o cidadão que não obtém acesso aos cuidados da atenção básica não possui diagnóstico ou prescrição médica para alcançar os medicamentos, em detrimento ao fato de que o primeiro acesso pode ocorrer pela urgência/emergência. A taxa de cobertura adotada foi de 55,9%, conforme dados do sistema de informação do MS [36] para o ano de 2005. A segunda restrição refere-se à quantidade de pacientes com AR tratados pelo SUS, com medicamentos biológicos. Segundo estudos [28,30,37] publicados recentemente, porém com dados compilados a partir de 1996, disponibilizados pelo MS: cerca de apenas 10% dos pacientes de AR utilizam MMCD biológicos. A terceira restrição diz respeito ao acesso na dimensão disponibilidade do medicamento. A taxa de restrição adotada foi de 50%, tendo como fonte estudos [38-41] publicados entre 1998 e 2005.

Ainda em termos de estabelecimento de população de interesse, foi estimado uma taxa de demanda potencial por judicialização, tendo como base a quantidade de ações judiciais contra o MS [42] frente ao tamanho da população de origem e da população de interesse, bem como estudo [43] sobre judicialização que abordou ADA e ETA. Ambos publicados após 2006, porém com dados disponíveis à época.

No que tange às informações sobre os fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse ao longo dos anos, foi desconsiderada a taxa de mortalidade por apresentar incidência muito baixa, conforme indicado na diretriz brasileira de AIO [10] para análises que envolvem doenças como AR.

Os valores de preços adotados para os medicamentos analisados, bem com as variações destes utilizadas para as análises de sensibilidade, foram obtidos por meio de consulta ao Banco de Preços em Saúde (BPS) [44] do MS e referem-se as compras realizadas pelo SUS no período analisado. Os valores adotados para cada um dos medicamentos foram resultados das médias ponderadas (valores e quantidades de itens adquiridos). Os valores das quantidades mensais (em unidades) para cada um dos medicamentos foram estabelecidos segundo os padrões do PCDT [13].

Conforme apontado nas diretrizes brasileiras, a avaliação de incertezas do modelo foi realizada por meio de análise de sensibilidade por cenários, recalculando a planilha, com alterações das seguintes variáveis: taxa de difusão do medicamento ADA, população de interesse e preço dos medicamentos, conforme valores registrados na Tabela 4.

A validação desta AIO se deu por meio do resultado final do presente estudo, que comparou os resultados do modelo teórico e as evidências do mundo real. Registra-se que ADA, para RA, não é de uso *off-label* no SUS e que custos indiretos e aplicação de desconto não foram considerados para os cálculos.

Cálculo real do impacto orçamentário

Este cálculo teve como fonte de informações o banco de dados, criado no âmbito do projeto de pesquisa “Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe no tratamento de artrite reumatoide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais” (aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - ETIC 0069.0.203.000-11), construído com utilização da técnica de relacionamento determinístico-probabilístico, realizado por meio de *linkage* dos registros administrativos que apresentaram identificador único confiável (determinístico), bem como para os demais por meio de ponderação dos identificadores, segundo grau de certeza e precisão do pareamento (probabilístico) [45]. Tal técnica, possibilitou a integração das seguintes bases de dados do sistema público de saúde brasileiro: Avaliação de Procedimento de Alta Complexidade e Custos do Sistema de Informações Ambulatoriais (APAC/SIA/SUS), Autorização de Internação Hospitalar do Sistema de Informações Hospitalares (AIH/SIH/SUS) e Sistema de Informação de Mortalidade

(SIM/SUS). O banco registra dados relativos a cada indivíduo, atendimentos, procedimentos, tratamentos, perfil de utilização de medicamentos e mortalidade.

Para o presente estudo foram utilizadas as seguintes variáveis, registradas para cada indivíduo por meio de um identificador único numérico, que impossibilita identificações, preservando a privacidade dos pacientes: 1. Perfil do usuário (idade, sexo, datas de início e fim do tratamento e CID 10); 2. Dados SIA/SUS e AIH/SUS com tratamento e comorbidades (datas de início e fim de procedimentos, linha de cuidado medicamentosa e procedimental, quantidades e valores gastos com procedimentos e medicamentos).

Valores monetários

Diretrizes internacionais e autores [1,4,5] recomendam a não utilização de descontos nos cálculos de AIO, pois cabe ao titular do orçamento conhecer o impacto financeiro à época da AIO, considerando os valores obtidos na análise, o orçamento disponível e o poder de compra naquele momento, sem quaisquer tipos de correção monetária, juros, inflação. Assim, não houve qualquer tipo alteração nos valores monetários em qualquer cálculo deste estudo.

Comparação dos resultados

Ao final dos cálculos foram apurados e comparados dois resultados: valores teóricos obtidos com a utilização da diretriz brasileira de AIO [10] e valores gastos no mundo real.

4. RESULTADOS

Resultado: cálculo modelo teórico

Os cálculos teóricos foram realizados conforme metodologia recomendada na diretriz brasileira para AIO [10], com a utilização da planilha eletrônica [19], considerando os dados disponíveis à época da incorporação do medicamento ADA, para AR (ano de 2006). Considerando o período total analisado, todos os três cenários alternativos registraram economia que variam de 2,0 a 9,2% em relação ao cenário referência. Segundo os cálculos, o cenário alternativo 3, composto por INF (32%) +ADA (55%) +ETA (13%), geraria uma economia, em relação ao cenário referência, de mais de R\$350 milhões, conforme registrado na Figura 5.

Figura 5 - Impacto Orçamentário Incremental por comparação de cenários INF, ADA, ETA para SUSU (2006 a 2010)

Análise de Impacto Orçamentário: ADA 40 Mg para AR

Perspectiva da análise:	SUS	Cenários em comparação:	
Horizonte temporal:	5 anos	Cenário de referência:	(INF)
Tamanho da população:	6.438	Cenário alternativo 1:	1 (INF+ADA+ETA)
Ajuste para inflação?	Não	Cenário alternativo 2:	2 (INF+ADA+ETA)
Ajuste para desconto?	Não	Cenário alternativo 3:	3 (INF+ADA+ETA)
Considerar custos evitados?	Não	Inflação média do período	Não se aplica
		Valor da taxa de desconto	Não se aplica

Impacto Orçamentário Incremental: sem custos evitados

Cenário 1 vs Cenário de referência				Cenário 2 vs Cenário 1			
			Diferença %				Diferença %
Ano 1	R\$	13.315.229,86	1,7%	Ano 1	R\$	23.579.228,85	3%
Ano 2	-R\$	28.124.504,21	-3,7%	Ano 2	-R\$	6.122.915,67	-1%
Ano 3	-R\$	46.542.163,80	-6,0%	Ano 3	-R\$	19.323.868,79	-3%
Ano 4	-R\$	64.959.823,38	-8,4%	Ano 4	-R\$	32.524.821,92	-5%
Ano 5	-R\$	74.168.653,18	-9,6%	Ano 5	-R\$	39.125.298,48	-6%
Em 5 anos	-R\$	200.479.914,71	-5,2%	Em 5 anos	-R\$	73.517.676,01	-2,0%

Cenário 2 vs Cenário de referência				Cenário 3 vs Cenário 1			
			Diferença %				Diferença %
Ano 1	R\$	36.894.458,71	4,8%	Ano 1	R\$	52.564.217,21	7%
Ano 2	-R\$	34.247.419,88	-4,4%	Ano 2	-R\$	11.947.170,60	-2%
Ano 3	-R\$	65.866.032,59	-8,6%	Ano 3	-R\$	40.618.898,51	-6%
Ano 4	-R\$	97.484.645,30	-12,7%	Ano 4	-R\$	69.290.626,43	-10%
Ano 5	-R\$	113.293.951,65	-14,7%	Ano 5	-R\$	83.626.490,38	-12%
Em 5 anos	-R\$	273.997.590,72	-7,1%	Em 5 anos	-R\$	152.918.968,71	-4,2%

Cenário 3 vs Cenário de referência				Cenário 3 vs Cenário 2			
			Diferença %				Diferença %
Ano 1	R\$	65.879.447,07	8,6%	Ano 1	R\$	28.984.988,36	4%
Ano 2	-R\$	40.071.674,81	-5,2%	Ano 2	-R\$	5.824.254,93	-1%
Ano 3	-R\$	87.161.062,31	-11,3%	Ano 3	-R\$	21.295.029,72	-3%
Ano 4	-R\$	134.250.449,81	-17,4%	Ano 4	-R\$	36.765.804,51	-5%
Ano 5	-R\$	157.795.143,56	-20,5%	Ano 5	-R\$	44.501.191,91	-7%
Em 5 anos	-R\$	353.398.883,42	-9,2%	Em 5 anos	-R\$	79.401.292,70	-2,2%

Fonte: Elaboração própria por meio da Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde [19].

A população total atendida seria de 32.188 pacientes, igualmente dividida entes os anos. Adotando o cenário mais vantajoso, o gasto total para o SUS, no período total analisado, seria de cerca de R\$3,50 bilhões, conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Número de pacientes ano e valores dos gastos por cenários para SUS (2006 a 2010)

Ano	População	Cenários			
		Referência	1 (INF+ADA+ETA)	2 (INF+ADA+ETA)	3 (INF+ADA+ETA)
-	n	R\$ (mil)	R\$ (mil)	R\$ (mil)	R\$ (mil)
2006	6.438	770.130,64	783.445,87	807.025,10	836.010,08
2007	6.438	770.130,64	742.006,13	735.883,22	730.058,96
2008	6.438	770.130,64	723.588,47	704.264,61	682.969,58
2009	6.438	770.130,64	705.170,81	672.645,99	635.880,19
2010	6.438	770.130,64	695.961,98	656.836,69	612.335,49
Total	32.188	3.850.653,19	3.650.173,27	3.576.655,60	3.497.254,31

R\$(mil) - Valores em milhares de reais.

A fim de conhecer os valores com os tratamentos com ADA, foram extraídos do cenário 3 (mais vantajoso), os valores que contemplariam os gastos financeiros e o número de pacientes que seriam atendidos, com a utilização exclusiva de ADA, conforme descrito na Tabelas 6.

Tabela 6 - Número de pacientes ano e valores dos gastos com ADA no cenário 3 para SUS (2006 a 2010)

Anos	Valor total R\$ (mil)	Valor ADA R\$ (mil)	População ADA n
-			
2006	836.010,08	22.990,28	177
2007	730.058,96	200.766,21	1.770
2008	682.969,58	262.943,29	2.478
2009	635.880,19	314.760,69	3.187
2010	612.335,49	336.784,52	3.541
Total	3.497.254,31	1.138.244,99	11.153

R\$(mil) - Valores em milhares de reais.

A análise de sensibilidade, que contou com dupla variações das taxas de difusão de ADA, da população de interesse e dos valores dos medicamentos, indicou consistência para os resultados encontrados, visto que apesar da grande variação nos valores financeiros, o cenário alternativo 3 se manteve como o mais vantajoso.

Resultado: evidências do mundo real

Conforme apurado pela análise do banco dados pareados SUS, entre os anos de 2006 e 2010, registrou-se um total de 118.969 pacientes em tratamento de AR, com todos os tipos de medicamentos, em sua maioria mulheres (80,9%). O ano de 2008 contou com a maior concentração de pacientes, seguindo de quedas consecutivas, conforme registrado na Tabela 7.

Tabela 7 - Número pacientes por ano de entrada para tratamento de AR (2006 a 2010) SUS

Ano	Mulher		Homem		Total	
	Ocorrência		Ocorrência		Ocorrência	Incremento
-	n	%	n	%	n	%
2006	14.605	82,0	3.209	18,0	17.814	-
2007	21.070	80,2	5.191	19,8	26.261	47,4
2008	23.910	81,4	5.462	18,6	29.372	11,8
2009	19.198	80,5	4.637	19,5	23.835	-18,9
2010	17.413	80,3	4.274	19,7	21.687	-9,0
Total	96.196	80,9	22.773	19,1	118.969	-

Verificou-se que menos de 27% dos tratamentos empregaram biológicos. Entre os pacientes que empregaram exclusivamente biológicos no tratamento, ADA apresenta o

maior uso individual (37%), seguindo de INF (27%) e ETA (26%), conforme dados da Tabela 8.

Tabela 8 - Número de pacientes que utilizaram ADA, segundo a linha de cuidado medicamentoso (2006 a 2010) SUS

Todos os medicamentos			Somente medicamentos biológicos		
Tipo de combinações	Ocorrência		Tipo de combinações	Ocorrência	
-	n	%	-	n	%
->MMDC	87.363	73,4	->ADA	5.652	37,1
->ADA	5.652	4,8	->INF	4.165	27,4
->INF	4165	3,5	->ETA	3976	26,1
-> MMDC->ADA	4021	3,4	->INF->ADA	565	3,7
->ETA	3976	3,3	->INF->ETA	304	2,0
-> MMDC->ETA	1430	1,2	->ADA->ETA	201	1,3
Outras (< 1%)	12362	10,4	Outras (< 1%)	359	2,4
Total	118.969	100,0	Total	15.222	100,0

Os gastos totais do SUS com as pacientes de AR, incluindo os gastos com os tratamentos adjuvantes, foram classificados. Os medicamentos disponibilizados para os pacientes representaram 70,9% do total de procedimentos realizados e foi o item que consumiu a maior quantidade de recursos financeiros (R\$1,3 bilhões), conforme Tabela 9.

Tabela 9 - Número de procedimentos para os tratamentos de AR e respectivos gastos segundo categorias de procedimentos realizados e respectivos gastos (2006/2010) SUS

Categoria	Ocorrência		Frequência	Mediana	Gasto total	
	n	%			R\$ (mil)	R\$ (mil)
Medicamentos	118.967	70,9	100,0	0,46	1.266.074,30	92,5
Proc. cirúrgicos	17.117	10,2	14,4	0,69	49.187,70	3,6
Proc. clínicos	22.397	13,3	18,8	0,48	46.678,37	3,4
Transplantes	492	0,3	0,4	0,40	4.279,77	0,3
Diagnósticos	7.991	4,8	6,7	0,04	1.445,87	0,1
Órteses outros	833	0,5	0,7	0,24	802,19	0,1
Total	167.797*	100,0	-	-	1.368.468,19	100,0

* O total difere da Tabela 8, pois um mesmo paciente pode ter ocorrências em mais de uma classe de procedimentos. R\$(mil): Valores em milhares de reais.

Aprofundando a análise por subcategorias, os medicamentos do tipo agentes anticitocinas, representando 13,5% do total das ocorrências, com frequência relativa de 25,7%, foram responsáveis por 73,1% dos gastos. O valor da mediana de gastos deste item foi de R\$10.021,08 conforme registrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Número de procedimentos para os tratamentos de AR e respectivos gastos segundo subcategorias de procedimentos realizados e respectivos gastos (2006/2010) SUS

Subcategorias	Ocorrência		Frequência	Mediana	Gasto total	
	n	%	%	R\$ (mil)	R\$ (mil)	%
Agentes Anticiclinas	30.550	13,5	25,7	10,02	1.000.457,62	73,1
Imunossupressores	98.294	43,3	82,6	0,32	182.165,55	13,3
Imunoterápicos	4.161	1,8	3,5	9,78	68.579,39	5,0
Hosp. cardiovasculares	6.086	2,7	5,1	0,74	21.716,46	1,6
Hosp. ortopedia	7.822	3,4	6,6	0,60	18.107,67	1,3
Outras (gasto < 1%)	80.161	35,3	-	-	77.441,51	5,7
Total	227.074*	100,0	-	-	1.368.468,19	100,0

* O total difere da Tabela 8, pois um mesmo paciente pode ter ocorrências em mais de uma subclasse de procedimentos. R\$(mil): Valores em milhares de reais.

Entre os medicamentos biológicos para o tratamento de AR, ao final do período analisado, o que representou o maior gasto foi ADA (48,4%), seguindo INF (28,7%) e ETA (22,9%), conforme descrito na Tabela 11.

Tabela 11 - Valor do gasto com medicamentos biológicos utilizados para tratamento de AR (2006 a 2010)

Ano	Adalimumabe		Etanercepte		Infliximabe		Gasto total R\$ (mil)
	Gasto R\$ (mil)	RA %	Gasto R\$ (mil)	RA %	Gasto R\$ (mil)	RA %	
2006	123,88	1,2	0,00	-	10.571,37	98,8	10.695,25
2007	20.225,04	24,6	12.101,12	14,7	49.807,91	60,6	82.134,07
2008	79.590,51	42,7	39.043,70	21,0	67.591,08	36,3	186.225,30
2009	161.415,87	48,4	98.371,14	29,5	74.025,33	22,2	333.812,34
2010	245.062,21	56,5	150.453,25	34,7	37.944,51	8,8	433.459,97
Total	506.417,52	48,4	299.969,20	28,7	239.940,21	22,9	1.046.326,93

RA - Representatividade do gasto em relação ao gasto total anual. R\$(mil): Valores em milhares de reais.

Para os pacientes que em algum momento do tratamento utilizaram ADA o valor da mediana de gastos com medicamentos biológicos foi de R\$13.361,44 e de R\$463,50 com medicamentos imunossupressores, que juntos representaram 98,2% de todos os gastos destes tratamentos, conforme registrado na Tabela 12.

Tabela 12 - Número de procedimentos para os tratamentos de AR com ADA e respectivos gastos segundo subcategorias de procedimentos e respectivos gastos (2006/2010) SUS

Subcategoria	Ocorrência		Frequência	Mediana	Gasto total	
	n	%	%	R\$ (mil)	R\$ (mil)	%
-						
Agentes Anticíticas	14.818	56,7	12,5	13,36	530,33	96,9
Imunossupressores	4.805	18,4	4,0	0,46	7,30	1,3
Hosp. ortopedia	810	3,1	0,7	0,77	2,15	0,4
Hosp. cardiovasculares	465	1,8	0,4	0,80	1,82	0,3
Hosp. Infecções	275	1,1	0,2	0,96	0,86	0,2
Hosp. Pneumológico/aéreas	371	1,4	0,3	0,66	0,72	0,1
Hosp. gastrointestinal	450	1,7	0,38	0,58	0,61	0,1
Outras (gasto < 0,1%)	4.133	15,8	-	-	3,28	0,6
Total	26.127*	100,0	-	-	547,08	100,0

* Um mesmo paciente pode ter ocorrências em mais de uma subclasse de procedimentos. R\$(mil): Valores em milhares de reais.

Assim como ocorreu com os valores financeiros, a demanda entre os medicamentos biológicos para tratamento de AR, ao final do período analisado, foi maior por ADA (38,3%), seguida por INF (35,9%) e ETA (25,8%). Como se trata da quantidade de pacientes, sem a possível variação de preços, estes valores percentuais podem ser entendidos como as contas de mercado para cada medicamento, no âmbito de tratamento de AR, no SUS.

No mesmo sentido, foi calculado o valor do quanto a quantidade de pacientes (demanda) de um ano representa na quantidade de pacientes do ano seguinte, a fim de conhecer a taxa de difusão de cada medicamento. As demandas por ADA e ETA aumentam até o ano de 2008, registrando decréscimo em 2010, tal qual como ocorreu para todo o período para INF, conforme registrado na Tabela 13.

Tabela 13 - Número de pacientes que utilizaram biológicos, contabilizados no mês de dezembro do ano de entrada de tratamento AR, SUS (2006 a 2010)

Ano	Adalimumabe			Etanercepte			Infliximabe			Total Pac
	Pac	CM	TD	Pac	CM	TD	Pac	CM	TD	
-	n	%	%	n	%	%	n	%	%	n
2006	33	4,9	3,3	-	-	-	646	95,1	30,0	679
2007	995	25,9	47,7	690	18,0	57,3	2.153	56,1	109,2	3.838
2008	2.085	39,6	97,3	1.204	22,9	74,8	1.972	37,5	161,0	5.261
2009	2.143	43,0	103,8	1.610	32,3	112,6	1.225	24,6	143,1	4.978
2010	2.064	47,4	-	1.430	32,9	-	856	19,7	-	4.350
Total	7.320	38,3	-	4.934	25,8	-	6.852	35,9	-	19.106

TD: Taxa de difusão do medicamento para AR no SUS. CM: Cotas de mercado (*Market Share*) do medicamento para AR no SUS. Pac: Pacientes.

Comparação dos resultados

A comparação entre o modelo teórico e as evidências da vida real registra significativas diferenças entre os resultados apurados para o tratamento de AR, com ADA, no SUS.

Na versão teórica, realizada segundo o modelo epidemiológico, o número de pacientes com utilização de somente medicamentos biológicos foi de 32.188 total e no cenário mais vantajoso 11.153 para ADA. Na vida real foram de 15.222 no total e 7.320 para ADA.

A diferença é ainda mais significativa quando analisados os valores financeiros. No cenário mais vantajoso do modelo teórico os gastos projetados para os tratamentos com biológicos foram de R\$ 3,50 bilhões e R\$ 1,14 bilhões para ADA. Na vida real foram R\$ 1,05 bilhões no total e R\$ 506 milhões para ADA.

Ao final, frente a realidade do SUS, o valor do impacto orçamentário estimado pelo modelo teórico – considerando o cenário mais vantajoso – foi superestimado em 111% para população de interesse (pacientes que utilizaram medicamentos biológicos no tratamento de AR), 52% para população ADA, 234% em relação aos gastos totais e 125% em relação aos gastos com ADA.

5. DISCUSSÃO

O resultado de uma AIO subsidia a tomada de decisão do gestor, no âmbito da cobertura de um sistema de cuidados de saúde [1] possibilitando determinar a acessibilidade de uma determinada incorporação frente às restrições orçamentárias ou estabelecer um plano orçamentário para a incorporação, ou ainda fornecer a base para a promoção do aumento de financiamento do sistema de saúde [2]. Com o objetivo de conhecer possíveis distorções entre os resultados do modelo de cálculo teórico de AIO e do mundo real, o presente estudo comparou os resultados obtidos nas duas modalidades para ADA, no tratamento de AR, em pacientes do SUS, entre os anos de 2006 e 2010.

Tendo em vista que o resultado de uma AIO auxilia a tomada de decisão do gestor, no âmbito de cobertura de um sistema de cuidados de saúde [1], a escolha do medicamento ADA se justifica por ser um tratamento de alto custo, que lidera a projeção

dos mais vendidos para os próximos quatro anos no mercado internacional [46], que representou em 2014 o maior volume de recursos em contratos de medicamentos do governo brasileiro [47] e que foi incorporado pelo SUS após um período de forte pressão proveniente de ações judiciais [15,16].

Segundos pesquisadores brasileiros [15,48] a judicialização é um fenômeno planejado, com forte relação entre o aumento de demandas judiciais por novas tecnologias e subsequente incorporação. Como exemplo, citam a incorporação no SUS dos medicamentos para a AIDS, insulina Glargina, ETA e ADA. De fato, após o crescimento, entre os anos de 2004 e 2006, o número de ações judiciais por ADA e ETA (incorporados pelo SUS em 2006) registrou um forte declínio a partir de 2007, praticamente zerando no ano de 2009 [43].

Neste sentido, deve-se considerar que a promoção da cobertura qualitativa para os tratamentos de saúde precisa ocorrer mediante análises das melhores e mais fortes evidências de segurança, eficácia, efetividade e eficiência, verificada a possibilidade da sociedade arcar com os custos, configurando-se assim como um instrumento robusto frente às demandas judiciais que não discriminam as tecnológicas já contempladas pelas políticas públicas [49].

AIO pode ser empregada pelos gestores de saúde, para além das finalidades citadas, como um instrumento técnico capaz de subsidiar as decisões do Poder Judiciário. Todavia, para que isso ocorra, os estudos de AIO devem se eximir de possíveis vieses que sugiram quaisquer tipos de conflito de interesses, bem como aprimorar sua técnica, visto que os resultados aqui alcançados demonstram significativas diferenças entre os resultados encontrados pelo modelo teórico e as evidências do mundo real.

Em detrimento as estratégias isoladas, adotadas pelas demais ATS que analisam comparativamente duas ou mais tecnologias excludentes (desfechos em saúde ou seus custos) [10], AIO considera cenários populacionais de pacientes sob tratamentos de tecnologias distintas.

As cotas de mercado (*Market Share*), com suas respectivas distribuições futuras, promovem a caracterização dos cenários frente às estimativas de quanto cada uma das

tecnologias comparadas será consumida pela população do sistema analisado. As estimativas podem ser construídas, respeitadas as especificidades de cada sistema, com base em publicações da indústria, estatísticas governamentais, analogia a outra tecnologia ou outro mercado semelhante e ainda por painel de especialistas [10].

A taxa de difusão da nova tecnologia pode ser entendida como a representatividade do crescimento esperado no consumo da tecnologia ao longo do horizonte temporal. A sua determinação torna possível considerar o efeito da incorporação gradual da nova tecnologia no sistema de saúde, considerando a sua difusão no mercado. Frente a facilidades ou benefícios e ainda pressão do mercado, inclusive pela via da judicialização, algumas terapias são mais rapidamente incorporadas, em detrimento a outras [10].

As maiores influências para as taxas de difusão no SUS, relativas às inovações farmacêuticas, são o número de fármacos concorrentes, associação de medicamentos para o tratamento e medicina inovadora [50]. Estes valores podem ser estimados a partir de outra tecnologia semelhante, já estabelecida nas mesmas circunstâncias, a partir da curva de incorporação da mesma tecnologia em outros mercados, ou a partir de painel de especialistas [10]. Porém, ocorre uma falta de evidências na literatura científica sobre quadros teóricos e métodos para apoiar AIO [50].

No cálculo do modelo teórico do presente estudo, tomou-se por base, para determinação das cotas de mercado e taxas de difusão de ADA, informações do mercado, extrapolação a partir de tecnologia semelhante e dados de artigos científicos [27-30]. Entretanto, quando comparados ao mundo real, os diversos cenários do modelo teórico apresentaram distorções significativas. As escolhas dos percentuais adotadas na presente pesquisa podem não refletir a realidade, contudo tal fato expõe um forte ponto crítico na técnica estabelecida para AIO.

Um dos pontos mais importantes de AIO é o estabelecer a população de interesse, seja pelo modelo epidemiológico – consideradas as variáveis de prevalência, incidência, restrições e demandas adicionais – ou pelo método do reembolso – demanda aferida [10]. Quando a população de interesse do estudo é definida pelo método epidemiológico as estimativas de AIO tendem a superestimar a prevalência de pacientes com a doença analisada, principalmente, em países de renda baixa e média como o

Brasil, que registram vários problemas de acesso a diagnósticos e aos serviços de saúde. Na construção do modelo teórico do presente estudo procurou-se restringir ao máximo a população de interesse, mas, ainda assim, em relação ao mundo real as diferenças registradas foram muito expressivas.

Ainda mais significativas foram as diferenças entre os resultados financeiros alcançados com o modelo teórico frente à realidade do SUS: os valores estimados para ADA são duas vezes maiores e para o conjunto dos biológicos três vezes maiores. Todavia, esta diferença é ainda maior, visto que no modelo teórico não foram computados custos associados ao tratamento. As significativas diferenças expõem a forte necessidade de revisão das diretrizes brasileiras, notadamente no que diz respeito no estabelecimento dos presuntos, a fim de incorporar avanços metodológicos.

Limitações método

Estudos de ATS tem por natureza duas limitações: métodos distintos de cálculos – com inclusão ou não de determinadas variáveis ou insumos – e seleção da população de interesse. Com relação ao modelo teórico de AIO acrescentam-se como limitações a dificuldade na obtenção e a escolha de dados que reproduzissem fielmente o sistema local. Especificamente para o presente estudo, a não utilização de medicamentos não biológicos na análise pode ser identificada como uma limitação, porém acredita-se que iria ampliar e distorcer o foco da análise. Com relação aos dados da vida real, existe a possibilidade de não sucesso da técnica de pareamento determinístico-probabilístico de 2 a 5% em relação a totalidade dos dados analisados, o que de fato não compromete a validade do presente estudo.

6. CONCLUSÃO

O grande desafio na realização de uma AIO diz respeito a fazer com que os dados utilizados na construção dos resultados se aproximem ao máximo do que realmente ocorrerá após a incorporação da tecnologia analisada.

Apesar de AIO ser uma importante etapa das ATS em vários sistemas de saúde, esta técnica ainda é recente e demanda desenvolvimento e aperfeiçoamento. A presente comparação, entre evidências do mundo real e os cálculos teóricos, possibilitou

conhecer que estudos de impacto orçamentário que priorizam os custos e dão pouca importância à construção da população elegível, em detrimento ao estabelecimento criterioso das cotas de mercado e das taxas de difusão da tecnologia apresentam forte potencial de gerar resultados equivocados. De fato, a estimativa das cotas de mercado e das taxas de difusão da nova tecnologia pode ser considerada o ponto mais vulnerável de uma AIO, principalmente para os trabalhos que apresentam conflito de interesses e financiamento das empresas farmacêuticas.

Os resultados aqui apurados apontam para a necessidade de revisão da diretriz brasileira a fim de incorporar avanços metodológicos.

7. CONFLITOS FINANCEIROS E DE INTERESSES

Daniel Resende Faleiros foi bolsista da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) – Ministério da Educação – Brasil e este estudo é parte da sua tese. Os autores não têm outras afiliações relevantes ou envolvimento financeiro com quaisquer organizações ou entidades ou conflito de interesses com o assunto ou objetos discutidos neste estudo.

8. REFERÊNCIAS

- ¹ Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, et al. Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. **Value Health** 2014;17:5-14.
- ² Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** 2005 Feb;5(1):65-79.
- ³ Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, Macleod S, Manti O, et al. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. **PharmacoEconomics.** 2008; 26(6):477-95.
- ⁴ Orlewska E, Gulácsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. **PharmacoEconomics.** 2009;27(10):807-27.
- ⁵ Garattini L, van de Vooren K. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. **Eur J Health Econ** 2011;12:499–502.
- ⁶ Nuijten M, Mittendorf T, Persson U. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. **Eur J Health Econ.** 2011;12:231–41.
- ⁷ van de Vooren K, Duranti S, Curto A, et al. A critical systematic review of budget impact analyses on drugs in the EU countries. **Appl Health Econ Health Policy.** 2014 Feb;12(1):33–40.
- ⁸ Faleiros DR, Álvares J, Almeida AM1, de Araújo VE, Andrade EI, Godman BB, Acurcio FA, Guerra Júnior AA. Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications.

Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2016;16(2):257-66. doi:10.1586/14737167.2016.1159958. Epub 2016 Mar 17.

⁹ Mauskopf J, Earnshaw S. Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. *PharmacoEconomics*. **PharmacoEconomics**. 2016 Jun 22. [Epub ahead of print]. PMID: 27334107 DOI: 10.1007/s40273-016-0426-8.

¹⁰ Brazil. Ministry of Health. Secretariat of Science, Technology and Strategic Inputs. Department of Science and Technology. **Methodological guidelines: budget impact: analysis guidelines for the Brazilian health system**. Brazil; Ministry of Health; set. 2012. Livrotab. (A: Regulatory and Technical Manuals).

¹¹ Ferreira-Da-Silva AL, Ribeiro RA, Santos VCC, Elias FTS, Portugal d'Oliveira AL, Polanczyk CA. Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 28(7):1223-1238, jul, 2012

¹² Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec. **Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 12. Julho 2012**. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/Biologicos-ArtriteReumatoide-final.pdf>>. Acesso em: 25 de julho de 2016.

¹³ Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 66 de 06 de novembro de 2006. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatoide. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2006.

¹⁴ BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 710 de 27 de junho de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Artrite Reumatóide. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 jun. 2013.

¹⁵ Campos Neto OH, Acurcio FA, Machado MAA, Ferré F, Barbosa FLV, Cherchiglian ML, Andrade EIG. Doctors, lawyers and pharmaceutical industry on health lawsuits in Minas Gerais, Southeastern Brazil. **Rev Saúde Pública**, 2012;46(5):784-90.

¹⁶ Machado MAA, Acurcio F A, Brandão CMR, Faleiros DR, Guerra Jr AA, Cherchiglian ML, Andrade EIG. Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. **Rev Saúde Pública**, 2011;45(3):590-8.

¹⁷ BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria SAS/MS nº 865, de 05 de novembro de 2002. Aprova o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – Artrite reumatoide. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 06 de novembro de 2002.

¹⁸ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 411/GM de 24 de junho de 2008. Altera a “Apresentação Disponível” e o “Esquema de Administração” do Medicamento Etanercepte previsto no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Artrite Reumatóide. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 25 de junho de 2008.

¹⁹ Brasil. Ministério da Saúde. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. **Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde**. Instrumentos Complementares. Instrumentos complementares. Arquivo. Versão desenvolvida para Fármacos - Janeiro 2011. Disponível em: <<http://rebrats.saude.gov.br/instrumentos-complementares?download=115:planilha-brasileira-para-analise-do-impacto-orcamentario-de-dispositivos-terapeuticos-excel>>. Acesso em: 30 de julho de 2016.

²⁰ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria (GM) nº 152 de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 21 de janeiro de 2006.

- ²¹ Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.323 de 27 de dezembro de 2006. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 27 de dezembro de 2002.
- ²² Brasil. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 de setembro de 2002.
- ²³ Brasil. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 22 de dezembro de 2002.
- ²⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.577 de 27 de outubro de 2006. Aprova o Componente de Medicamentos de Dispensação Excepcional. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF. 10 nov. 2006.
- ²⁵ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981 de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, no 229 de 1 dez. 2009.
- ²⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555 de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] União**. Brasília, 31 jul. 2013.
- ²⁷ Cowen and Company. **Therapeutic Categories Outlook** (Report). 2009.
- ²⁸ Jonsson B, Kobelt G, Smolen J. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. **Eur J Health Econ** (2008) 8 (Suppl 2):S61–S86.
- ²⁹ Costa JO, Almeida AM, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Acurcio FA. Treatment of rheumatoid arthritis in the Brazilian Unified National Health System: expenditures on infliximab compared to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, 2003-2006. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 30(2):283-295, fev, 2014.
- ³⁰ Silva, GD. **Avaliação de custo-utilidade do tratamento da Artrite Reumatóide oferecido no SUS-MG**. Orientador: Francisco de Assis Acurcio. 2016. 211 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2016.
- ³¹ BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). **População Brasil 2000 - 2015**. Disponível em: < www.ibge.gov.br>. Acesso em: 10 out. 2016.
- ³² Furst DE, Schiff MH, Fleischmann RM, Strand V, Birbara CA, Compagnone D, *et al.* Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). **J Rheumatol**. 2003;30(12):2563-71.
- ³³ Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, *et al.* Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. **Arthritis Rheum**. 2003;48(1):35-45.
- ³⁴ Keystone EC, Kavanaugh AF, Sharp JT, Tannenbaum H, Hua Y, Teoh LS, *et al.* Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human antitumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52week trial. **Arthritis Rheum**. 2004;50(5):1400-11.

- ³⁵ van de Putte LB, Atkins C, Malaise M, Sany J, Russell AS, van Riel PL, *et al.* Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. **Ann Rheum Dis.** 2004;63(5):508-16.
- ³⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. **Caderno de Informações de Saúde: Indicadores da Atenção Básica.** Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br>>. Acesso em: 01 out. 2016.
- ³⁷ Gomes RKS, *et al.* Impact of rheumatoid arthritis in the public health system in Santa Catarina, Brazil: a descriptive and temporal trend analysis in the period from 1996 to 2009. **Rev Bras Reumatol.** 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.07.003>.
- ³⁸ Guerra-Junior AA, Acurcio FA, Gomes GAP, Miralles M, Girardi SN, Werneck GAF, *et al.* Disponibilidade de medicamentos essenciais em duas regiões de Minas Gerais, Brasil. **Rev Panam Salud Publica.** 2004; 15(3):168-75.
- ³⁹ Tasca RS, Soares DA, Cuman RKN. Acesso a medicamentos anti-hipertensivos em unidade básica de saúde em Maringá - Paraná. **Arq Ciênc Saúde Unipar.** 1999; 3(2):117-24
- ⁴⁰ Chaves GC, Emmerick I, Pouvourville N, Saint-Denis T, Fonseca ASA, Luiza VL. Indicadores de uso racional de medicamentos e acesso a medicamentos: um artigo de caso. **Rev Bras Farm.** 2005; 86(3):97-103.
- ⁴¹ Brasil. Ministério da Saúde. Organização PanAmericana da Saúde. **Avaliação da assistência farmacêutica no Brasil.** Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2005.
- ⁴² BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica (CONJUR/MS). **Intervenção judicial na saúde pública: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das Justiças Estaduais.** 2012. Disponível em: < <http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/29/Panorama-da-judicializa---o---2012---modificado-em-junho-de-2013.pdf>>. Acesso em 29 out. 2016.
- ⁴³ Falconetti MFPV, Nascimento EB. A utilização de adalimumabe e etanercepte para artrite reumatóide no SUS: eficácia terapêutica ou pressão judicial? **Júnior Pós em revista do centro universitário Newton Paiva** 1/2012 - EDIÇÃO 5 - ISSN 2176 7785.
- ⁴⁴ BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva. Departamento de Economia da Saúde, Investimentos e Desenvolvimento. **Banco de Preços em Saúde (BPS) – BPS do Ministério da Saúde.** Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/branco-de-precos-em-saude>>. Acesso em: 10 out. 2016.
- ⁴⁵ Cherchiglia ML, Guerra Júnior AA, Andrade EIG, *et al.* A construção da base de dados nacional em terapia renal substitutiva (TRS) centrada no indivíduo: aplicação do método de linkage determinístico-probabilístico. **Revista Brasileira de Estudos de População.** 2007; 24: 163-67.
- ⁴⁶ EvaluatePharma. **World Preview 2014, Outlook to 2020.** (Report) 2014.
- ⁴⁷ EvaluatePharma. **Brazil Market Landscape.** Track aggregated, timely and fully transparent Government Contract Sales including Hospital Channels. 2015.
- ⁴⁸ Messeder AM, Osorio-de-Castro CGS, Luiza VL. Can court injunctions guarantee access to medicines in the public sector? The experience in the State of Rio de Janeiro, Brazil. **Cad. Saúde Pública,** Rio de Janeiro, 21(2):525-534, mar-abr, 2005.
- ⁴⁹ Viera FS, Zucchi P. Demandas judiciais e assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde. **Rev Assoc Med Bras.** 2009;55(6):672-83.
- ⁵⁰ Schneiders RE, Ronsoni RM, Sarti FM, Nita ME, Bastos EA, Zimmermann IR, Ferreira FF. Factors associated with the diffusion rate of innovations: a pilot study from the perspective of the Brazilian Unified National Health System. **Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro,** 32(9):e00067516, set, 2016.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

AIO é uma importante ferramenta no processo de tomada de decisão, que permite a (re)alocação mais precisa dos recursos financeiros, segundo as peculiaridades de cada sistema de saúde, por meio da avaliação de novas tecnologias ou reavaliação das incorporadas. Apesar de AIO ser a etapa decisiva das ATS, em vários sistemas de saúde esta técnica ainda é recente e pouco utilizada.

Na presente pesquisa, comparando-se a realidade dos estudos de AIO frente ao método de análise estabelecido, pode-se constatar que os estudos publicados ainda estão longe de alcançar um padrão de excelência, indicando baixa adesão às características fundamentais para a produção destas análises, apresentando fortes conflitos de interesse, inclusive financiamento de empresas farmacêuticas.

Por outro lado, comparando o método de análise estabelecido frente a evidências do mundo real, foi possível conhecer amplas diferenças entre os resultados, principalmente aqueles vinculados à definição da população elegível, ao estabelecimento das cotas de mercado e das taxas de difusão da tecnologia.

Acredita-se que AIO tem se tornado parte de estratégias de comercialização das empresas, afastando-se do objetivo principal de fornecer projeções das consequências financeiras as autoridades dos sistemas de saúde, sejam públicos ou privados. Neste sentido, o estabelecimento das cotas de mercado e das taxas de difusão da nova tecnologia pode ser considerado o ponto mais vulnerável de AIO.

O grande desafio técnico na realização de uma AIO diz respeito a fazer com que os dados utilizados na construção dos modelos econômicos se aproximem ao máximo do que realmente ocorrerá após a incorporação da tecnologia analisada. Com a presença de características tais como a utilização de fontes de dados de pouca credibilidade (estimativas de outros países, pressupostos e painel de experts), sem dados confiáveis sobre epidemiologia e custos locais, torna-se difícil fornecer aos tomadores de decisão resultados aceitáveis para a realidade local. Desta forma, o que poderia ser considerado como um diferencial de outros tipos de avaliações econômicas acaba por se apresentar como uma fraqueza (VAN DE VOOREN *et al*, 2014).

Adicionalmente, o grande desafio é o de cristalizar o entendimento de que, para além de norteador da alocação de recursos financeiros, que em última instância contempla o destino de vidas humanas, AIO é um robusto instrumento para a decisão das demandas de saúde, até mesmo as judicializadas, na orientação e decisões de políticas públicas de saúde, principalmente em países de renda baixa e média como o Brasil.

Limitações

A revisão sistemática se limitou a estudos publicados em periódicos científicos, excluídos aqueles realizados por agências de ATS ou estudos apresentados a autoridades, pois ambos seguem metodologias próprias. O fato da não inclusão de AIO dedicadas a comparação de medicamentos com procedimentos ou equipamentos, bem como análises de comparação de utilização de diferentes dosagens de um mesmo medicamento, podem ser consideradas uma limitação do método da revisão sistemática.

Estudos de ATS tem por natureza limitações pela utilização métodos diferentes de cálculos e seleção da população de interesse. Acrescentam-se a estas para AIO, dificuldades na obtenção e escolha de dados que reproduzissem fielmente o sistema local e ao presente estudo a não utilização de medicamentos não biológicos. Os dados aqui obtidos das evidências da vida real, podem não obter sucesso na técnica de pareamento determinístico-probabilístico de 2 a 5% em relação a totalidade dos dados analisados, o que de fato não compromete a presente análise.

7 CONCLUSÕES

Estudos futuros devem comprometer-se fortemente em garantir maior independência em relação a conflito de interesses e financiamento de estudos, bem como maior observância e adesão às indicações metodológicas preconizadas para AIO.

Em conjunto, os resultados aqui auferidos apontam para a necessidade de aperfeiçoamento do método de AIO, incluindo a revisão da diretriz brasileira, objetivando incorporar avanços metodológicos.

8 ASPECTOS ÉTICOS

Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa

Este estudo utilizou dados provenientes do projeto de pesquisa “Avaliação da efetividade e segurança de anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psoriática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais”, coordenado pelo Professor Francisco de Assis Acurcio, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais - COEP, parecer nº ETIC 0069.0.203.000-11 (ANEXO A).

Pesquisas associadas

“Impacto das ações judiciais na política nacional de Assistência Farmacêutica: gestão da clínica e medicalização da Justiça”, coordenado pela Professora Eli lola Gurgel Andrade, financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

“Análise do impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde (SUS) de incorporação dos medicamentos mais demandados pela via judicial nos Programas de Assistência Farmacêutica”, coordenado pela Professora Eli lola Gurgel Andrade, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

“Avaliação de cobertura, acesso e qualidade da Assistência Farmacêutica, garantidos pelas decisões judiciais”, coordenado pela Professora Eli lola Gurgel Andrade, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

Apoio institucional

Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas (GPES/UFMG).

Grupo de Pesquisa em Farmacoepidemiologia Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas (GPFE/UFMG).

Apoio financeiro

Na forma de bolsa de pesquisa para doutorado proveniente da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

Parte desta pesquisa foi apoiada por Newton Advanced Fellowship, concedido ao Professor Augusto Afonso Guerra Júnior pela Academy of Medical Sciences, por meio do programa Fundo de Newton do Governo Britânico.

Conflitos de interesses

O autor não tem afiliações relevantes ou conflito de interesses a respeito do tema ou objetos discutidos neste estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACURCIO, F.A. (org.). Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia. Belo Horizonte, **Coopmed**, 2013: 320p. (ACURCIO, 2013).

ANDRADE, E.I.G. *et al.* A judicialização da saúde e a política nacional de assistência farmacêutica no Brasil: gestão da clínica e medicalização da justiça. **Rev Med Minas Gerais** 2008; 18(4 Supl 4): S46-S50 (ANDRADE *et al*, 2008).

ARAÚJO, A.V. *et al.* Análise de impacto do stent farmacológico no orçamento do sistema único de saúde. **Arq. Bras. Cardiol.** vol.88 no.4 São Paulo Apr. 2007 (ARAÚJO *et al*, 2007).

BERTOLO, M.B. *et al.* Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. **Revista Brasileira de Reumatologia.** 2007; 47 (3): 151-59 (BERTOLO, 2007).

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Ministério da Saúde. Resolução RDC n. 338, de 06 de maio de 2004. Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica e estabelece seus princípios gerais e eixos estratégicos. **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 20 de maio de 2004. (BRASIL, 2004).

BRASIL. Constituição da República Federativa do Brasil. 05 de setembro de 1988. **Diário Oficial [da] União**. Brasília, DF: Senado Federal. 1988. 292 p. (BRASIL, 1988).

BRASIL. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**. Poder Executivo, Brasília, DF, 22 jan. 2011. (BRASIL, 2011b).

BRASIL. Lei n. 8.142 de 28 de dezembro de 1990: Dispõe sobre a participação da comunidade na gestão do Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**. Brasília, 1990. (BRASIL, 1990b).

BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial [da] União**. Poder Executivo, Brasília, DF, 29 abr. 2011. (BRASIL, 2011a).

Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial [da] União**. Brasília, 20 de setembro de 1990. (BRASIL, 1990a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica (CONJUR/MS). **Intervenção judicial na saúde pública**: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das Justiças Estaduais. 2012 modificado em junho de 2013. Disponível em: <<http://u.saude.gov.br/images/pdf/2014/maio/29/Panorama-da-judicializa----o---2012---modificado-em-junho-de-2013.pdf>>. Acesso em 29 out. 2016 (BRASIL, 2013a).

BRASIL. Ministério da Saúde. Consultoria Jurídica (CONJUR/MS). **Intervenção judicial na saúde pública**: panorama no âmbito da Justiça Federal e apontamentos na seara das Justiças Estaduais. 2012. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/portalsaude/arquivos/pdf/2012/Ago/21/Panorama.pdf>> Acesso em: 04 de janeiro de 2013. (BRASIL, 2012a).

- BRASIL. Ministério da Saúde. **Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. Diretrizes Metodológicas. Brasília: 2009. 152 p. (BRASIL, 2009a).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº. 3.916 de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial [da] União** 1998; 10 nov. (BRASIL, 1998)
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.009, de 13 de setembro de 2012. Aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). **Diário Oficial [da] União**, Poder Executivo, Brasília, DF, 14 set. 2012. (BRASIL, 2012b).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.554, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as regras de financiamento e execução do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). **Diário Oficial [da] União**: Brasília, 31 jul. 2013b. Seção 1, p. 69. b. (BRASIL, 2013b).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Dispõe sobre as normas de financiamento e de execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial [da] União**: Brasília, 31 jul. 2013c. Seção 1, p. 71. a. (BRASIL, 2013c).
- Brasil. Ministério da Saúde. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS. **Medicamentos Biológicos para o Tratamento da Artrite Reumatóide**. BRATS - Boletim Brasileiro De Avaliação De Tecnologias Em Saúde [Internet]. 2011; 19. ISSN 1983.7003. Disponível em: <[http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+\(BRATS\)+n%C2%BA+19/3fb1f5be-421a-4fa5-be79-71fcfac2d3a0](http://portal.anvisa.gov.br/documents/33884/412285/Boletim+Brasileiro+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+de+Tecnologias+em+Sa%C3%BAde+(BRATS)+n%C2%BA+19/3fb1f5be-421a-4fa5-be79-71fcfac2d3a0)>. Acesso em: 16 de outubro de 2016. (BRASIL, 2011c).
- Brasil. Ministério da Saúde. **Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - REBRATS**. V2.4. Disponível em: <<http://rebrats.saude.gov.br/>> Acesso: dez/2012.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes Metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. Ministério da Saúde. 2012. 76 p. :il. – (Série A: Normas e manuais técnicos). (BRASIL, 2012c).
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2014**. Ministério da Saúde. 2015. 230 p. (BRASIL, 2015).
- CAMPOS NETO, O.H. *et al.* Médicos, advogados e indústria farmacêutica na judicialização da saúde em Minas Gerais, Brasil. **Rev. Saúde Pública** vol.46 no.5 São Paulo. 2012 (CAMPOS NETO, 2012).
- FERREIRA-DA-SILVA, A.L. *et al.* Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2012; 28(7):1223-1238 (FERREIRA-DA-SILVA *et al*, 2012).
- GARATTINI, L. *et al.* Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. **Eur J Health Econ** 2011;12:499–502 (GARATTINI *et al*, 2011).
- GREEN, S. *et al.* In: Higgins JPT, Green S (eds) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011). **The Cochrane collaboration**. Available <from:www.cochrane-handbook.org> (GREEN, 2011).
- KOHLI, M. *et al.* Modeling the impact of the difference in crossprotection data between a human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and a human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine in Canada. **BMC Public Health**, 2012; 12:872 (KOHLI *et al*, 2012).

- LIBERATI, A. *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. **PLoS Med.** 2009;6(7). doi:10.1136/bmj.b2700 (LIBERATI, 2009).
- MACHADO, M. A. A. *et al.* Judicialization of access to medicines in Minas Gerais state, Southeastern Brazil. **Rev Saúde Pública**, 2011;45(3):590-8 (MACHADO *et al.*, 2011).
- MARQUES-NETO, J. *et al.* Multicentric study of the prevalence of adult rheumatoid arthritis in Brazilian population samples. **Rev Bras Reumatol.** 1993; v. 33, n. 5, p.169-73, set-out. (MARQUES-NETO, 1993).
- MARSHALL, D. A. *et al.* Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. **PharmacoEconomics.** 2008; 26(6):477-95. MARSHALL *et al.*, 2008).
- MAUSKOPF, J.A. *et al.* Budget impact analysis: review of the state of the art. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.** 2005 Feb;5(1):65-79 (MAUSKOPF *et al.*, 2005).
- MAUSKOPF, J.A. *et al.* Methodological Review of US Budget-Impact Models for New Drugs. **PharmacoEconomics.** 2016 Jun 22. [Epub ahead of print]. PMID: 27334107 DOI: 10.1007/s40273-016-0426-8 (MAUSKOPF *et al.*, 2016).
- MAUSKOPF, J.A. *et al.* Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. **Value in Health** 2007;10;336-47 (MAUSKOPF *et al.*, 2007).
- MESSEDER, A. M. *et al.* Mandados judiciais como ferramenta para garantia do acesso a medicamentos: a experiência do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública** (Rio de Janeiro), v. 21, nº 2, pp. 525-534, mar-abr. 2005 (MESSEDER, 2005).
- MOELLMANN-COELHO, A. *et al.* Budget Impact Analysis of Chronic Myeloid Leukemia Treatment in Patients with Imatinib Failure from the Brazilian Public Health System Perspective: Supporting Health Care Decisions on Central and Local Levels. **Revista Brasileira de Cancerologia.** 2010; 56(4): 471-481 (MOELLMANN-COELHO, 2010).
- NASCIMENTO, R.C.R.M. **Judicialização da Assistência Farmacêutica em Minas Gerais** – Uma análise da correlação entre proteção dos direitos de Propriedade Intelectual e o perfil das demandas por medicamentos atendidas pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Dissertação (Mestrado em Inovação Biofarmacêutica pelo Instituto de Ciências Biológicas). Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2012.
- NUIJTEN, M. *et al.* Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. **Eur J Health Econ.** 2011;12:231–41 (NUIJTEN *et al.*, 2011).
- ORLEWSKA, E. *et al.* Budget-impact analyses: a critical review of published studies. **PharmacoEconomics.** 2009;27(10):807-27 (ORLEWSKA *et al.*, 2005).
- PEPE, V. L. E. *et al.* A judicialização da saúde e os novos desafios da gestão da assistência farmacêutica. **Ciênc. saúde coletiva** vol.15 no.5. Rio de Janeiro Aug. 2010 (PEPE *et al.*, 2010).
- SULLIVAN, S. D. *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis II: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices – Budget Impact Analysis. **Value Health** 2014;17:5-14. (SULLIVAN *et al.*, 2014).
- TRUEMAN, P. *et al.* Developing guidance for budget impact analysis. **PharmacoEconomics.** 2001;19:609–621 (TRUEMAN *et al.*, 2001).
- UFMG - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Faculdade de Medicina. Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES/UFMG). Relatório de pesquisa entregue ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. **Impacto das ações judiciais na Política Nacional de**

Assistência Farmacêutica: gestão da clínica e medicalização da justiça. Belo Horizonte, 2008 (UFMG, 2008).

UFMG - UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS. Faculdade de Medicina. Grupo de Pesquisa em Economia da Saúde (GPES/UFMG). Relatório de pesquisa entregue à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais. **Avaliação de cobertura, acesso e qualidade da assistência farmacêutica, garantidos pelas decisões judiciais.** Belo Horizonte, 2012 (UFMG, 2012).

VAN DE VOOREN, K. *et al.* A critical systematic review of budget impact analyses on drugs in the EU countries. **Appl Health Econ Health Policy.** 2014 Feb;12(1):33–40 (VAN DE VOOREN *et al*, 2014).

VIEIRA, F. S. & ZUCCHI, P. Demandas judiciais e assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde. **Rev Assoc Med Bras.** 2009;55(6):672-83. (VIEIRA, 2009).

VIEIRA, F. S. Ações judiciais e direito à saúde: reflexão sobre a observância aos princípios do SUS. **Rev Saúde Pública.** 2008;42(2):365-9 (VIEIRA, 2008).

WOOLF, A.D.; PFLEGER, B. Burden of major musculoskeletal conditions. Special Theme – **Bone and Joint.** Decade 2000-2010. Bulletin of the World Health Organization. 2003; v.81; n.9; p.646-656. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/81/9/Woolf0903.pdf>> Acesso em 16 de outubro de 2016 (WOOLF & PFLEGER, 2003).

APÊNDICES

APÊNDICE A - Artigo 01 publicado

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do projeto no Comitê de Ética em Pesquisa

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 0069.0.203.000-11

**Interessado(a): Prof. Francisco de Assis Acúrcio
Departamento de Farmácia Social
Faculdade de Farmácia - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 26 de maio de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação da efetividade e segurança dos anticorpos monoclonais adalimumabe, etanercepte, infliximabe e rituximabe utilizados no tratamento da artrite reumatóide, artrite psorática e espondilite anquilosante, Brasil e Minas Gerais"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**