

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA

JANS BASTOS IZIDORO

**TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO:
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO SUS E INFLUÊNCIA DOS ACORDOS
MERCADOLÓGICOS.**

Belo Horizonte

2018

JANS BASTOS IZIDORO

**TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO:
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO SUS E INFLUÊNCIA DOS ACORDOS
MERCADOLÓGICOS.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientadora: Profa. Dra. Juliana Álvares

Coorientadora: Profa. Dra. Eli Iola Gurgel Andrade

Belo Horizonte

2018

I98t Izidoro, Jans Bastos.
Terapia antiangiogênica para edema macular diabético: impacto orçamentário no SUS e influência dos acordos mercadológicos / Jans Bastos Izidoro. – 2018.

113 f. : il.

Orientadora: Juliana Álvares.
Coorientadora: Eli Iola Gurgel Andrade.

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

1. Sistema Único de Saúde - Teses. 2. Orçamento - Teses. 3. Judicialização da saúde. 4. Tratamento farmacológico. 5. Edema macular. 6. Economia da saúde - Teses. 7. Farmacoeconomia - Teses. I. Álvares, Juliana. II. Andrade, Eli Iola Gurgel. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 362.10981



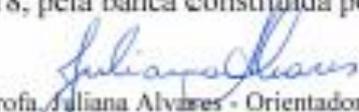
FOLHA DE APROVAÇÃO

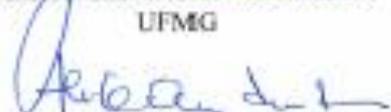
TERAPIA ANTIANGIOGÊNICA PARA EDEMA MACULAR DIABÉTICO: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NO SUS E INFLUÊNCIA DOS ACORDOS MERCADOLÓGICOS.

JANS BASTOS IZIDORO

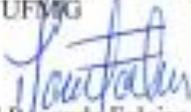
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em **MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA**, como requisito para obtenção do grau de Mestre em **MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**, área de concentração **MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA**.

Aprovada em 06 de agosto de 2018, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Juliana Alvares - Orientadora
UFMG


Prof. Eli Iola Gurgel Andrade - Coorientadora
UFMG


Prof. Francisco de Assis Azevedo
UFMG


Dr. Daniel Resende Paieiros
CONASEMS/DF

Belo Horizonte, 6 de agosto de 2018.

AGRADECIMENTOS

O desenvolvimento deste trabalho, assim como o de tantos outros no âmbito da pós-graduação, não é uma jornada solitária, por mais que se pareça às vezes.

Desta forma, como não podia deixar de ser, existem vários agradecimentos a serem prestados neste momento.

Agradeço ao grupo de pesquisa em farmacoepidemiologia pela interferência direta no despertar de meu interesse pela vida acadêmica. Por conseguinte, agradeço ao programa pós-graduação em medicamentos e assistência farmacêutica por me incubar ao longo destes últimos anos.

Agradeço à minha orientadora, Juliana Alvares, pelos motivos anteriores, bem como pela paciência e compreensão, nos inúmeros momentos em que me enchi de dúvidas se eu conseguiria chegar ao fim desta jornada.

Agradeço às equipes do CCATES e GPFE, pela acolhida e troca de informações e conhecimento, assim como meus colegas das disciplinas cursadas ao longo do mestrado.

Agradeço aos servidores do Núcleo de Atendimento à Judicialização da Saúde, onde trabalhei concomitantemente ao desenvolvimento desta dissertação, pela compreensão dos momentos nos quais precisei de priorizar a pós-graduação, em especial aos meus chefes neste período, Patrícia e Orozimbo.

Agradeço à minha companheira Thaís, pelo apoio psicológico, me amparando nos momentos de desânimo e também pelo apoio operacional, quando eu não aguentava mais pensar em regras da ABNT ou em Vancouver. Isso sem contar no apoio na vida, o mais importante.

Agradeço ao meu pai Jânio, minha madrasta Elizia e à toda a família, que mesmo sem entender muito o que eu estava fazendo no mestrado sempre me apoiaram incondicionalmente. Pelo mesmo motivo agradeço a tantos amigos que me rodearam ao longo destes anos.

RESUMO

Introdução: Análises de Impacto Orçamentário (AIO) são, de maneira geral, os últimos estudos realizados antes da incorporação de tecnologias de saúde em um determinado sistema de saúde. O perfil de judicialização de um determinado sistema pode apontar vazios terapêuticos e nortear estudos de incorporação de tecnologias, bem como AIO.

Métodos: Realizou-se AIO, por meio do método de planilhas determinísticas, para avaliar a possibilidade de incorporação de terapia antiangiogênica de aplicação intravítrea como tratamento de segunda linha do Edema Macular Diabético no Sistema Único de Saúde (SUS) do Estado de Minas Gerais, alternativa indisponível atualmente e frequente alvo de ações judiciais. Foram incluídos na análise os medicamentos Bevacizumabe, Ranibizumabe e Aflibercepte, todos com evidências científicas de efetividade e segurança, sendo o uso do primeiro *off-label*.

Resultados: O impacto orçamentário incremental destas incorporações, num horizonte temporal de cinco anos, é de R\$ 473.226.278,78 para Bevacizumabe; R\$ 2.378.732.103,09 para Ranibizumabe e R\$ 3.703.524.490,16 para Aflibercepte, considerando a estimativa epidemiológica de número de pacientes. Segundo estimativa por demanda aferida, os valores são de R\$ 69.493.906,95 para Bevacizumabe, R\$ 349.319.965,60 para Ranibizumabe e R\$ 543.867.485,47 para Aflibercepte, de modo que Bevacizumabe se mostrou a alternativa financeiramente mais viável.

Discussão: Como a incorporação em questão geraria um incremento de cerca de 3% do orçamento destinado pelo fundo estadual de saúde para a compra de medicamentos, segundo estimativa de demanda aferida, avalia-se que a mesma é viável para o SUS-MG, porém dependendo de avaliação criteriosa de prioridades do gestor. A discrepância de preços entre os produtos demonstra a atuação das forças e acordos de mercado. Para o caso em tela percebemos que, além de um acordo comercial que envolve o não-registro de um medicamento efetivo para uma determinada condição, ainda foi envolvido o Poder Judiciário de modo a se modular uma política pública não norteadas

apenas pelas necessidades de saúde da população. Tal prática aparentemente é executada mundialmente. Existe um acordo judicial europeu, proveniente de processo originado na Itália, que aplicou multas à Roche e à Novartis nos valores de 90,6 e 92 milhões de euros, respectivamente. Tais multas foram justificadas pelo fato de que as duas empresas celebraram acordo, relativo ao período avaliado entre 1º de junho de 2011 e 27 de fevereiro de 2014, que “visava obter uma diferenciação artificial entre os medicamentos Avastin® (Bevacizumabe) e Lucentis® (Ranibizumabe), manipulando a percepção dos riscos da utilização do Avastin® em oftalmologia”. No cerne desta disputa, podemos exemplificar um caso no qual que o SUS, no Brasil, está sendo obstaculizado pelos interesses ditados pela exploração capitalista da saúde, que em um contexto de agenda neoliberal. Toda esta trama nos leva a uma discussão importantíssima acerca da inovação em saúde, do atual sistema de patentes, do financiamento dos sistemas de saúde e dos lucros quando a saúde é colocada sob a ótica de mercado.

Palavras-chave: Sistema Único de Saúde; Orçamentos; Judicialização da Saúde; Tratamento Farmacológico; Edema Macular Diabético, Economia da Saúde, Farmacoeconomia,

ABSTRACT

Budget Impact Analysis (BIA) are very often the last studies before the of health technologies incorporation in a health system, and the litigation of health rights profile might expose therapeutic vacuums and guide the path of studies, as well as BIA. Using this assumption, BIA was performed by the deterministic planning method to evaluate the incorporation of anti-angiogenic therapy of intravitreal application for the second-line treatment of Diabetic Macular Edema in the Unified Health System (SUS) of the State of Minas Gerais, a current inexistent alternative and often target of lawsuits. We included in the analysis the medicines Bevacizumab, Ranibizumab and Aflibercept, all of them with known evidences of effectiveness and safety, however being the first used off-label in Brazil. The incremental budgetary impact of the medicines represents, over a five-year horizon, R\$ 473,226,278.78 for Bevacizumab; R\$ 2,378,732,103.09 for Ranibizumab and R\$ 3,703,524,490.16 for Aflibercept, according to the epidemiological approach. According to measured demand estimate, the amounts are R\$ 69,493,906.95 for Bevacizumab, R\$ 349,319,965.60 for Ranibizumab and R\$ 543,867,485.47 for Aflibercept, so that Bevacizumabe proved to be the more viable alternative as it has lower costs. A Bevacizumab incorporation would generate an increase of around 3% of the State of Minas Gerais budget for procurement of medicines, according to measured demand estimate. It is considered that it is feasible within the Minas Gerais State SUS, depending on the careful evaluation and opinion of the manager's priorities. The price discrepancy between products demonstrates the performance of forces and market agreements. For the present case we realize that in addition to a commercial agreement that involves not registering an effective drug for a given condition, the courts were even used in order to modulate a kind of public policy not only based by the health needs of the population. This especific procedure seems to be executed worldwide, proof of this is that there is an novel European judicial agreement arising from a procedure originated in italian court, which imposed a fine on Roche and Novartis of EUR 90.6 million and EUR 92 million respectively. This fine was justified by the fact that the two companies entered into an agreement, for the period evaluated between June 1, 2011 and

February 27, 2014, which "aimed at obtaining an artificial differentiation between Avastin (Bevacizumab) and Lucentis (Ranibizumab), manipulating the perception of the risks of using Avastin in ophthalmology ". At the core of this struggle, we can exemplify this as a case in which SUS, is being hampered by the interests dictated by the capitalist exploitation of health, that in a context of neoliberal agenda. This whole plot leads us to a very important discussion about health innovation, the current patent system, the financing of health systems and profits when health is placed under the market's perspective.

Key-words: Unified Health System; Budgets; Judicialization of Health; Drug Therapy; Macular Edema.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Evolução dos gastos com judicialização no estado de Minas Gerais de 2011 a 2016 (elaboração própria).....	26
Figura 2 - Distribuição absoluta dos serviços credenciados em oftalmologia do estado por macrorregião de saúde.....	32
Figura 3 - Fracionamento do bevacizumabe em ambiente estéril	43
Figura 4 - Impacto orçamentário incremental ano a ano para cada medicamento, estimativa epidemiológica.....	62
Figura 6 - Resumo do impacto orçamentário em 5 anos, por medicamento, por tipo de estimativa	64
Figura 7 - Perfil de valores liquidados no governo estadual no ano de 2016 – Portal da transparência do estado de Minas Gerais.....	65

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Ranqueamento dos gastos com os 10 primeiros medicamentos para o cumprimento de ações judiciais em 2016	27
Tabela 2 - Produção, por prestador, nos anos de 2010 a 2016, dos procedimentos 0405030045 e 0405030193, no estado de Minas Gerais (<i>continua</i>)	34
Tabela 3 - Resumo das características da análise	49
Tabela 4 - Cálculo da população de estudo	50
Tabela 5 - Preço estimado da dose aplicada dos medicamentos em estudo	55
Tabela 6 Produção Ambulatorial do SUS - Aprovada pelo Ministério da Saúde - Minas Gerais - por local de atendimento – 2010 a 2016.....	57
Tabela 7 - Valores de impacto orçamentário incremental para incorporação de Ranibizumabe.....	60
Tabela 8 - Valores de impacto orçamentário incremental para incorporar Bevacizumabe	61
Tabela 9 – Valores de impacto orçamentário incremental para incorporar Aflibercepte	61
Tabela 10 - Perfil dos gastos em saúde no estado de Minas Gerais (<i>continua</i>)	67
Quadro 1 - Classificação das fases da retinopatia diabética (Adaptado de SBD, 2015; SBD, 2017).....	27
Quadro 2 - Classificação das fases do edema macular diabético (Adaptado de SBD, 2015).....	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

SUS	-	Sistema Único de Saúde
MG	-	Minas Gerais
PNM	-	Política Nacional de Medicamentos
PNAF	-	Política Nacional de Assistência Farmacêutica
CONITEC	-	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
PCDT	-	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
ATS	-	Avaliações de Tecnologias em Saúde
RENAME	-	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
AES	-	Avaliação Econômica em Saúde
AIO	-	Análise de Impacto Orçamentário
REBRATS	-	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
PBIO	-	Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário
SES-MG	-	Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais
TJMG	-	Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais
SIAD	-	Sistema Integrado da Administração Direta
SIGAF	-	Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
SIGTAP	-	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
RD	-	Retinopatia Diabética
VEGF-A	-	<i>Vascular endothelial Growth Factor – A</i>
EMD	-	Edema macular Diabético
OCT	-	Tomografia de Coerência Ótica
ETDRS	-	<i>Early photocoagulation for diabetic retinopathy study</i>
BVCA	-	<i>Best-corrected Visual Acuity</i>
QALY	-	Quality-adjusted Life-year

APAC	-	Autorização de Procedimento de Alto-Custo
DMRI	-	Degeneração Macular Relacionada à Idade
OVR	-	Obstrução das veias da retina
CID	-	Classificação Internacional de Doenças
HIV	-	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
ARV	-	Antirretroviral
OMC	-	Organização Mundial do Comércio
TRIPS ou ADPIC	-	Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual

SUMÁRIO

RESUMO	6
ABSTRACT	8
LISTA DE TABELAS E QUADROS	11
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	12
1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 Objetivo principal	18
2.2 Objetivos específicos	18
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 Marcos regulatórios da incorporação de tecnologias no SUS	19
3.2 Análise de impacto orçamentário e diretrizes nacionais	22
3.3 Judicialização da saúde como indicadora de tecnologias a serem analisadas	24
3.4 Sobre retinopatia e edema macular diabéticos	27
3.5 Tratamento do EMD no SUS-MG: um possível vazio assistencial	30
3.6 Evidências científicas de segurança e eficácia da terapia antiangiogênica no EMD	40
3.7 Importância da AIO para o caso em estudo	45
4 MATERIAL E MÉTODOS	48
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	59
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	81
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84
APÊNDICES	92
Apêndice 1 – Análise por demanda epidemiológica com previsão de fracionamento	92
Apêndice 2 – Análise por demanda aferida no DATASUS com previsão de fracionamento	94
Anexos	96
Anexo I – Medidas de apresentação das escalas de Acuidade visual mais apresentadas (complementar – Retirado de CONITEC, 2015)	96
Anexo II – Adscrição e população dos municípios por microrregião (em negrito) e macrorregião (em vermelho) de saúde	97

1 INTRODUÇÃO

A política pública implantada na área de medicamentos e assistência farmacêutica tem por objetivo garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população aos medicamentos considerados essenciais (BRASIL, 1998). Para tal, a incorporação de tecnologias em saúde passa por um processo metodologicamente robusto que, com relação a medicamentos, baseia-se em critérios justificados de inclusão e exclusão nos programas assistências do Sistema Único de Saúde (SUS), definidos pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). A incorporação de medicamentos pela CONITEC passa por vários crivos, representados pela avaliação das evidências científicas (segurança, eficácia, efetividade), chegando até as avaliações econômicas custo-efetividade, custo-utilidade etc. bem como a Análise de Impacto Orçamentário (AIO) (BRASIL, 2016).

A utilização mais corriqueira da AIO é elaborar uma previsão do impacto financeiro da incorporação de uma tecnologia, considerando-se aí 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; grau de inserção da mesma após sua incorporação (FERREIRA-DA-SILVA *et al.*, 2012).

A demanda por estudos econômicos, inclusive AIO, pode vir de solicitações de fabricantes de medicamentos, interessados na incorporação de seus produtos no sistema de saúde, demanda da sociedade civil organizada, bem como do monitoramento de inovações de mercado do próprio governo. Com relação ao Brasil, um importante indicativo da necessidade de estudos para determinadas tecnologias é a dinâmica da judicialização da saúde.

De maneira geral, a judicialização pode ser causada por cinco principais motivos, sendo eles: demanda reprimida; ausência de procedimentos e tecnologias no elenco; prática clínica de prescritores discordante com os protocolos vigentes; acesso a ações informadas por racionalidade distinta do

modelo biomédico, oriundas de representantes da indústria farmacêutica; e demandas originadas de ausência de cobertura nos planos privados (OSORIO-DE-CASTRO et al., 2014). Desta forma, o perfil de judicialização de um determinado sistema pode apontar vazios terapêuticos e nortear estudos de incorporação de tecnologias, bem como análises de impacto orçamentário.

Neste contexto, foi verificada uma crescente demanda judicial por tratamentos de aplicação intravítrea de antiangiogênicos, visando o tratamento de Edema Macular Diabético (EMD). O EMD é uma condição diretamente ligada à Retinopatia Diabética (RD), por consistir em uma de suas manifestações, sendo que o EMD é considerado a principal causa de diminuição da acuidade visual em pacientes diabéticos (SABROSA et al., 2013).

Os procedimentos de fotocoagulação a laser e panfotocoagulação a laser são os tratamentos incorporados e utilizados para o EMD no SUS. Há ainda os medicamentos Ranibizumabe e Aflibercepte, de aplicação intravítrea e o implante de Dexametasona, disponíveis registrados junto à ANVISA, para o tratamento de EMD, mas não incorporados pelo SUS,.

Além desses, o medicamento Bevacizumabe tem registro para Degeneração Macular relacionada à idade, em caráter temporário (ANVISA, 2016), inclusive com parecer favorável de incorporação emitido pela CONITEC (CONITEC, 2015b). Seu uso *off-label* em EMD tem um papel importante na terapêutica, haja vista já ser utilizado em larga escala por oftalmologistas dos Estados Unidos e Europa, se tornando um tratamento padrão nestes locais (SCHAUWVLIEGHE et al., 2015).

A efetividade e segurança destes medicamentos foram avaliadas em revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes, sendo os mesmos sempre considerados superiores ao tratamento com fotocoagulação a laser, mas com poucas diferenças entre si (FORD et al., 2013; RÉGNIER, STEPHANE et al., 2014; VIRGILI et al., 2014; WELLS et al., 2015). Apenas o Aflibercepte apresentou superioridade estatisticamente significativa na melhora da visão medida pela escala ETDRS (*Early photocoagulation for diabetic retinopathy study*), quando comparado com Bevacizumabe e Ranibizumabe, apenas no

grupo específico de pacientes com comprometimento grave de acuidade visual, entretanto o achado não foi considerado clinicamente relevante. (CADTH, 2016; HEIER et al., 2016; WELLS et al., 2015).

Ao se pesquisar a patente do Ranibizumabe percebemos que a molécula foi desenvolvida pela empresa americana Genentech Inc., a partir da fragmentação do Bevacizumabe, apresentando, inclusive, o mesmo número de patente (PI98093879). Verifica-se, que a Genentech, claramente desestimula qualquer incentivo da aprovação do Bevacizumabe (mais barato) para uso oftalmológico e desencoraja sua prescrição, apesar de toda a evidência científica disponível. A proteção patentária dos itens gera uma reserva de mercado perversa, na qual há dois medicamentos com eficácia semelhante e de preços distintos, entretanto o mais caro se mostra o mais prescrito (HUTTON *et al.*, 2014). Tal prática, aparentemente, é executada mundialmente, de modo que, inclusive existe acordão judicial europeu, proveniente de processo originado na Itália, no qual a Autoridade de Garantia da Concorrência e do Mercado (AGCM) aplicou multa à Roche e à Novartis no valor de 90,6 e 92 milhões de euros, respectivamente. Tal multa foi justificada pelo fato de que as duas empresas celebraram acordo, relativo ao período avaliado entre 1º de junho de 2011 e 27 de fevereiro de 2014, que “visava obter uma diferenciação artificial entre os medicamentos Avastin® (Bevacizumabe) e Lucentis® (Ranibizumabe), manipulando a percepção dos riscos da utilização do Avastin® em oftalmologia” (TRIBUNAL DE JUSTIÇA DA UNIÃO EUROPEIA, 2018)

Em um contexto no qual a efetividade dos procedimentos de fotocoagulação gira em torno de 67% no tratamento de EMD (GHANCHI, FARUQUE et al., 2012), não há outras alternativas incorporadas para o tratamento desta doença no SUS, considerando ainda que existe uma demanda judicial crescente de medicamentos de aplicação intravítrea visando o tratamento de EMD além do que que paira sobre estes tratamentos um acordo mercadológico de grandes proporções, verificou-se a necessidade de se avaliar o impacto orçamentário de uma futura incorporação destes medicamentos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal

Realizar estudo de impacto orçamentário, segundo diretriz do ministério da Saúde do Brasil, da incorporação de terapia medicamentosa antiangiogênica de aplicação intravítrea (Aflibercepte, Bevacizumabe ou Ranibizumabe), na perspectiva do SUS de Minas Gerais, como segunda linha de tratamento para pacientes com EMD que falharam à fotocoagulação a laser ou panfotocoagulação.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever custos diretos inerentes à terapia com antiangiogênicos de aplicação intravítrea.
- Avaliar o impacto orçamentário da incorporação da terapia antiangiogênica no SUS MG, utilizando o método proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil.
- Discutir a viabilidade da incorporação da terapia medicamentosa antiangiogênica à luz do orçamento do estado, bem como os benefícios e ônus inerentes à mesma.
- Abordar como os acordos de mercado para os medicamentos em questão influenciam na variação do impacto orçamentário projetado e gastos públicos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Marcos regulatórios da incorporação de tecnologias no SUS

Em países como a África do Sul, Brasil, Colômbia e Portugal, os direitos sociais foram positivados como direitos fundamentais. A Constituição Federal de 1988 incluiu uma vasta gleba de direitos sociais e direitos dos trabalhadores no Título dos Direitos e Garantias Fundamentais, além de um conjunto de princípios e regras versando sobre matéria econômica, social, ambiental e cultural nos títulos da ordem constitucional econômica e social (SARLET, 2015). Com a promulgação da constituição vieram uma série de legislações infraconstitucionais buscando viabilizar e regulamentar a disponibilização à população dos direitos recém-adquiridos.

A Constituição Federal de 1988 ao afirmar que em seu artigo quinto que “saúde é direito de todo cidadão e dever do Estado” forneceu as bases fundamentais para a construção de um novo sistema público de saúde. Desta maneira um novo modelo de sistema de saúde foi instituído no Brasil, visando garantir este direito social. Emanando deste direito, neste primeiro momento, as Leis Orgânicas da Saúde (Leis Nº 8.080/90 e 8.142/90), que definem as várias competências incluídas no campo de atuação do sistema de saúde recém criado, o Sistema Único de Saúde (SUS), inclusive incluído na lei Nº 8.080/90 em seu sexto artigo a execução de ações de assistência terapêutica integral - inclusive farmacêutica - e a formulação da política de medicamentos.

A partir da Lei Nº 8.080/90 inúmeras legislações vieram para regulamentar os parâmetros de execução e financiamento dos serviços nela preconizados, bem como vários órgãos foram criados. Foram editadas várias portarias, normas operacionais básicas, leis, resoluções, neste sentido, sendo que especificamente no campo da assistência farmacêutica, a Política Nacional de Medicamentos (PNM), publicada em 1998 pela Portaria GM/MS Nº 3.916 é uma das principais conquistas. Ela tem como principal propósito garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do

uso racional e o acesso da população àqueles medicamentos considerados essenciais (HASENCLEVER *et al.*, 2010; MACHADO *et al.*, 2011).

Em 2004, por meio da Resolução Nº 338 do Conselho Nacional de Saúde, foi aprovada a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF) que define a assistência farmacêutica nos seguintes termos:

“(...)um conjunto de ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando o acesso e ao seu uso racional. Este conjunto envolve a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos e insumos, bem como a sua seleção, programação, aquisição, distribuição, dispensação, garantia da qualidade dos produtos e serviços, acompanhamento e avaliação de sua utilização, na perspectiva da obtenção de resultados concretos e da melhoria da qualidade de vida da população (CNS, 2004)”

Este conceito amplo de assistência farmacêutica reforça a importância do medicamento como principal recurso terapêutico nos tratamentos de saúde, bem como a importância dos profissionais de saúde, em especial o farmacêutico, na atuação nos vários pontos de controle do ciclo deste recurso dentro do SUS, desde a produção até a vigilância, passando pela disponibilização e acompanhamento dos pacientes.

Um dos pontos de controle mais importantes dentro do ciclo da assistência farmacêutica é a seleção dos itens a serem disponibilizados à população. Com o grande nível de inovação em saúde e lançamento a todo tempo de novas tecnologias, é importante realizar uma seleção racional dos itens disponíveis, levando em consideração tanto os recursos financeiros quanto os desfechos clínicos esperados, buscando-se equalizar da melhor maneira possível a relação entre custo, efetividade e acessibilidade.

A incorporação de medicamentos baseia-se em critérios justificados de inclusão e exclusão nos programas assistenciais do SUS. De maneira especial, no que tange à assistência farmacêutica no Brasil, o ano de 2011 foi marcado por alterações importantes na Lei nº 8080/90, pela Lei 12.401/11, a qual conferiu à CONITEC o papel de assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em

saúde, na constituição ou na alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Tal assessoramento consiste na produção de relatórios que levarão em consideração, dentre outros, o impacto orçamentário da incorporação de uma tecnologia, na perspectiva do financiador do sistema. Desta forma, dentre as competências da CONITEC, inclui-se a de solicitar estudos de impacto orçamentário no SUS, visando a incorporação de tecnologias em saúde (BRASIL, 2011).

Os processos de revisão e avaliação de incorporação em questão se dão por intermédio de Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS). As ATS têm o objetivo principal de analisar novas tecnologias, bem como reavaliar aquelas em uso, além de promover a revisão, atualização e mudanças de protocolos em consonância com as necessidades sociais em saúde. De maneira global, levam em conta a relevância e o impacto da incorporação da tecnologia, bem como a existência de evidências científicas de eficácia, efetividade e segurança, promovendo estudos de avaliação econômica e de importância clínico-terapêutica da tecnologia avaliada em comparação às demais (CONITEC, 2016).

No processo de desenvolvimento, avaliação e implementação de tecnologias em saúde são avaliadas as seguintes 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).

As duas últimas etapas, com seus respectivos desdobramentos, constituem-se como o elenco de atividades voltadas para uma Avaliação Econômica em Saúde (AES). Para tal, é realizada em uma primeira etapa um estudo econômico – do tipo custo-efetividade, custo-utilidade, custo-benefício ou custo-minimização – por meio do qual são analisadas comparativamente duas ou mais tecnologias 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 para uma completa AES é proceder à Análise de Impacto Orçamentário (AIO), por meio da qual é possível se

promover a integração das informações de custos com as estimativas do tamanho da população e com as indicações de uso da nova tecnologia, tudo isto sob a perspectiva do gestor do sistema de saúde (BRASIL, 2012)

AESs são como ferramentas eficientes para racionalizar a alocação de recursos em saúde, bem como para balizar os gastos dos sistemas de saúde. Para tal, além da procura de maximização da eficiência na alocação dos recursos, o financiador deverá analisar se a inclusão de uma tecnologia é compatível com o orçamento disponível.

3.2 Análise de impacto orçamentário e diretrizes nacionais

A AIO, conforme o modelo adotado pelo SUS, pode ser entendida como a avaliação das consequências financeiras advindas da adoção de uma tecnologia em saúde, dentro de um determinado cenário com recursos limitados (BRASIL, 2012). A AIO pode fornecer estimativas dos custos financeiros do uso de uma determinada tecnologia em cenários com diferentes combinações de drogas ou outros tratamentos para uma doença específica, bem como a utilização de diferentes cenários e condições para a implementação da tecnologia estudada. Esta diversidade pode ajudar na avaliação de acessibilidade das diferentes opções, informando ainda qual o impacto proporcionado por cada opção (MOELLMANN-COELHO *et al.*, 2010).

Definições de outros autores são semelhantes, como por exemplo, “método de avaliação econômica que visa dimensionar os custos com a implementação de uma nova intervenção em saúde, possibilitando ao gestor verificar a viabilidade econômica da implementação de uma nova intervenção” (MAUSKOPF *et al.*, 2007), ou “avaliação da variação esperada dos gastos de um determinado sistema de saúde a partir da adoção de uma determinada tecnologia” (SULLIVAN *et al.*, 2014).

Dessa forma, estudos de impacto orçamentário são de fundamental importância para a tomada de decisão por parte de um gestor, no que concerne à alocação de recursos visando para a precificação e utilização de novas tecnologias (FALEIROS *et al.*, 2016). Isto porque, uma nova tecnologia pode

ser efetiva, mas, ao mesmo tempo, pode não ser acessível a um sistema de saúde e, em última instância, ao cidadão comum (KOHLI *et al.*, 2012).

Em casos críticos, como daqueles medicamentos que causam os maiores gastos por parte do sistema público de saúde, com o cumprimento de ordens judiciais como garantia de acesso, por exemplo, os mesmos são ferramentas de suma importância.

Não há uma padronização ou diretriz de qualidade mundialmente referendada para a execução destes estudos, sendo que são utilizados diferentes métodos para a AIO, tais como planilhas determinísticas, método de Markov e métodos econômicos baseados em árvores de decisão, por exemplo.

Países como Canadá, Inglaterra, Austrália e Polônia têm adotado métodos epidemiológicos e econômicos no auxílio equacionado da alocação de recursos financeiros, bem como no planejamento orçamentário para a tomada de decisão por parte do gestor em saúde. O Brasil também vem apropriando-se dessas ferramentas. A proposta brasileira para AIO de fármacos assemelha-se às recomendações canadenses e australianas e, como nesses países, foram elaboradas planilhas eletrônicas que funcionam como roteiro e como ferramenta para cálculo do impacto orçamentário (BRASIL, 2012).

A metodologia em questão tem seu percurso em etapas orientadas por planilhas determinísticas sequenciais, as quais passam pela determinação de fatores-chave no cálculo do impacto orçamentário. Um dos mais importantes é a estimativa da população de interesse que, de maneira geral, pode ser realizada por estimativa epidemiológica (utilizando-se dados de incidência, prevalência, etc.) ou por demanda aferida (utilizando-se dados de reembolso, utilização de medicamentos, etc.). Outros fatores são a perspectiva da análise, horizonte temporal, cenários relacionados a quotas de mercado esperadas para cada fármaco nos diferentes cenários, crescimento esperado no consumo ao longo do horizonte temporal, fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse ao longo dos anos, custos (diretos, indiretos e evitados), bem como a correção de valores por ajustes econômicos. Recomenda-se proceder uma rotina de avaliação de incertezas, análises de sensibilidade e validação.

As planilhas são disponibilizadas pelo endereço eletrônico da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). As cópias da Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário (PBIO) disponibilizada encontram-se no Anexo III.

O passo seguinte da diretriz é o cálculo do impacto orçamentário incremental, ou diferencial, que consiste no resultado principal da análise. Este será o número que informa ao gestor o custo adicional decorrente da incorporação de uma tecnologia em comparação com o cenário de referência, que representa os custos que já vêm sendo realizados.

A metodologia adotada pelo SUS para AIO tem por natureza algumas limitações básicas, dentre elas os métodos pouco rebuscados cálculos e a seleção da população de interesse. Também podemos citar a dificuldade na obtenção de dados fieis à dinâmica de mercado e o engessamento da análise aos campos constantes na planilha. Pesa a favor a aplicação intuitiva do instrumento e a utilização em larga escala em outros países, referendando este método de cálculo.

3.3 Judicialização da saúde como indicadora de tecnologias a serem analisadas

Cada configuração tecnológica cria novas realidades econômicas, sociais e culturais. Investigações originadas da eletrônica, da física, da bioquímica, das ciências da informação, desenvolvem máquinas, ferramentas e processos com ampla e crescente utilização no campo da saúde. Nesta esteira, hábitos e atitudes se transformam e moldam novos comportamentos em saúde. São inegáveis as enormes melhorias que as novas tecnologias e comportamentos trazem para a 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)

Desta forma, a política, e em última instância os serviços públicos prestados, apresentam limitações quanto às necessidades terapêuticas e à velocidade de incorporação de novas opções tecnológicas geradas pelo

desenvolvimento científico, as quais necessitam de avaliação criteriosa e crítica para sua inclusão no rol de ofertas. Entretanto, vale ressaltar que políticas são elaboradas com base na tomada de decisões coletivas, sob uma perspectiva também coletiva e distributiva (MARQUES; DALLARI, 2007).

Indivíduos que sentem seus direitos individuais lesados ou privados pela política pública têm recorrido à justiça para a obtenção de produtos para a saúde e procedimentos, evocando principalmente o artigo 196 do texto constitucional. De maneira geral, a judicialização pode ser causada por cinco principais motivos, sendo eles: demanda reprimida, ausência de procedimentos e tecnologias no elenco, prática clínica de prescritores discordante com os protocolos vigentes, acesso a ações informadas por racionalidade distinta do modelo biomédico, oriundas de representantes da indústria farmacêutica e demandas originadas de não cobertura nos planos privados (OSORIO-DE-CASTRO *et al.*, 2014).

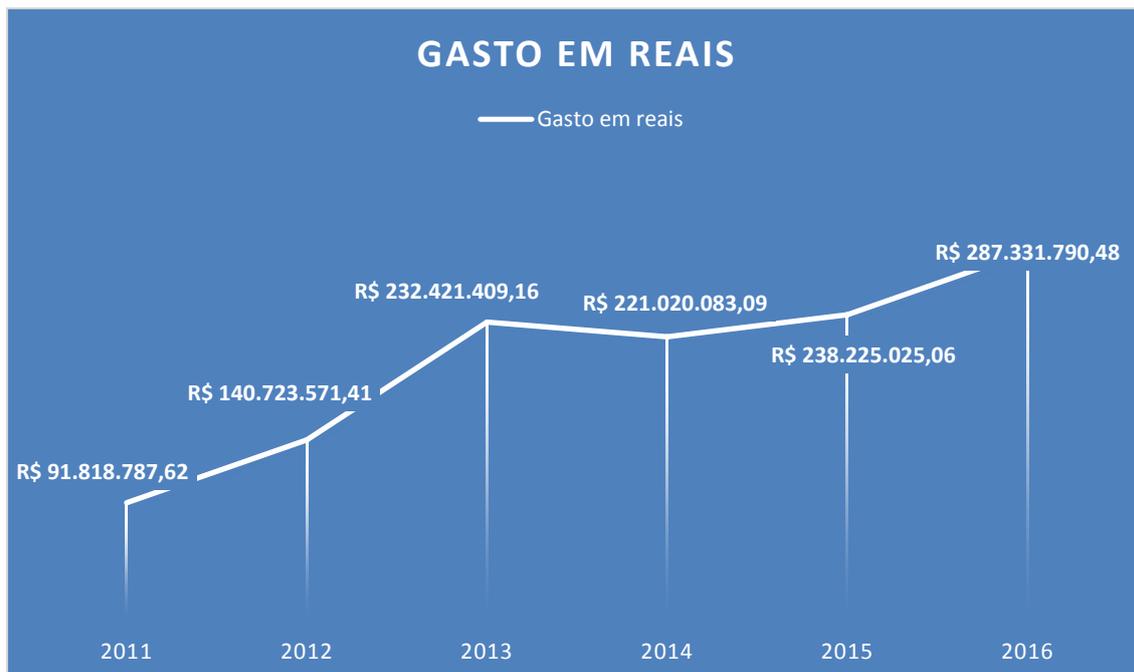
A judicialização da saúde é um fenômeno que pode prejudicar a execução de políticas de saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), uma vez que o cumprimento de determinações judiciais para fornecimento de medicamentos, insumos e serviços de saúde acarreta gastos elevados e não programados (MACHADO *et al.*, 2011)

Se o objeto da judicialização constitui instrumento terapêutico de grande importância e incorre em comprometimento do acesso, é preciso explicar porque não beneficiar a coletividade ao invés dos proponentes das ações individualmente (OSORIO-DE-CASTRO *et al.*, 2014). Desta forma, o perfil de judicialização de um determinado sistema pode apontar vazios terapêuticos e nortear estudos de incorporação de tecnologias, assim como análises de impacto orçamentário.

Dados obtidos do Tribunal de Justiça do Estado de Minas Gerais (TJMG), do SIAD – Sistema Integrado da Administração Direta e do Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF), indicam que no fim do ano de 2016 haviam cerca de 4000 diferentes itens fornecidos por demandas judiciais pela Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES-MG). Destes itens, 80,95% eram demandas de medicamentos, 5,57%

aquisições de leitos e procedimentos, 5,55% de material médico hospitalar, 3,92% de exames, 0,47% de locação de aparelhos (com predominância de CPAP/BiPAP¹) e 3,55% demais itens (incluindo dietas enterais). O gráfico 1 ilustra a evolução dos gastos com judicialização no estado:

Figura 1- Evolução dos gastos com judicialização no estado de Minas Gerais de 2011 a 2016 (elaboração própria)



O anticorpo monoclonal Ranibizumabe (nome comercial Lucentis®) era, em 2016, o medicamento com maior número de ações individuais pleiteando seu fornecimento no estado de Minas Gerais, sua maioria visando o tratamento de retinopatia diabética (RD) e edema macular diabético (EMD), totalizando cerca de 2500 ações cadastradas, sendo o terceiro medicamento com maior valor investido em aquisições dos medicamentos para atendimento de ações judiciais, sendo que os dois primeiros são itens incorporados ou em via de incorporação ou ampliação das indicações. Além disso o Ranibizumabe foi o sétimo no valor investido geral, incluindo os medicamentos da via administrativa adquiridos pelo Estado (Tabela 1).

¹ CPAP vem da sigla em inglês *Continuous Positive Airway Pressure* e BiPAP de *Bilevel Positive Pressure Airway*. São equipamentos de ventilação mecânica não-invasiva que atuam com a capacidade de gerar um fluxo de ar para o paciente fazendo com que a pressão nas vias aéreas do indivíduo fique sempre positiva. São frequentemente alvo de demandas judiciais para o tratamento de apneia do sono.

Tabela 1 - Ranqueamento dos gastos com os 10 primeiros medicamentos para o cumprimento de ações judiciais em 2016

	MEDICAMENTO	VALOR ANUAL (2016)
1º	TRASTUZUMABE -	R\$ 27.452.660,30
2º	AGALSIDASE BETA -	R\$ 17.253.378,00
3º	RANIBIZUMABE -	R\$ 12.022.920,00
4º	ACETATO DE ABIRATERONA -	R\$ 9.806.222,40
5º	RITUXIMABE -	R\$ 8.718.093,00
6º	USTEQUINUMABE -	R\$ 7.626.702,00
7º	BEVACIZUMABE -	R\$ 6.666.124,08
8º	ALGLUCOSIDASE ALFA -	R\$ 6.498.945,00
9º	ADALIMUMABE -	R\$ 6.113.097,08
10º	SUNITINIBE MALEATO -	R\$ 6.047.185,76
	Fonte: SIAD/Diretoria de Compras/SES-MG	

Desta forma, a análise dos processos judiciais contra o estado de Minas Gerais gerou um alerta de que talvez haja um vazio assistencial a ser preenchido por este produto ou produto semelhante.

3.4 Sobre retinopatia e edema macular diabéticos

A (RD) é uma doença microvascular da retina fortemente influenciada pela produção excessiva de VEGF-A (do inglês, *Vascular endothelial Growth Factor – A*), de caráter crônico e progressiva. A RD é definida como “a manifestação retiniana de uma microangiopatia sistêmica generalizada que pode ser observada na forma de edema de retina, exsudatos e hemorragias” (CORRÊA; EAGLE JR, 2005). A hiperglicemia recorrente em pacientes diabéticos causa uma cascata de vários processos fisiológicos que passam por aumento de permeabilidade, ativação de citocinas, alterações no fluxo sanguíneo (que podem causar hipóxia) e um processo de inflamação persistente. Este processo de inflamação tem contribuição principal do VEGF-A, o qual também tem grande influência nos processos de aumento da permeabilidade e angiogênese (Murata et al., 1995 apud FORD *et al.*, 2013). Geralmente a evolução é silenciosa, sendo que a ocorrência de micro

sangramentos é indolor, a menos que o sangue migre para a câmara anterior do olho (SUKHA, 2007).

Estima-se que existam 93 milhões de paciente com algum grau de RD no mundo, sendo que aproximadamente 31 milhões necessitam de tratamento. A RD é a maior causa de cegueira na população de 16 a 64 anos (SBD, 2017).

A classificação das fases da RD, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2017) está ilustrada no quadro abaixo:

Quadro 3 - Classificação das fases da retinopatia diabética (Adaptado de SBD, 2015; SBD, 2017)

Gravidade da Retinopatia	Achados ao exame oftalmológico
Ausência de retinopatia	Sem alterações.
Retinopatia diabética não proliferativa leve	Somente microaneurismas.
Retinopatia diabética não proliferativa moderada	Microaneurismas + outras alterações que não caracterizem retinopatia severa.
Retinopatia diabética não proliferativa severa	Qualquer uma das três alterações: <ul style="list-style-type: none"> • Hemorragias nos quatro quadrantes da retina; • Dilatações venosas em um quadrante; • Alterações vasculares intrarretinianas em um quadrante.
Retinopatia diabética não proliferativa muito severa	Presença de duas das três alterações do quadro de retinopatia diabética não proliferativa severa.
Retinopatia diabética proliferativa	Presença de neovascularização: no disco óptico ou na retina; hemorragia vítrea.

A investigação e tratamento da RD são de suma importância, uma vez que ela é a causa mais frequente de cegueira na população dos países desenvolvidos (SABROSA *et al.*, 2013), principalmente quando se leva em consideração o fato de que a população diabética tem um risco 25 vezes

superior de perda de visão, comparativamente com a população não diabética (BESHARSE, 2011 *apud* COSTA, 2015).

As alterações secundárias que contribuem para a perda de visão na RD são principalmente o EMD (RÉGNIER, STEPHANE *et al.*, 2014) e a isquemia retiniana (COSTA, 2015).

O EMD é uma condição diretamente ligada à RD, por consistir em uma de suas manifestações. Entretanto, a presença e a gravidade do EMD não estão relacionadas diretamente com o grau da RD, podendo estar associadas a qualquer estágio da doença e evoluir de forma independente.(SBD, 2017). O EMD é considerado a principal causa de diminuição da acuidade visual em pacientes diabéticos, tendo uma prevalência de aproximadamente 7% (SABROSA *et al.*, 2013; SBD, 2017).

O EMD clinicamente significativo é definido pelo EDTRS como a presença de qualquer espessamento da retina ou exsudatos duros (acumulações de lipoproteínas e lipídios na camada plexiforme interna e externa da retina) com um diâmetro igual ou maior a 500 micrômetros do centro da fóvea, a partir do centro da mácula ou de outras partes da retina (BROWN *et al.*, 2015).

Assim como na RD, o VEGF-A está em estado de superexpressão, também desempenhando papel significativo na sua ocorrência. Ao provocar aumento de permeabilidade e inflamação, ele favorece uma ruptura da barreira hemato-retiniana, influenciando as junções apertadas de células endoteliais da retina e levando ao acúmulo de fluido na mácula. Dessa forma, medicamentos que inibam o VEGF-A seriam candidatos naturais no tratamento do EMD (LANG, 2012).

A classificação das fases do EMD, conforme preconizado pela Sociedade Brasileira de Diabetes (2015) está descrita no quadro a seguir:

Quadro 4 - Classificação das fases do edema macular diabético (Adaptado de SBD, 2015)

Classificação segundo gravidade do edema macular diabético		Achados ao exame oftalmológico
Edema macular aparentemente ausente		Ausência de espessamento retiniano ou exsudatos duros no polo posterior.
Edema macular presente	Leve	Algum grau de espessamento de retina ou exsudatos duros no polo posterior, porém distantes do centro foveal.
	Moderado	Espessamento de retina próximo ao centro da mácula, mas que ainda não atingiu seu centro.
	Grave	Espessamento de retina ou exsudatos duros atingindo o centro da mácula.

3.5 Tratamento do EMD no SUS-MG: um possível vazio assistencial

Os principais marcos regulatórios da política de oftalmologia no SUS são a Portaria GM/MS n. 957, de 2008, que institui a política nacional de atenção em oftalmologia e a Portaria SAS n. 288, de 19 de maio de 2008, que define as redes estaduais e regionais na atenção básica e especializada em oftalmologia (BRASIL, 2008a, b).

Com a legislação federal, principalmente no que tange à Portaria SAS, coube aos estados definirem suas redes de atenção em oftalmologia, realizando o credenciamento de serviços, estabelecendo os fluxos de referência e contra-referência, bem como realizar a avaliação da distribuição geográfica e sua integração. Os parâmetros para tal definição são elencados na portaria, quais sejam: população a ser atendida; necessidade de cobertura assistencial; mecanismos de acesso com os fluxos de referência e contra-referência; capacidade técnica e operacional dos serviços; série histórica de atendimentos realizados, levando em conta a demanda reprimida, nos casos

em que forem identificadas; integração com a rede de referência hospitalar em atendimento de urgência e emergência, com os serviços de atendimento pré-hospitalar, com a Central de Regulação (quando houver) e com os demais serviços assistenciais - ambulatoriais e hospitalares - disponíveis no estado. A portaria em questão também define os requisitos e formulários para a habilitação das unidades de centros de referência, bem como os serviços que devem ser ofertados (BRASIL, 2008a).

No nível estadual, as principais legislações promulgadas em consonância com as portarias federais são a Resolução nº 1.887, de 27 de maio de 2009, que aprova a organização da Rede Estadual de Oftalmologia e define critérios, normas e requisitos para sua implantação no Estado de Minas Gerais, e a deliberação CIB-SUS/MG nº 665, de 19 de maio de 2010, que aprova as diretrizes para alocação de recursos financeiros para implantação da Rede Estadual de Oftalmologia no Estado de Minas Gerais (MINAS GERAIS, 2009, 2010).

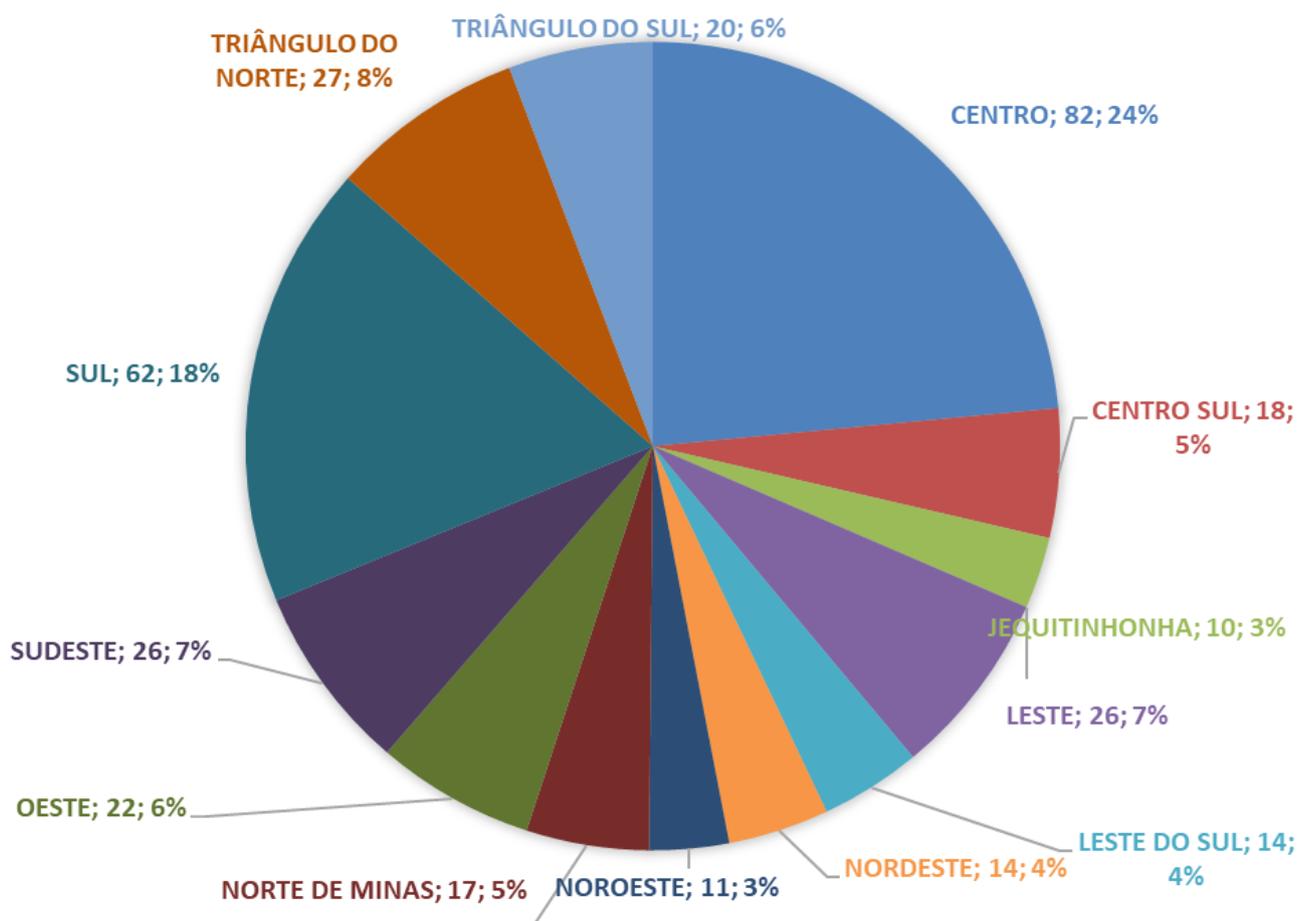
A rede estadual de oftalmologia é composta por três níveis de cuidado; na atenção primária está alocado o cuidado das doenças de base com repercussão em problemas oftalmológicos, bem como as ações de promoção da saúde e prevenção, com nível de abrangência municipal. Na atenção secundária o objetivo é realizar atenção diagnóstica e terapêutica especializada e promover o acesso do paciente portador de doenças oftalmológicas a procedimentos de atenção de média complexidade (como cirurgias ambulatoriais e exames), com abrangência microrregional. Já a atenção terciária compreende os procedimentos de alta complexidade, em especial cirurgias, e tem abrangência macrorregional. Os níveis secundário e terciário têm como unidades executoras unidades (públicas ou não) que apresentem sedes nas micro e macrorregiões de saúde e sejam consideradas aptas ao credenciamento, conforme a pactuação na Comissão Intergestores Bipartite (MINAS GERAIS, 2009). A relação de municípios das macro e microrregiões encontra-se no anexo I, a título de consulta.

Os repasses e financiamento destes centros foram pactuados na resolução CIB-SUS/MG nº 665, de 19 de maio de 2010, visando a

operacionalização da rede em questão. Foram reservados R\$ 142.719.753,41 sendo R\$ 14.958.852,00 para as procedimentos relacionados à condições retinianas (MINAS GERAIS, 2010).

Atualmente, a rede conta com 349 serviços de oftalmologia credenciados em 154 municípios do Estado, presentes nas 13 macrorregiões e em 68 das 77 microrregiões. Apesar de haver serviços em todas as macrorregiões da saúde, percebe-se uma grande concentração dos serviços nas macrorregiões Centro e Sul, nas quais se situam municípios com maiores Índices de Desenvolvimento Humano (IBGE, 2010). O gráfico abaixo detalha a distribuição dos serviços de acordo com as macrorregiões de saúde:

Figura 2 - Distribuição absoluta dos serviços credenciados em oftalmologia do estado por macrorregião de saúde



O tratamento intervencionista do EMD é realizado no SUS principalmente através de abordagem ambulatorial por intermédio dos procedimentos fotocoagulação e panfotocoagulação a laser. Todos os centros habilitados para a execução de atendimento em oftalmologia estão consequentemente habilitados para a execução destes procedimentos. Entretanto, quando se avalia a distribuição da execução destes procedimentos percebemos que eles são altamente concentrados em Belo Horizonte e, secundariamente, em Juiz de Fora.

Adicionalmente, percebe-se que os mesmos são executados efetivamente apenas em 36 dos serviços tecnicamente habilitados no estado, com aproximadamente 75% dos procedimentos sendo realizados em apenas 4 prestadores, sendo 3 de Belo Horizonte 1 de Juiz de Fora. A tabela a seguir (Tabela 2) mostra a distribuição da execução dos procedimentos de fotocoagulação a laser, via SUS, nos prestadores do estado:

Tabela 2 - Produção, por prestador, nos anos de 2010 a 2016, dos procedimentos 0405030045 e 0405030193, no estado de Minas Gerais (continua)

Municípios <i>Unidades de Saúde</i>	Quantidade anual							Acumulado no período 2010 a 2016	
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Somatório	% do total
Belo Horizonte	6841	12997	13027	12288	14601	11330	9572	80656	71,24
<i>Centro Oftalmológico de Minas Gerais</i>	117	412	755	523	433	376	571	3187	2,81
<i>Fundação Hilton Rocha</i>	621	749	543	462	674	900	466	4415	3,9
<i>Hospital das Clínicas da UFMG</i>	234	0	57	0	98	258	993	1640	1,45
<i>Hospital Evangélico</i>	0	0	0	0	72	396	855	1323	1,17
<i>Hospital Universitário Ciências Médicas</i>	1955	3592	2304	2558	4839	3691	1922	20861	18,43
<i>NM Núcleo Médico LTDA</i>	1670	6243	7530	7169	6418	3425	4170	36625	32,35
<i>Santa Casa</i>	2244	2001	1838	1576	2067	2284	595	12605	11,13
Juiz de Fora	3	0	645	380	2174	6105	5585	14892	13,15
<i>ACISPES</i>	0	0	99	94	2174	6105	5585	14057	12,42
<i>Associação dos Cegos</i>	0	0	546	286	0	0	0	832	0,73
<i>Santa Casa de Misericórdia</i>	3	0	0	0	0	0	0	3	<0,00
Contagem	1268	888	626	248	1193	1600	1430	7253	6,41
<i>CEOC - Centro Especializado em Oftalmologia</i>	0	0	0	0	150	0	214	364	0,32
<i>Eldorado Clínica Oftalmológica LTDA</i>	497	127	4	0	0	0	87	715	0,63
<i>IMOC - Instituto de Olhos Contagem LTDA</i>	771	761	622	248	1043	1600	1129	6174	5,45
Uberlândia	250	366	438	339	360	243	346	2342	2,07
<i>Ambulatório Amélio Marques</i>	221	286	158	201	236	72	77	1251	1,1
<i>HOBC</i>	28	17	0	0	0	0	0	45	0,04
<i>Holhos Hospital de Olhos</i>	0	61	276	138	124	154	43	796	0,7
<i>ISOOlhos</i>	1	2	4	0	0	17	226	250	0,22
Uberaba	163	280	126	329	113	329	391	1731	1,53
<i>Hospital de Clínicas da UFTM</i>	163	280	126	329	113	329	391	1731	1,53

Tabela 2 - Produção, por prestador, nos anos de 2010 a 2016, dos procedimentos 0405030045 e 0405030193, no estado de Minas Gerais (continuação)

Municípios <i>Unidades de Saúde</i>	Quantidade anual							Acumulado no período 2010 a 2016	
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Somatório	% do total
Montes Claros	97	138	229	236	186	226	0	1112	0,98
<i>Hospital Santa Casa</i>	97	138	229	236	186	226	0	1112	0,98
Governador Valadares	0	0	0	156	290	256	354	1056	0,93
<i>Clínica Olinta Dutra</i>	0	0	0	156	290	256	354	1056	0,93
Betim	0	0	0	0	0	569	412	981	0,87
<i>CISMEP</i>	0	0	0	0	0	569	412	981	0,87
Ubá	11	81	0	322	68	85	43	610	0,54
<i>Hospital Santa Isabel</i>	11	81	0	322	68	85	43	610	0,54
Ribeirão das Neves	0	0	0	0	0	0	568	568	0,5
<i>Clínica Municipal de Oftalmologia</i>	0	0	0	0	0	0	534	534	0,47
<i>Hospital Municipal São Judas Tadeu</i>	0	0	0	0	0	0	34	34	0,03
Piumhi	185	84	92	92	4	0	0	457	0,4
<i>Centro de Diagnóstico em Imagem PMP PIUMHI</i>	185	84	92	92	4	0	0	457	0,4
Divinópolis	85	111	142	46	53	0	0	437	0,39
<i>Hospital São João de Deus</i>	85	111	142	46	53	0	0	437	0,39
São Sebastião do Paraíso	0	0	0	0	100	72	204	376	0,33
<i>Policlínica Municipal Santa Maria</i>	0	0	0	0	100	72	204	376	0,33
Varginha	0	0	181	0	0	0	0	181	0,16
<i>Hospital Regional do Sul de Minas</i>	0	0	181	0	0	0	0	181	0,16
Passos	0	0	0	3	130	47	0	180	0,16
<i>Santa Casa de Misericórdia</i>	0	0	0	3	130	47	0	180	0,16

Tabela 2 - Produção, por prestador, nos anos de 2010 a 2016, dos procedimentos 0405030045 e 0405030193, no estado de Minas Gerais (final)

Municípios <i>Unidades de Saúde</i>	Quantidade anual							Acumulado no período 2010 a 2016	
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Somatório	% do total
Ipatinga	0	0	0	0	48	56	0	104	0,09
<i>Hospital de Olhos Vale do Aço LTDA</i>	0	0	0	0	9	43	0	52	0,04
<i>Núcleo Avançado em Oftalmologia</i>	0	0	0	0	39	13	0	52	0,04
Araguari	0	0	0	0	24	39	13	76	0,07
<i>CMO Clínica da Saúde</i>	0	0	0	0	24	39	13	76	0,07
Caratinga	75	0	0	0	0	0	0	75	0,07
<i>Consórcio Intermunicipal de Saúde</i>	75	0	0	0	0	0	0	75	0,07
Poços de Caldas	0	0	0	0	70	0	0	70	0,06
<i>CISMARPA</i>	0	0	0	0	70	0	0	70	0,06
Itabirito	0	0	0	0	0	0	52	52	0,04
<i>Centro HIPERDIA</i>	0	0	0	0	0	0	52	52	0,04
Alfenas	6	0	0	0	0	0	0	6	<0,00
<i>Hospital Universitário Alzira Velano</i>	6	0	0	0	0	0	0	6	<0,00
Total Geral	8984	14945	15506	14439	19414	20957	18970	113215	100

Tal concentração dos procedimentos demonstra que na organização da rede de oftalmologia no Estado existe uma dependência imensa do tratamento fora do domicílio (TFD) e na prática, os municípios de pequeno e médio porte dependem das pactuações com Belo Horizonte (e alguns outros polos).

O monitoramento do sucesso, bem como o diagnóstico para a indicação dos procedimentos de fotocoagulação é efetuado predominantemente por exame de fundoscopia e potencial de acuidade visual, ambos disponíveis no SUS, sendo a fundoscopia um padrão para o diagnóstico de RD, apresentando alto grau de recomendação (SBD, 2015). Entretanto, para o monitoramento da efetividade das aplicações intravítreas considera-se que, apesar da baixa sensibilidade no diagnóstico para limiares abaixo de 300 µm de edema, a Tomografia de Coerência Ótica (OCT, do inglês) é o melhor método (VIRGILI *et al.*, 2015). Cabe ressaltar que o exame de OCT não está incluído no rol de procedimentos incorporados no SUS.

Os procedimentos envolvendo a coagulação com laser preconizam uma abordagem física do EMD, cauterizando os neovasos formados. Estes procedimentos foram largamente estudados, sendo o *Early photocoagulation for diabetic retinopathy* - ETDRS) um dos grandes estudos a respeito, o qual referendou sua utilização. O EDTRS foi um estudo clínico randomizado com 3928 pacientes realizado pelo *National Eye Institute* da Inglaterra, constando de pacientes com diversos graus de comprometimento visual, variando de $\geq 20/40$ a $\leq 20/200$ na escala *Best-corrected Visual Acuity* (BCVA)² (ETDRS, 1985 apud DEMIREL *et al.*, 2016)

Já as injeções intraoculares de corticoides para o tratamento do EMD são controversas. As mesmas apresentam grande incidência de efeitos adversos, inclusive a precipitação do aparecimento de catarata e aumento da pressão intraocular, fator importante no desenvolvimento de Glaucoma. Há fortes indícios de que as injeções de corticoides, tal como a triancinolona, têm efetividade inferior às sessões de laser no controle do EMD, apresentando ainda maior incidência de efeitos adversos. (FORD *et al.*, 2013; DRRCR, 2008).

² Best-corrected Visual Acuity - menor ângulo que permite a discriminação visual de dois pontos como separados em um exame oftalmológico. Usualmente medido com a tabela de Snellen. Para maiores detalhes da apresentação de resultados na escala BVCA vide Anexo I.

Em estudo de custo efetividade do *National Institute of Health* (NIH) da Inglaterra, não foi verificada melhora da qualidade de vida, em ganho de QALY (Quality-adjusted Life-year), das injeções de triancinolona em monoterapia, quando comparada a outras intervenções no EMD, incluindo o não-tratamento (PERSHING *et al.*, 2014). Por estes motivos, apesar de estarem teoricamente disponíveis para tratamento no SUS, estes procedimentos não são executados.

Ainda existem disponíveis os implantes de liberação controlada de corticoides, como Dexametasona (registrado no Brasil sob o nome comercial de Orzudex[®]) ou Fluocinolona (não registrado no país), os quais apresentam uma eficácia superior às injeções intravítreas convencionais de corticosteroides e, entretanto, ainda com efeitos adversos no que tange ao aparecimento de catarata e glaucoma em relação às injeções intravítreas de outros agentes. O principal papel terapêutico destes implantes parece ser em aplicações anteriores a cirurgias de catarata já planejadas (DEMIREL *et al.*, 2016) ou como tratamento de pacientes refratários às aplicações intra-vítreas de antiangiogênicos (SBD, 2017). Devido ao elevado preço de mercado destes implantes, os mesmos, assim como os antiangiogênicos de aplicação intravítreas, não estão contemplados no pacote da Autorização de Procedimento de Alto-Custo - APAC de injeção intravítrea incorporado no SUS.

Em um contexto no qual a efetividade dos procedimentos de fotocoagulação gira em torno de 67% no tratamento de EMD (GHANCHI, FARUQUE *et al.*, 2012), em que não há alternativa incorporada para o tratamento desta doença e existe uma demanda judicial crescente de medicamentos de aplicação intravítrea para o tratamento de EMD, há um potencial interesse no estudo dos medicamentos anti-VEGF-A e seu papel no tratamento desta doença.

Após estabelecida a eficácia de um ou mais destes produtos, uma AIO é um importante instrumento para a elaboração e revisão da política pública de oftalmologia, no que concerne aos pacientes diabéticos. Todos medicamentos registrados são de aplicação intravítrea, ou seja, dentro do humor vítreo³ e

³ O humor vítreo consiste em um gel transparente com hidratação de aproximadamente 98%, é

atuam inibindo a ação do VEGF-A de alguma maneira, reduzindo a angiogênese e potenciais hemorragias no fundo do olho (BAYER S.A., 2015; NOVARTIS SA, 2013).

Atualmente, há dois medicamentos disponíveis registrados junto à ANVISA para o tratamento de EMD, Ranibizumabe e Aflibercepte. O Ranibizumabe é aprovado no Brasil para o tratamento da forma úmida da degeneração macular relacionada à idade (DMRI), edema macular diabético (EMD) e a obstrução das veias da retina (OVR). Essas doenças podem causar a diminuição da visão (NOVARTIS SA, 2013). O Aflibercepte, está registrado no Brasil para indicações semelhantes (BAYER S.A., 2015).

Há ainda o Bevacizumabe, que tem registro para tratamentos oncológicos (ROCHE S.A., 2015) e para Degeneração Macular relacionada à idade, em caráter temporário (ANVISA, 2016), inclusive com parecer favorável de incorporação emitido (CONITEC, 2015b). Entretanto, seu uso *off-label* em Edema Macular diabético pode ter um papel importante na terapêutica, pois já é utilizado em larga escala por oftalmologistas dos Estados Unidos e Europa, se tornando um tratamento padrão nestes locais devido ao seu menor custo (SCHAUWVLIEGHE *et al.*, 2015).

No que tange à estrutura molecular, o Bevacizumabe e o Ranibizumabe são intimamente ligados. A molécula de Bevacizumabe consiste em um anticorpo monoclonal humanizado que se liga a todas as isoformas de VEGF-A, tendo dois sítios *fab* de ligação (cadeias leves) ligados a uma cadeia pesada. Já o Ranibizumabe consiste nos fragmentos *fab* das cadeias leves em suas formas livres (CADTH, 2016). O mote do desenvolvimento da molécula de Ranibizumabe se deu uma vez que nos testes iniciais ela demonstrou maior afinidade com a molécula de VEGF-A do que a molécula de Bevacizumabe, fato que poderia gerar uma maior aplicação clínica (FERRARA *et al.*, 2006)

O Aflibercepte não é exatamente um bloqueador do VEGF e sim uma molécula que mimetiza o receptor de VEGF, dessa forma, a molécula de VEGF se liga a ele e não ao seu receptor, desta maneira o mesmo é chamado de

de duas a quatro vezes mais viscoso que a água. E a substância gelatinosa e viscosa, formada por uma substância amorfa semilíquida, fibras e células, que se encontra no segmento posterior, entre o cristalino e a retina, sob pressão, de modo a manter a forma esférica do olho.

VEGF trap. Consiste em uma molécula de 115-kDA, sendo uma proteína de fusão recombinante que compreende a chave de VEGF domínios de receptores VEGF 1 e 2 humanos fundidos com a região constante (Fc) da imunoglobulina humana G1 (HOLASH *et al.*, 2002).

3.6 Evidências científicas de segurança e eficácia da terapia antiangiogênica no EMD

A efetividade e segurança dos medicamentos anti-VEGF, de maneira geral, foi apontada em revisões sistemáticas e ensaios clínicos recentes, sendo os mesmos sempre considerados superiores ao tratamento com fotocoagulação a laser, entretanto com poucas diferenças entre si (FORD *et al.*, 2013; RÉGNIER, STEPHANE *et al.*, 2014; VIRGILI *et al.*, 2014; WELLS *et al.*, 2015). O Aflibercepte ainda apresentou superioridade estatisticamente significativa na melhora da visão medida pela escala ETDRS, quando comparado com Bevacizumabe e Ranibizumabe, em pacientes com comprometimento grave de acuidade visual. Tal efeito não foi verificado nos demais pacientes (CADTH, 2016; HEIER *et al.*, 2016; WELLS *et al.*, 2015). O achado entretanto não foi considerado clinicamente relevante (CADTH, 2016).

Em revisão sistemática não foram encontradas diferenças significativas para os medicamentos anti-VEGF-A entre si na melhora da acuidade visual, entretanto os mesmos apresentaram desempenho superior à fotocoagulação a laser (RÉGNIER, STEPHANE *et al.*, 2014; VIRGILI *et al.*, 2014). Na meta-análise, as pessoas tratadas com anti-VEGF pelo período de um ano, em média, apresentaram ganho adicional de 1,6 linhas no diagrama de *Snellen* (IC 95% 1,4 a 1,8) em relação às que passaram por fotocoagulação (9 estudos, 1292 pacientes, evidência de alta qualidade) (VIRGILI *et al.*, 2014). Ensaio clínico posterior da *The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (DRCR) corroborou os resultados das revisões, indicando que os três anticorpos apresentaram melhora significativa e estatisticamente equivalentes na melhora de BVCA em pacientes com EMD com acuidade visual afetada leve a moderadamente, com perfil de segurança semelhante (WELLS *et al.*, 2015).

Adicionalmente, evidências indicam que quando comparados diretamente, Ranibizumabe e Bevacizumabe apresentam efetividade clínica significativa em monoterapia, porém sem diferenças entre si (EKINCI *et al.*, 2014; NEPOMUCENO *et al.*, 2013; WELLS *et al.*, 2015), sendo que a terapia combinada de algum destes medicamentos com sessões de fotocoagulação a laser aparentemente não confere benefício adicional nos desfechos de melhora da acuidade visual (FORD *et al.*, 2013).

Em relação ao Bevacizumabe, em informe baseado no estudo de Fortin, Mintzes & Innes (2012) não foram encontradas evidências suficientes para apontar riscos com relação a aumento da morbimortalidade na utilização do Bevacizumabe, e o seu uso proporcionou melhora na acuidade visual de pacientes com EMD que falharam com a terapia com laser. Em pacientes virgens de tratamento o medicamento obteve resultados melhores que o laser, representando uma diferença de $0,21 \pm 0,7$ na escala ETDRS, o que é equivalente a um ganho de duas linhas de leitura na escala BCVA (CADTH, 2013).

Em outros estudos com o Ranibizumabe a mesma tendência é verificada. Em uma coorte conduzida em pacientes asiáticos com período mínimo de 12 meses de seguimento, os autores concluíram que a utilização de 0,5 mg de Ranibizumabe em aplicação intravítrea foi segura e efetiva na reversão da acuidade visual, inclusive em pacientes com grande tempo de evolução da doença e que já haviam recebido tratamento com laser (GHANCHI, F; HAZEL, 2016), sendo inclusive verificada superioridade das injeções de Ranibizumabe em relação ao laser na melhoria da acuidade visual (ISHIBASHI *et al.*, 2015).

O mesmo foi observado em revisão sistemática comparando o Aflibercepte em relação ao tratamento de fotocoagulação a laser. Nos estudos VISTA e VIVID, após 52 semanas foi observada superioridade na escala BVCA e em achados anatômicos em relação à integridade macular da aplicação do Aflibercepte em dois regimes (uso mensal ou uso a cada dois meses após dose de ataque de 5 meses, ou seja, 8 doses no primeiro ano e 6 nos anos

subsequentes) comparada com o laser. Tais achados perduraram até a observação na centésima semana de acompanhamento (BROWN *et al.*, 2015).

Utilizando-se comparações indiretas, foi indicado em revisão que Aflibercepte aplicado a cada dois meses após dose de ataque de 5 meses demonstrou melhores resultados de melhora na acuidade visual do que as aplicações intravítreas mensais de Ranibizumabe ou a aplicação de implante de dexametasona de 0,7mg, entretanto, os achados foram considerados pelo autor como indicativos, dada a metodologia indireta (KOROBELNIK *et al.*, 2015).

Quando o Aflibercepte foi comparado diretamente com o Ranibizumabe foi obtida uma proporção menor de pacientes que ganharam 15 ou mais letras na escala ETDRS (OR: 0,70 [IC95%, 0,44-0,98]). No entanto, esse resultado não levou a melhora significativa na incidência de perda funcional da visão (OR: 1.01 [IC95%, 0.20-5.06]). Efeito semelhante foi observado na comparação com Bevacizumabe (CADTH, 2016), sendo que as diferenças entre os três medicamentos não foram consideradas clinicamente significativas (CADTH, 2016; WELLS *et al.*, 2015).

Com relação às questões relacionadas à segurança, em revisão sistemática, concluiu-se que a injeção intravítrea de Bevacizumabe não está associada a um aumento significativo do risco de dano cardiovascular comparado com o tratamento com Ranibizumabe, da mesma forma o risco de dano oftálmico devido à injeção intravítrea (CADTH, 2016), sendo que em análise farmacoeconômica, mesmo após se duplicar teoricamente os riscos de endoftalmite, o tratamento com Ranibizumabe (acompanhado de laser) revelou não ser custo-efetivo em relação ao tratamento com Bevacizumabe (também acompanhado de laser), pois foi encontrado um valor de 3,5 milhões de dólares por QALY adicional (PERSHING *et al.*, 2014).

Adicionalmente, sobre o procedimento do fracionamento do Bevacizumabe, foram obtidas evidências, advindas de ensaios clínicos e séries de casos da estabilidade do produto fracionado por até seis meses, sob congelamento ou refrigeração (BAKRI *et al.*, 2006), seja em agulhas de policarbonato ou polipropileno (KHALILI *et al.*, 2015) e de sua esterilidade e

segurança no que tange o risco de endoftalmite (NG *et al.*, 2012). Segundo a revisão, os eventos indesejados das aplicações de Bevacizumabe fracionado podem ser evitados desde que seguidas normas de segurança de fracionamento, tais como as constantes no capítulo 797 da farmacopeia americana, por exemplo (GONZALEZ *et al.*, 2012). Ainda conforme legislação brasileira (RDC nº 67/2007), a dose unitária do Bevacizumabe (mantido sob refrigeração de 2-8°C, sem diluição) pode ser fracionada e dispensada com prazo de 48 h sem necessidade de testes de esterilidade e endotoxinas, desde que a aplicação se inicie 30 horas após o preparo.

Figura 3 - Fracionamento do bevacizumabe em ambiente estéril



Assumindo-se que os medicamentos tem dados de eficácia semelhantes, a avaliação da custo-efetividade é um fator preponderante na avaliação desde produtos (STEFANINI; AREVALO; MAIA, 2013). Em estudos, o Bevacizumabe foi considerado uma opção adequada para a maioria dos pacientes, dado seu menor custo (CADTH, 2016; LIU *et al.*, 2014; PERSHING *et al.*, 2014; SCHAUWVLIEGHE *et al.*, 2015).

Por exemplo, estima-se que a adoção do tratamento utilizando-se Ranibizumabe em detrimento ao Bevacizumabe na Holanda aumentaria os

custos envolvidos em torno de 10 a 15 milhões de euros, enquanto no Canadá estima-se que a adoção de Ranibizumabe ou Aflibercepte, em detrimento do Bevacizumabe, gerariam um custo para dois anos de tratamento superior em 18.160 e 16.171 dólares por paciente, respectivamente (CADTH, 2016; SCHAUWVLIEGHE *et al.*, 2015).

Já para uma estimativa no Brasil, assumindo-se uma média de 10 aplicações por ano, a adoção de Ranibizumabe para o tratamento do EMD representaria um impacto, em um horizonte de 3 anos, de R\$ 12.359.563.100,00 conquanto no cenário de Bevacizumabe, prevendo fracionamento de 40 doses por frasco de 4mL, o impacto seria de R\$143.002.198,00 (CONITEC, 2015a).

Quando comparada em estudo de custo-efetividade, a monoterapia com algum inibidor de VEGF-A alcançou desfechos estatisticamente semelhantes em melhora da qualidade de vida do que a terapia combinada de inibidores do VEGF-A com a fotocoagulação a *laser*, bem como desfechos superiores do que a monoterapia com laser, monoterapia com triancinolona ou a combinação destas duas. Quando, em análise de sensibilidade, variou-se o inibidor da VEGF-A, o Bevacizumabe foi mais custo-efetivo. Utilizando-se análise do tipo Markov, todos os antiangiogênicos foram considerados poupadores de recursos em uma perspectiva de terapia para toda a vida em relação a não tratamento e ao tratamento com fotocoagulação a laser em monoterapia, sendo que a combinação de terapia antiangiogênica e fotocoagulação a *laser*, aparentemente oferece ligeira redução de custos em relação à monoterapia com injeções intravítreas (PERSHING *et al.*, 2014).

Quando o Ranibizumabe foi comparado de maneira direta com o Aflibercepte, no contexto do sistema de saúde britânico, obteve-se que o custo de tratamento em um regime de média de 15,9 aplicações em um período de três anos, em comparação com o regime de aplicação de 8 em 8 semanas de Aflibercepte, após dose de ataque de 5 aplicações de 4 em 4 semanas, representou uma economia de £3.969,00, e o Ranibizumabe apresentou uma probabilidade de 67-79% de ser custo efetivo em relação ao Aflibercepte, se

consideramos um limiar de disposição a pagar de vinte mil libras por QALY (RÉGNIER, STEPHANE A. *et al.*, 2015)

Segundo estudo da *American Society of Retina*, a variação substancial nos custos desses agentes é importante para pacientes, profissionais de saúde, planos de saúde, programas de saúde e governos. Com o acesso ao Bevacizumabe adequadamente fracionado, é recomendável a indicação de Bevacizumabe, em especial quando a acuidade visual for boa (de 20/32 a 20/40, na escala BVCA), uma vez que a relação custo-eficácia do Bevacizumabe supera a de Aflibercepte ou Ranibizumabe (HEIER *et al.*, 2016).

Tal posicionamento foi convergente com o da agência canadense, que recomendou o uso de Bevacizumabe fracionado para injeção intraocular em pacientes com EMD, dentre outras doenças, devido às economias de custos substanciais para os pagadores públicos (CADTH, 2016). Tal recomendação também foi corroborada por avaliação da associação médica americana, que frisou que, a menos que haja agressiva negociação de preços Aflibercepte e Ranibizumabe não são econômicos em relação ao Bevacizumabe para tratamento de EMD, destacando os desafios dos formuladores de políticas quando os resultados de segurança e eficácia estão em desacordo com os resultados de custo-efetividade e com a regulação sanitárias (ROSS *et al.*, 2016).

Em relatório de recomendação, a CONITEC recomenda a não incorporação de Ranibizumabe para EMD, pelo fato de ser menos custo-efetivo do que Bevacizumabe sem, entretanto, recomendar expressamente a incorporação deste (CONITEC, 2015a). Tal fato pode se dever ao fato do uso do Bevacizumabe ainda ser *off-label* no País.

3.7 Importância da AIO para o caso em estudo

A avaliação do impacto orçamentário da incorporação do Ranibizumabe, Bevacizumabe ou do Aflibercepte para o EMD é importante por vários fatores, dentre eles o fato de que a incidência de diabetes tem tomado grande proporção nos últimos anos, tornando-se um crescente problema de saúde

pública mundial, principalmente por estar associada ao comprometimento da produtividade, da qualidade de vida e da sobrevivência dos indivíduos, bem como com um grande impacto financeiro nos sistemas de saúde.

Dados da organização mundial de saúde indicam que em 2014 haviam por volta de 422 milhões de pessoas vivendo com diabetes no mundo, sendo que apenas nas américas, este número saltou de 18 milhões em 1980 para 62 milhões de indivíduos em 2014, sendo que no Brasil as taxas evoluíram acima da média mundial (WHO, 2016). Esse crescimento já é superior à estimativa realizada de que, em 2030, a prevalência mundial do diabetes mellitus será de 366 milhões de pessoas, sendo que no Brasil a mesma estimativa apontava a prevalência de 11,3 milhões de indivíduos portadores da síndrome para o ano citado (WILD *et al.*, 2004). Desse maneira, a tendência é de que muitos pacientes irão desenvolver RD e EMD nos próximos anos e necessitarão de tratamento.

Outra justificativa para a AIO é o crescente número de ações judiciais que onera o SUS-MG tanto diretamente (segundo dados obtidos no SIAD/Minas Gerais foram gastos R\$ 12.022.920,00 no ano de 2016 apenas com a aquisição de Ranibizumabe) quanto indiretamente, deslocando profissionais de variados setores para o atendimento e acompanhamento das demandas.

A ausência de uma segunda linha de tratamento para o edema macular diabético no SUS também é situação de destaque, pois estão disponíveis apenas as modalidades de fotocoagulação a laser para tratamento desta patologia de alta morbidade. Haja vista que não foram encontradas grandes diferenças entre os medicamentos disponíveis, no que tange eficácia e segurança, a análise dos custos dos medicamentos ganha maior importância para uma diferenciação no contexto econômico e farmacoecônômico. Com a análise da incorporação de uma segunda linha terapêutica para o EMD, este trabalho pretende subsidiar a gestão na tomada de decisão quanto à incorporação nos programas de assistência farmacêutica do SUS, com uma avaliação econômica que permita relacionar acesso universal a uma nova tecnologia e o custeio para sua incorporação ao sistema.

Para a perspectiva de análise adotada, assumiu-se que ocorreria a incorporação do tratamento com financiamento através do Componente especializado da Assistência Farmacêutica e faturamento do procedimento de aplicação via SIGTAP.

Esse trabalho faz parte do projeto intitulado “Análise do impacto orçamentário no SUS de incorporação dos medicamentos mais demandados pela via judicial nos Programas de Assistência Farmacêutica”, contemplado no EDITAL FAPEMIG 14/2013 - Programa de pesquisa para o SUS - PPSUS MS/CNPq/FAPEMIG/SES-Eixo 2 e aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (parecer favorável nº ETIC 292/08) e aprovado na SES-MG através de ofício assinado pelo Secretário Adjunto de Estado da Saúde.

4 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo consiste em uma avaliação econômica, do tipo AIO, no âmbito das ATS. Foram analisados os anticorpos anti-VEGF, com aprovação para uso em EMD (Aflibercepte e Ranibizumabe) e o Bevacizumabe para um teórico uso *off-label*, por pertencer à mesma classe que os medicamentos supracitados e ter apresentado evidências científicas que suportam essa utilização.

Para a estimativa do impacto orçamentário foi utilizado o método determinístico, sendo seguidas as diretrizes detalhadas no guia do ministério da saúde disponibilizado por meio da publicação: Diretrizes Metodológicas - Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil (BRASIL, 2012).

Para a adoção do modelo de planilhas determinísticas algumas características requerem definições e obtenção de dados. A tabela a seguir resume as principais definições relativas ao estudo:

Tabela 3 - Resumo das características da análise

Característica	Descrição
Perspectiva	Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais – Órgão Gestor do SUS no âmbito do Estado de Minas Gerais
Custos Incluídos	Custo monetário da unidade farmacêutica (ampola) de um dos dois tratamentos propostos como segunda linha (Ranibizumabe ou Aflibercepte) Custo monetário do procedimento de aplicação intravítrea, por olho, dos medicamentos e custo dos exames de acompanhamento.
Horizonte temporal	Foi adotado horizonte temporal de 5 anos
Comparadores	-Cenário de referência: Realização de segunda Fotocoagulação a laser ou Panfotocoagulação a laser nos pacientes com falha terapêutica – Sem inclusão de segunda linha de tratamento. -Cenários alternativos: Inclusão de segunda linha de tratamento aos pacientes com falha terapêutica ao cenário de referência. Tratamento medicamentoso com injeção intravítrea com três cenários alternativos: Inclusão de Ranibizumabe, Aflibercepte ou de Bevacizumabe.
População	- Pacientes residentes no Estado de Minas Gerais, portadores de Edema Macular Diabético que falharam ao tratamento de primeira linha com fotocoagulação a laser ou panfotocoagulação a laser.
Métodos para derivar as estimativas de impacto orçamentário	Método determinístico seguindo as diretrizes brasileiras formalizadas pelo ministério da saúde
Fontes de Dados	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) Fundação João Pinheiro (FJP, 2012) Departamento de Informática do SUS (DATASUS) Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) Portal de Compras do Estado de Minas Gerais The Royal College of Ophthalmologists do Reino Unido (TRCO) Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (SIGAF), Sistema Integrado da Administração Direta (SIAD) Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) Literatura científica obtida em pesquisa nos portais Scielo, Pubmed e endereços eletrônicos de Avaliação de tecnologias em saúde.

Foi utilizada a perspectiva do sistema público de saúde do Estado de Minas Gerais e avaliou-se o impacto nos cenários de incorporação como segunda linha de tratamento para pacientes com retinopatia diabética que falharam com fotocoagulação a laser ou panfotocoagulação.

O período de incorporação, na perspectiva de análise do SUS-MG foi definido para um horizonte temporal de incorporação de 5 anos, conforme a bibliografia indicada apresenta e conforme avaliação da velocidade de difusão mais lenta, segundo as Diretrizes indicadas:

“A preferência por um horizonte temporal de um ou de cinco anos deve considerar a expectativa de difusão da tecnologia no sistema de saúde a partir de sua implementação, optando-se pelo período mais longo para as tecnologias cuja estabilização de demanda no mercado exija mais tempo.”

As estimativas foram calculadas inicialmente pelo método epidemiológico. Os dados populacionais do estado foram obtidos do censo 2010 (IBGE, 2010) e os dados de população por faixa etária da pesquisa de amostra domiciliar da Fundação João Pinheiro (FJP, 2014).

A prevalência da doença foi calculada por uma inferência seriada, tomando como base a prevalência do diabetes na população adulta (considerada de 18-100 anos) que é de 6,4% segundo a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (IBGE, 2013) e a prevalência de pacientes que evoluem para o edema macular 10% (CONITEC, 2015b; SUKHA, 2007) totalizando uma estimativa de 98.833 pacientes potencialmente elegíveis para a fotocoagulação (0,64% da população).

Tabela 4 - Cálculo da população de estudo

Descrição da população geral de estudo	População atendida pelo SUS-MG
Tamanho total da população de origem (IBGE, 2010)	20.869.101 de indivíduos
Porcentagem da população elegível (FJP)	72,5% na faixa 18-100 anos
Prevalência do EMD (em %)	0,64%
Número de indivíduos com EMD	96.833 de indivíduos
Número de indivíduos elegíveis para segunda linha terapêutica	31.955 (33% do total)

Considerando que o procedimento fotocoagulação a *laser* tem eficácia de 67% (GHANCHI, FARUQUE *et al.*, 2012), obteve-se o total de 31.955 que estariam potencialmente elegíveis para a segunda linha de tratamento por já estarem em falha com a primeira linha de tratamento.

A curva de difusão da tecnologia foi iniciada em 60% com adição de 10% ao ano. Apesar de esperado que novas tecnologias e terapias disponíveis sejam rapidamente incorporadas à prática clínica, é reconhecido que existe demora até sua aplicação plena. Como forma de incluir esse parâmetro na difusão da tecnologia e considerando a potencial demanda reprimida (haja vista que o medicamento é obtido apenas por via judicial e há, teoricamente, um número muito superior de pacientes elegíveis para o tratamento no Estado), bem como o tempo necessário para a organização da rede assistencial (treinamento de recursos humanos para a aplicação, credenciamento e criação de serviços, etc.) foi considerado um cenário de difusão da tecnologia de 60%, 70%, 80%, 90% e 100% para os 5 anos

A estimativa de distribuição de mercado foi derivada da distribuição em número absoluto das ações judiciais no estado para cada medicamento em relação à estimativa epidemiológica (total teórico de pacientes).

Neste estudo optou-se por usar o reajuste anual médio calculado de 7%, considerando-se o período de 2005 e 2016 de reajustes concedidos pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Como estes reajustes são anuais optou-se por considerá-los uma vez que os mesmos podem ter grande influência no preço de medicamentos em um período de horizonte temporal de 5 anos. A média de 7% foi obtida a partir de nota da Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa (Interfarma), que relata que entre 2005 e 2016, a indústria farmacêutica teve permissão para reajustar em até 77% o preço dos medicamentos (VALOR ECONÔMICO, 2017).

Com relação a fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse ao longo dos anos, dados relativos ao aumento da incidência da diabetes foram derivados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS) a qual relata um aumento de 25% na prevalência em 8 anos, logo um aumento médio de

3,125% ao ano (ISER *et al.*, 2015). Os dados de mortalidade foram obtidos via DATASUS, sendo verificada uma mortalidade de 24,8 óbitos por 100mil habitantes. Como todos os tratamentos considerados não melhoram per se os níveis glicêmicos e estão vinculados a desfechos relacionados à prevenção de degeneração da visão, a mortalidade foi considerada idêntica para todos os cenários.

Como análise comparativa, também realizou-se o cálculo pelo método de demanda aferida, que indiretamente leva em conta a presença de gargalos assistenciais, pessoas que acessam os tratamentos no sistema complementar, a ocorrência de subdiagnóstico (referente tanto ao diabetes, quanto ao EMD), ou seja, é uma estimativa dos pacientes que efetivamente acessariam o sistema. A respeito desta escolha Ferreira da Silva e colaboradores (2012) pontuam que:

“O método epidemiológico tem a vantagem de estimar de forma mais abrangente todos os indivíduos cobertos por um determinado sistema de saúde que poderiam se beneficiar do tratamento em avaliação. Por basear-se em dados estatísticos e em estimativas de parâmetros epidemiológicos, o número calculado de pacientes tende a ser maior do que o contabilizado quando há uma estatística oficial, em razão de subnotificações ou de pacientes que simplesmente não estão cientes de seu diagnóstico. Além disso, nem todos os pacientes portadores de uma determinada doença fazem seu tratamento e acompanhamento pelo sistema público de saúde, de modo que a proporção que realiza tratamento por esse sistema deverá ser considerada quando as análises forem efetuadas sob determinada perspectiva”.

Desta forma, em um segundo cenário, estimou-se com base nos registros de procedimentos de fotocoagulação a laser e panfotocoagulação a laser para o código H36.0 (retinopatia diabética) da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) obtidos via DATASUS, em um contexto no qual a população elegível para a segunda linha de tratamento consistiria apenas dos pacientes que conseguiram acessar a primeira linha no SUS.

Com relação ao método de demanda aferida, segundo relatório extraído do Departamento de informática do SUS - DATASUS o estado de Minas Gerais realizou um total de 99.540 procedimentos autorizados e reembolsados de

fotocoagulação a laser e panfotocoagulação no período entre 2010 e 2016 totalizando uma média de 14.220 procedimentos por ano (Tabela 6), considerando estes procedimentos teriam como indicação o tratamento de EMD e que 33% destes procedimentos seriam falhas terapêuticas e deveriam ser aplicações intravítreas, chegou-se ao valor de 4693 aplicações intravítreas em média, ou seja, num máximo de 4693 olhos a se tratar por ano.

Como análises de sensibilidade efetuaram-se: cenário com difusão de tecnologia mais lenta (iniciando-se em 40% e aumentando 20% ao ano), cenário com a entrada de Bevacizumabe e Ranibizumabe biossimilares no mercado (assumindo-se o desconto de 35% análogo aos medicamentos genéricos) e com a desconsideração da inflação no período. A possibilidade da entrada de biossimilares no mercado com o fim da patente dos anticorpos pode alterar profundamente, de forma que a análise em questão se fez fundamental para atenuar esta limitação.

Por fim a análise de custos evitados foi incluída também como análise de sensibilidade, uma vez que o custo de se evitar a cegueira funcional (principal desfecho negativo da evolução da doença) é medido na perspectiva da sociedade, não tendo influência direta na projeção de impacto orçamentário. As estimativas de casos de cegueira evitados foram obtidas de modelo matemático que simulou os casos de cegueira evitados com a utilização de Ranibizumabe (VARMA *et al.*, 2015) e o custo social dos casos de cegueira em si obtido de estudo inglês (MEADS; HYDE, 2003) e utilizada a cotação de libra para real em 17 de outubro de 2018 (1GBP=4,8327BRL).

Os dados de custos dos medicamentos foram obtidos do Portal de Compras do Estado de Minas Gerais de atas de Registro de Preços formalizadas nos anos de 2016-2017 pela administração pública. Já as estimativas de custos dos procedimentos que existem no SUS para o tratamento da doença foram obtidos dos dados de reembolso.

Com relação aos custos dos pacotes terapêuticos medicamentosos, preços de aquisição e atendimentos de pacientes foram utilizados os dados e informações disponíveis no SIGAF, do SIAD, bem como de planilhas virtuais de controle da SES/MG.

Do SIAD foram retiradas as informações acerca de processos de compra e valores empenhados na aquisição de Aflibercepte, Bevacizumabe e Ranibizumabe, realizando-se o cálculo do valor médio para o ano de 2016-2017. Realizados estes cálculos, chegou-se aos valores de R\$ 2.671,76 para cada ampola de Ranibizumabe e de R\$ 2.146,47 para cada unidade de Aflibercepte e R\$ 1.126,37 para cada frasco-ampola (4 ml) de Bevacizumabe.

Com relação aos valores relacionados aos valores do cenário de referência, os dados foram obtidos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), sendo obtidos os valores de R\$ 45,00 por fotocoagulação a laser e de R\$ 180,00 por procedimento de panfotocoagulação de retina a laser. Na análise admitiu-se que 100% dos procedimentos no cenário de referência seriam de panfotocoagulação, haja vista que os pacientes incluídos já teriam falhado com a primeira fotocoagulação simples. Do SIGTAP também foram obtidos os valores de referência para o procedimento acessório de aplicação intravítrea, necessário à utilização dos medicamentos antiangiogênicos, e o valor obtido foi de R\$ 82,28. Os exames trimestrais de OCT para monitoramento do tratamento foram incluídos com base no valor de aquisição de R\$ 67,50, formalizado por registro de preços da SES-MG, obtido no SIAD. Os custos com transporte e armazenamento não foram considerados, haja vista que o volume destes produtos seria absorvido nos contratos e estruturas logísticas já existentes.

Optou-se por não estimar os custos com treinamentos e construção de centros de referência para aplicação dos antiangiogênicos, assumindo-se que seria utilizada a estrutura já existente no Estado.

A análise do fracionamento das ampolas para atendimento foi realizada, sendo que a proporção do rendimento de cada ampola em doses individualizadas foi retirada da avaliação de tecnologias em saúde realizada pelo Ministério da Saúde (CONITEC, 2015a) e de indicativo do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em saúde do Hospital das clínicas da UFMG (NATS, 2014) totalizando 0,1mL por dose (0,05 para a aplicação + 0,05mL de volume de segurança).

O custo estimado por fracionamento de cada dose foi de R\$ 50,00 (NATS, 2014) e somado ao custo da aplicação, sendo que não foi considerado fracionamento para o Aflibercepte haja vista que o volume extraível na apresentação do produto é de 0,1mL (BAYER S.A., 2015). Desta forma os custos iniciais por dose aplicada estão ilustrados na tabela 5.

Tabela 5 - Preço estimado da dose aplicada dos medicamentos em estudo

Medicamento	Preço da dose	Exame de OCT	Custo mensal de aplicação	Custo mensal de fracionamento	Custo total final
Ranibizumabe	R\$ 667,94	R\$ 67,50	R\$ 80,00	R\$ 50,00	R\$ 865,44
Aflibercepte	R\$ 2.146,47	R\$ 67,50	R\$ 80,00	R\$ 50,00	R\$ 2.343,97
Bevacizumabe	R\$ 28,16	R\$ 67,50	R\$ 80,00	R\$ 50,00	R\$ 225,66
– Fotocoagulação a laser (04.05.03.004-5) - R\$ 45,00 por procedimento Panfotocoagulação a laser (04.05.03.019-3) - R\$ 180,00					

Os dados de efetividade dos procedimentos de primeira linha terapêutica, foram obtidos de guias clínicos do *The Royal College of Ophthalmologists* do Reino Unido (GHANCHI, FARUQUE *et al.*, 2012).

Os dados de efetividade dos medicamento foram obtidos de ATS pesquisadas nos sites da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias e Saúde (REBRATS) e de agências internacionais como Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AUnETS/Espanha), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH/Canadá), National Institute for Clinical Excellence and Health (NICE/Reino Unido) e Health Technology Assessment Programme (NIHR/ Reino Unido), bem como de referências e artigos encontrados. Na revisão bibliográfica encontra-se descrição resumo das referências utilizadas.

Com relação a fatores que podem modificar o tamanho da população de interesse ao longo dos anos dados relativos ao aumento da incidência do diabetes foram derivados de dados da pesquisa nacional de saúde a qual relata um aumento de 25% na prevalência em 8 anos, logo um aumento médio de 3,125% ao ano (ISER *et al.*, 2015). Os dados de mortalidade foram obtidos via DATASUS, sendo verificada uma mortalidade de 24,8 óbitos por 100mil habitantes. Como todos os tratamentos considerados não melhoram *per se* os níveis glicêmicos e estão vinculados a desfechos relacionados à prevenção de degeneração da visão a mortalidade foi considerada idêntica para todos os cenários.

Tabela 6 - Produção Ambulatorial do SUS - Aprovada pelo Ministério da Saúde - Minas Gerais - por local de atendimento – 2010 a 2016

Município	Código de identificação do Município	Quantidade aprovada - fotocoagulação e panfotocoagulação (caráter eletivo)	Proporção (%)
Belo Horizonte	310620	80.496	80,87
Contagem	311860	7.249	7,28
Uberlândia	317020	2.094	2,10
Juiz de Fora	313670	1.962	1,97
Uberaba	317010	1.712	1,72
Montes Claros	314330	1.112	1,12
Governador Valadares	312770	1.052	1,06
Betim	310670	981	0,99
Ribeirão das Neves	315460	567	0,57
Piumhi	315150	457	0,46
Divinópolis	312230	437	0,44
São Sebastião do Paraíso	316470	376	0,38
Ubá	316990	320	0,32
Passos	314790	180	0,18
Varginha	317070	162	0,16
Ipatinga	313130	104	0,10
Araguari	310350	76	0,08
Caratinga	311340	75	0,08
Poços de Caldas	315180	70	0,07
Itabirito	313190	52	0,05
Alfenas	310160	6	0,01
Total		99.540	100

Depois de inseridos os dados, foram calculados os impactos no orçamento para os diferentes cenários, o de referência e para os cenários alternativos. Todos com a obtenção de uma projeção orçamentária, ano a ano, no horizonte temporal de interesse para cada um dos cenários modelados e com a obtenção final do impacto orçamentário incremental, que informa ao gestor o custo adicional decorrente da incorporação de uma tecnologia em comparação ao cenário de referência.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com base nas definições de dinâmica populacional e valores calculados, todos os cenários gerariam impacto orçamentário incremental em relação à manutenção do cenário de referência e necessidade de aumento no orçamento destinado à oftalmologia no estado.

O ponto-chave destas análises é a variação do cálculo da população (método epidemiológico e demanda aferida), de forma que a apresentação dos resultados estará orientada por esta tônica. Pelo cálculo epidemiológico obtém-se o número teórico de pacientes a serem atendidos e pela demanda aferida obtém-se o número de pacientes que realmente acessariam o sistema de acordo com sua capacidade de atendimento e permeabilidade, ou seja, os pacientes que teriam a chance de ser atendidos.

Para a incorporação de Ranibizumabe, assumindo-se o fracionamento para dois tratamentos por frasco-ampola, segundo a demanda epidemiologicamente calculada, teriam que ser investidos R\$ 405.927.703,39, o que representaria uma diferença de mais 296,2% em se tratar os pacientes em questão com o procedimento de panfotocoagulação a laser. Durante o universo de 5 anos os valores investidos chegariam a R\$ 2.414.928.917,61 com um acréscimo de 310,2% em relação ao tratamento teórico com o *laser*. Para a incorporação de Ranibizumabe, assumindo-se o fracionamento para dois tratamentos por frasco-ampola, segundo a demanda aferida com base nos atendimentos teriam que ser investidos R\$ 57.971.387,56 sendo que, ao longo de 5 anos os valores investidos chegariam a R\$ 349.319.965,60. As porcentagens em relação ao cenário de referência permanecem idênticas. A Tabela 8 ilustra a evolução do impacto previsto para as duas estimativas.

Tabela 7 - Valores de impacto orçamentário incremental para incorporação de Ranibizumabe

Valores investidos para incorporar Ranibizumabe			Diferença (%) em relação a manter fotocoagulação
Estimativa:	Epidemiológica	Aferida	
Ano 1	R\$ 405.927.703,39	R\$ 57.971.387,56	296,2%
Ano 2	R\$ 441.354.316,37	R\$ 63.417.149,52	302,7%
Ano 3	R\$ 479.759.420,76	R\$ 69.342.812,13	309,3%
Ano 4	R\$ 521.386.968,34	R\$ 75.788.987,34	315,8%
Ano 5	R\$ 566.500.508,75	R\$ 82.799.629,05	322,4%
Em 5 anos	R\$ 2.414.928.917,61	R\$ 349.319.965,60	310,2%

Para a incorporação de Bevacizumabe, assumindo-se o fracionamento para quarenta tratamentos por frasco-ampola, segundo a demanda epidemiologicamente calculada, teriam que ser investidos R\$ 58.221.430,72, o que representaria uma diferença de mais 43,7% em se tratar os pacientes em questão com o procedimento de panfotocoagulação a laser. Durante 5 anos os valores investidos chegariam a R\$ 473.226.278,78 com um acréscimo de 61,7% em relação ao tratamento teórico com o *laser*. Para a incorporação de Bevacizumabe, assumindo-se o fracionamento para 40 tratamentos por frasco-ampola, segundo a demanda aferida com base nos atendimentos, teriam que ser investidos R\$ 8.549.894,35 sendo que, ao longo de 5 anos os valores investidos chegariam a R\$ 69.493.906,95. As porcentagens em relação ao cenário de referência permanecem idênticas. A tabela 9 ilustra a evolução do impacto previsto para as duas estimativas.

Tabela 8 - Valores de impacto orçamentário incremental para incorporar Bevacizumabe

Valores investidos para incorporar Bevacizumabe			Diferença (%) em relação a manter fotocoagulação
Estimativa:	Epidemiológica	Aferida	
Ano 1	R\$ 58.221.430,72	R\$ 8.549.894,35	43,7%
Ano 2	R\$ 74.345.769,60	R\$ 10.917.774,91	52,1%
Ano 3	R\$ 92.455.867,26	R\$ 13.577.266,78	60,6%
Ano 4	R\$ 112.751.686,80	R\$ 16.557.734,81	69,0%
Ano 5	R\$ 135.451.524,41	R\$ 19.891.236,09	77,5%
Em 5 anos	R\$ 473.226.278,78	R\$ 69.493.906,95	61,7%

Para a incorporação de Aflibercepte, assumindo-se a apresentação como dose única, segundo a demanda epidemiologicamente calculada teriam que ser investidos R\$ 656.919.086,80, o que representaria uma diferença de mais 492,9% em se tratar os pacientes em questão com o procedimento de panfotocoagulação a laser. Em 5 anos os valores investidos chegariam a R\$ 3.703.524.490,16 com um acréscimo de 482,9% em relação ao tratamento teórico com o *laser*. Para a incorporação de Aflibercepte, assumindo-se a apresentação de dose única, segundo a demanda aferida com base nos atendimentos, teriam que ser investidos R\$ 96.469.439,54. Ao longo de 5 anos, os valores investidos chegariam a R\$ 543.867.485,47. As porcentagens em relação ao cenário de referência permanecem idênticas. A tabela 10 ilustra a evolução do impacto previsto para as duas estimativas.

Tabela 9 – Valores de impacto orçamentário incremental para incorporar Aflibercepte

Valores investidos para incorporar Aflibercepte			Diferença (%) em relação a manter fotocoagulação
Estimativa:	Epidemiológica	Aferida	
Ano 1	R\$ 656.919.086,80	R\$ 96.469.439,54	492,9%
Ano 2	R\$ 696.440.429,70	R\$ 102.273.201,19	488,2%
Ano 3	R\$ 738.268.304,78	R\$ 108.415.680,14	483,6%
Ano 4	R\$ 782.531.436,80	R\$ 114.915.779,81	478,9%
Ano 5	R\$ 829.365.232,08	R\$ 121.793.384,79	474,2%
Em 5 anos	R\$ 3.703.524.490,16	R\$ 543.867.485,47	482,9%

Desta forma, a eventual incorporação de Bevacizumabe é a opção de menor custo, tomando-se o impacto orçamentário incremental em relação à panfotocoagulação. Em valores absolutos, o impacto orçamentário incremental destas incorporações representa, num período de cinco anos, respectivamente, R\$ 473.226.278,78; R\$ 2.378.732.103,09 e R\$ 3.703.524.490,16, segundo a estimativa epidemiológica e de R\$ 69.493.906,95, R\$ 349.319.965,60 e R\$ 543.867.485,47, segundo estimativa por demanda aferida. Os gráficos abaixo representam o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência, ano a ano, de acordo com cada cenário de incorporação de terapia medicamentosa e método de estimativa.

Figura 4 - Impacto orçamentário incremental ano a ano para cada medicamento, estimativa epidemiológica

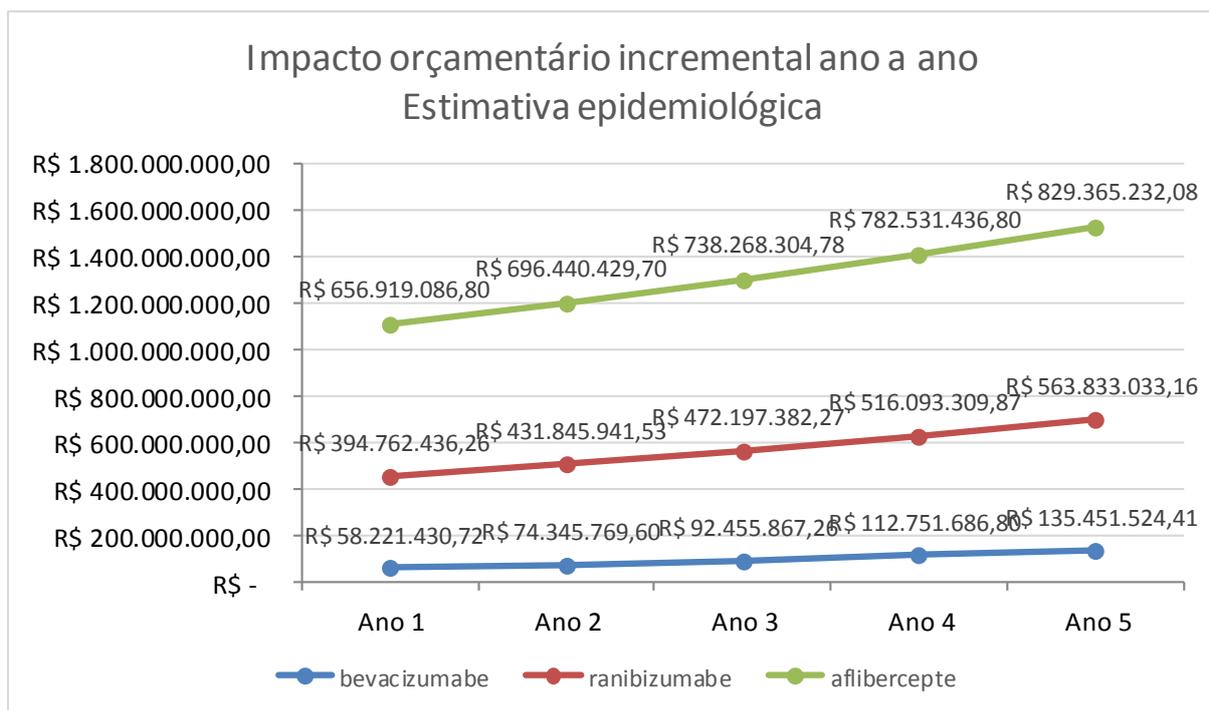
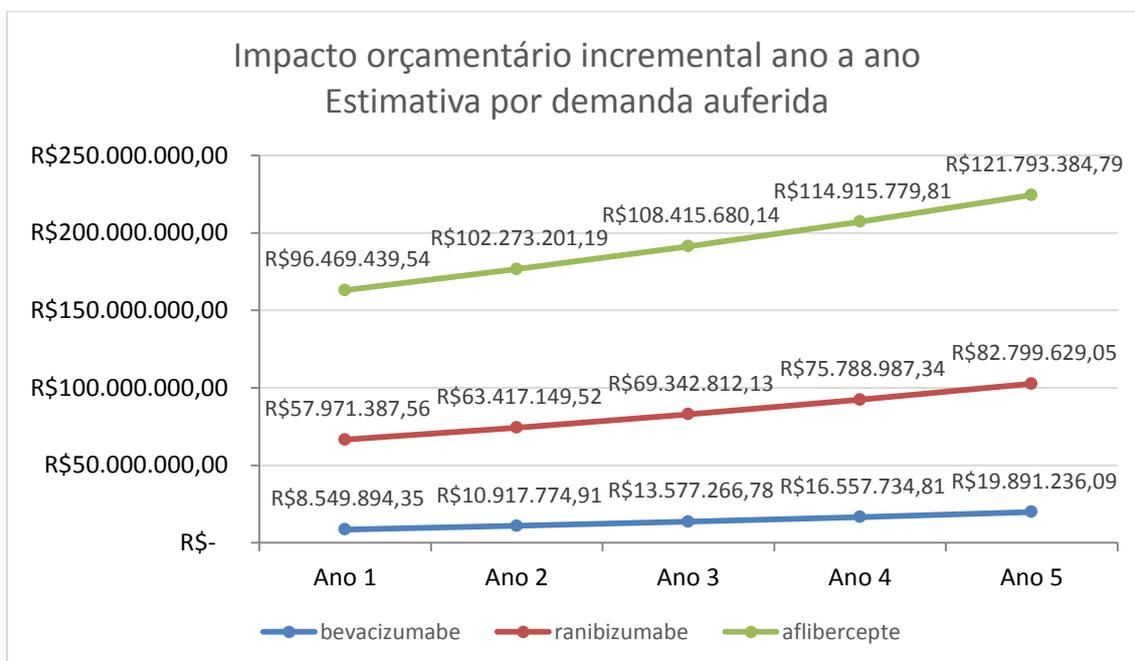


Figura 5 - Impacto orçamentário incremental ano a ano para cada medicamento, estimativa demanda aferida



A figura a seguir apresenta o resumo dos impactos projetados pela incorporação dos medicamentos de acordo com a demanda epidemiológica (EP) e com a demanda aferida (AU) para o período de estudo (5 anos).

Figura 5 - Resumo do impacto orçamentário em 5 anos, por medicamento, por tipo de estimativa

Bevacizumabe	<ul style="list-style-type: none"> • R\$ 473.226.278,78 (EP) • R\$ 69.493.906,95 (AU)
Ranibizumabe	<ul style="list-style-type: none"> • R\$ 2.378.732.103,09 (EP) • R\$ 349.319.965,60 (AU)
Aflibercept	<ul style="list-style-type: none"> • R\$ 3.703.524.490,16 (EP) • R\$ 543.867.485,47 (AU)

Nas análises de sensibilidade para o método da demanda aferida, ao desconsiderarmos a inflação os valores são de R\$ 59.303.305,49, R\$ 302.840.279,26 e R\$ 473.467.421,54. Caso seja considerada uma taxa de difusão mais conservadora e lenta da tecnologia os valores obtidos são de R\$ 51.862.523,20, R\$ 335.794.744,29 e R\$ 553.984.857,38. Em uma simulação com a inclusão de biossimilar do Ranibizumabe (desconto de 35%) o valor do impacto do mesmo é reduzido para R\$ 253.118.837,11 e para Bevacizumabe R\$ 51.549.896,19. Por sua vez, em um cenário alternativo no qual todos os requisitos acima foram aplicados os impactos são de R\$ 34.160.205,54, R\$ R\$ 231.650.417,92 e R\$ 476.244.106,87, respectivamente.

Utilizando-se de modelo matemático proposto para Ranibizumabe chegou-se a uma taxa de 69/1000 casos de cegueira funcional prevenidos ao ano, o que geraria um custo social evitado de R\$ 2.153.000,00. Assumindo-se a equivalência em eficácia dos medicamentos em questão, neste cenário os impactos orçamentários seriam de R\$ 57.652.029,37, R\$ 306.689.206,34 e R\$ 532.025.607,90.

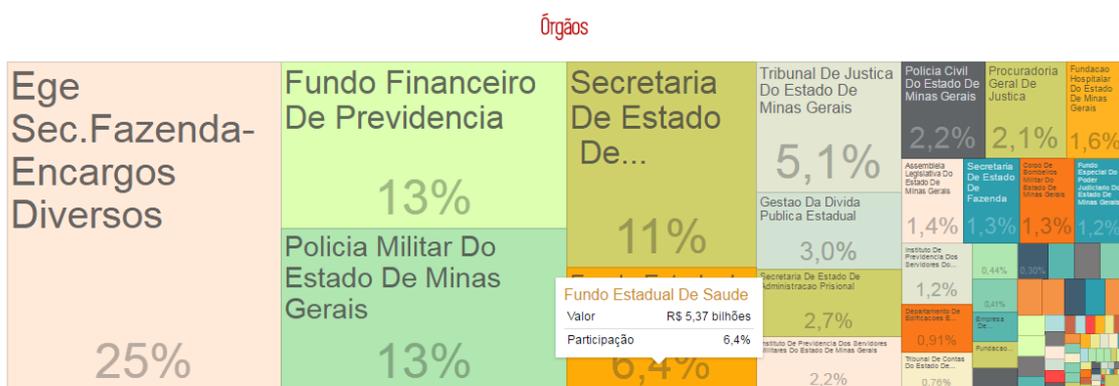
De acordo com os resultados do modelo de impacto orçamentário, a incorporação de qualquer um dos medicamentos geraria a necessidade de incremento ou remanejamento de cotas orçamentárias no estado sendo que o

Bevacizumabe seria o medicamento de incorporação mais econômica, segundo o modelo. Desta forma a discussão deste trabalho vai se nortear pela alternativa mais econômica. Nota-se inclusive que o valor a ser investido em 5 anos de fornecimento de Bevacizumabe seria suficiente para menos de um ano de atendimento com os outros medicamentos, independentemente da metodologia do cálculo populacional.

Entretanto, mesmo sendo mais econômica, a virtual incorporação em questão geraria um impacto na faixa de 70-470 milhões de reais em um período de 5 anos no orçamento da SES-MG, o que representaria um gasto médio anual em torno de 14- 94 milhões de reais.

Tomando-se uma análise com base no orçamento executado de 2016 do estado de Minas Gerais é possível se traçar alguns panoramas e comparações. A figura abaixo ilustra o perfil de gastos, em valores liquidados, do governo em 2016. Do total de valores liquidados em 2016, o valor de 5,37 bilhões de reais foi destinado ao fundo estadual de saúde, ou seja, 6,4% do orçamento total do estado. Se tomarmos como base o orçamento total liquidado da saúde no estado, a incorporação do Bevacizumabe (enquanto incorporação mais econômica) representaria um acréscimo médio entre 0,26–1,75% tomando-se como base a média calculada de R\$13.898.781,39–94.645.255,76 para as estimativas de demanda aferida e epidemiológicas nas projeções de 5 anos.

Figura 6 - Perfil de valores liquidados no governo estadual no ano de 2016 – Portal da transparência do estado de Minas Gerais



Órgão: Todos
 Período: 01/01/2016 a 31/12/2016
 Dados atualizados em: 13/05/2017

Entretanto o orçamento da saúde é composto de uma infinidade de gastos, categorizados por grupos e elementos de despesa. A tabela 11 ilustra o perfil dos gastos com os valores empenhados, liquidados e efetivamente pagos em relação às despesas do Estado no ano de 2016. Os valores empenhados representam as reservas das cotas orçamentárias pactuadas à época da elaboração da Lei Orçamentária Anual para determinadas ações orçamentárias. No caso de aquisição medicamentos é a reserva de recursos a um determinado fornecedor, com base em um processo de compra. Os valores liquidados representam que o estado reconhece a dívida em questão, ou seja, já recebeu os medicamentos e as notas fiscais estão na fila de pagamentos, os quais são quitados à medida da disponibilidade efetiva de recursos financeiros de maneira cronológica. Já os valores pagos representam a efetivação dos pagamentos em relação ao já liquidado. Como pode ser verificado na tabela 10, os valores empenhados, liquidados e pagos estão com distância relativamente grande entre si, muito em parte por conta da crise financeira que o estado enfrenta, de modo que muitas entregas também foram atrasadas pelos fornecedores. Desta forma, para a presente discussão serão utilizados os valores empenhados, haja vista que para medicamento e material de consumo os mesmos são bem próximos ao que deveria ter sido liquidado em situação econômica normal.

Em meio às categorias ilustradas, a aquisição de medicamentos está incluída nos elementos de despesa “Material de consumo” e “Material, bem ou serviço para distribuição gratuita”, que totalizam em valores empenhados R\$ 534.460.387,96, ou seja, cerca de 7,9% do orçamento projetado da saúde para o ano de 2016.

Vale a pena frisar que o valor indicado representa apenas os valores movimentados diretamente pelo fundo estadual de saúde, que seria o financiador natural de um eventual protocolo estadual. Os valores investidos na aquisição de medicamentos pelo estado de Minas Gerais como um todo ainda têm acrescidos a si os recursos federais, entretanto os mesmos não foram considerados neste estudo, uma vez que o mesmo avalia uma virtual incorporação com custeio estadual do tratamento.

Tabela 10 - Perfil dos gastos em saúde no estado de Minas Gerais (continua)

Grupo de despesa	Elemento de despesa	Valor empenhado (R\$)	Valor liquidado (R\$)	Valor pago (R\$)
Investimentos	Outros serviços de terceiros - pessoa jurídica	113.125,41	113.125,41	110.771,72
	Equipamentos e material permanente	110.626.557,21	2.605.231,01	2.322.737,33
	Auxílios	55.299.756,00	46.305.226,00	7.571.861,86
	Obras e instalações	20.450.089,84	16.661.725,76	5.512.917,04
	Total	75.749.845,84	62966951,76	13084778,9
Pessoal e encargos sociais	Vencimentos e vantagens fixas - pessoal civil	310.498.007,76	310.498.007,76	310.498.007,76
	Obrigações patronais	54.174.442,27	54.174.442,27	54.174.442,27
	Ressarcimento de despesas de pessoal requisitado	6.119.862,63	2.606.219,13	2.590.536,33
	Outras despesas de pessoal decorrentes de contratos de terceirização	905.497,75	905.497,75	905.497,75
	Despesas de exercícios anteriores	830.225,44	829.040,44	794.958,26
	Outras despesas variáveis - pessoal civil	94.529,30	94.529,30	94.529,30
	Outros benefícios previdenciários do servidor ou do militar	1,44	1,44	1,44
Total	372622566,6	369.107.738,09	369057973,1	
Outras despesas correntes	Contribuições	4.123.677.993,51	3.251.997.774,70	2.815.217.882,75
	Outros serviços de terceiros - pessoa jurídica	1.191.425.148,74	1.077.924.192,31	942.407.613,65
	Material de consumo	523.021.962,55	332.817.766,81	136.649.747,88
	Locação de mão-de-obra	143.114.733,64	122.177.545,50	105.835.917,84
	Indenizações e restituições	79.737.683,30	46.421.234,86	31.234.128,55
	Despesas de exercícios anteriores	57.487.680,74	56.071.473,81	55.358.433,89

Tabela 10 - Perfil dos gastos em saúde no estado de Minas Gerais (continuação)

Grupo de despesa	Elemento de despesa	Valor empenhado (R\$)	Valor liquidado (R\$)	Valor pago (R\$)
	Material, bem ou serviço para distribuição gratuita	11.438.425,41	6.721.442,94	2.084.318,32
	Subvenções sociais	10.359.139,54	10.191.239,54	6.001.000,00
	Auxílio-alimentação	9.794.339,45	8.894.411,13	8.894.411,13
	Diárias - civil	7.478.011,55	7.473.189,86	7.650.120,06
	Outros auxílios financeiros a pessoas físicas	6.806.000,00	6.806.000,00	6.806.000,00
	Passagens e despesas com locomoção	4.980.257,47	4.238.878,62	3.531.746,48
	Auxílio-transporte	2.869.743,61	2.869.743,61	2.869.743,61
Outras despesas correntes	Outros serviços de terceiros - pessoa física	1.919.032,56	1.850.105,87	1.578.865,90
	Obrigações patronais	1.608.401,60	1.591.399,60	1.591.399,60
	Sentenças judiciais	1.102.046,30	1.029.488,30	880.811,75
	Obrigações tributárias e contributivas	256.372,27	232.459,47	226.491,97
	Total	861.973.829,99	609.386.379,92	4.128.818.633,38
Total geral		6.736.189.067,29	5.374.101.393,20	4.513.394.894,44

Dentro deste universo financeiro, a incorporação de Bevacizumabe requereria um acréscimo de 2,6 a 17,7% no orçamento destinado à aquisição de medicamentos diretamente pelo fundo estadual de saúde.

Para efeitos de comparação com outros países, verifica-se que o percentual da estimativa por demanda aferida é semelhante ao que seria praticado no Medicare (EUA) com o reembolso de aplicações de Bevacizumabe aos americanos que o utilizam. Segundo estimativas do *National Institute of Health*, se todos os pacientes utilizassem Bevacizumabe ocorreria o consumo de 2% dos recursos alocados para o bloco B de financiamento (o qual está alocada a oftalmologia). Caso todos os pacientes utilizassem Ranibizumabe esse consumo seria de 40%, totalizando a relação de 1,7 bilhões de dólares em 10 anos para Bevacizumabe e de 57 bilhões para Ranibizumabe, contando com os pacientes realizando copagamento de 20%, que representam 420 milhões e 14 bilhões de dólares, respectivamente (HUTTON *et al.*, 2014).

A relação entre o preço da dose de Bevacizumabe na estimativa americana citada é ainda mais discrepante, no Brasil, com base nos valores obtidos na SES-MG a dose de Ranibizumabe é aproximadamente 8,2 vezes mais cara que a de Bevacizumabe, conquanto na estimativa dos EUA esse valor seria de aproximadamente 40 vezes. Um dos fatores do modelo que torna a dose de Bevacizumabe substancialmente mais cara é a inclusão de custos de fracionamento e aplicação (R\$ 50+80) em serviços separados. O fracionamento e aplicação no mesmo serviço certamente potencializariam a economicidade do processo, aumentando esta margem.

Pode-se argumentar que a estimativa por demanda aferida não deve ser considerada e tão somente a estimativa epidemiológica seria confiável, entretanto alguns fatos são dignos de se considerar. O procedimento de aplicação intravítrea está no rol da ANS⁴ e deve ser fornecido pelos planos de saúde no Estado. Considerando dado da sala online de situação da ANS⁵, o Estado de Minas Gerais tinha em julho de 2017 a quantidade de 6.903.485

⁴ Pesquisa simples efetuada no site <http://www.ans.gov.br/planos-de-saude-e-operadoras/espaco-do-consumidor/verificar-cobertura-de-plano>

⁵ Disponível no endereço <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor/sala-de-situacao>

habitantes cobertos por planos de saúde, os quais representam aproximadamente 33% da população do Estado, considerando esta como sendo de 20.869.101 habitantes. Ademais temos de considerar a utopia de se calcular o impacto de se tratar 100% de uma população com uma determinada condição clínica de maneira geral, e mais ainda quando de toma por base um estado com 853 municípios, sendo sua maioria com menos de 30.000 habitantes, os quais dispõem de menos recursos diagnósticos e de encaminhamento para maiores centros. Ou seja, no funcionamento real do sistema há o subdiagnóstico e ainda existe o não acesso ao sistema de saúde, tanto por indisponibilidade quanto por não-procura. A estimativa pela demanda aferida, nesse sentido, representa a população que realmente acessa o sistema, sendo que, devido às limitações da base de dados, ainda temos uma população superestimada, uma vez que não existe CID para o qual o procedimento foi realizado e não é possível verificar se um paciente fez mais de um procedimento, o que é comum no caso em estudo.

Entretanto, mesmo ao se considerar a estimativa por demanda aferida, e focando-se apenas no bloco de aquisição de medicamentos, verifica-se um impacto grande em valores brutos, porém considerado aceitável para a magnitude do problema discutido. Entretanto sempre há de se ter em mente que o processo de incorporação ainda tem forte componente político. O panorama da saúde no Estado ou da própria política de oftalmologia certamente influenciaria fortemente na alocação ou não dos recursos em questão. Por exemplo, em um contexto de falta de insulinas e tiras reagentes, um incremento na ordem de 8 milhões (equivalente a estimativa do primeiro ano com Bevacizumabe) parece mais racional do que a discussão acerca da incorporação de nova linha terapêutica. Desta forma, a avaliação e efetivação da incorporação, além dos valores monetários, do momento financeiro do pagador, das carências assistenciais, também depende do arranjo dos atores sociais, tais como associações de pacientes, mídia, academia, governo, indústria, poder judiciário, sendo que esse balanço entre as forças acaba definindo uma agenda de prioridades a ser ratificada pelo gestor.

No caso específico dos antiangiogênicos, podemos citar ainda alguns fatores interessantes que permeiam este cenário entre os atores sociais, tais

como a proteção patentária, a regulação de preços, os acordos comerciais entre indústrias, bem como seu poderio econômico, a organização da regulação sanitária no país e a relação e interferência do Poder Judiciário nessa relação.

Ao se pesquisar avaliar a patente do Ranibizumabe, percebemos que a molécula foi desenvolvida pela empresa americana Genentech Inc. a partir da fragmentação do Bevacizumabe, inclusive apresentando o mesmo número de patente de molécula que o Bevacizumabe, depositado no Instituto Nacional de Propriedade Intelectual (INPI) (PI98093879 de 03/04/1988) (REZENDE, [S.d.]). Ou seja, apesar de termos medicamentos distintos de empresas diferentes, trata-se de uma mesma patente e de uma mesma empresa concedendo as licenças de utilização, bem como conduzindo os estudos e as solicitações de indicações dos biológicos.

O que se verifica, por exemplo, é que a Genentech, que vende os dois agentes nos EUA, claramente desfinancia qualquer incentivo da aprovação do Bevacizumabe (mais barato) para uso oftalmológico e desencoraja sua prescrição, apesar de toda a evidência científica disponível. A proteção patentária dos itens gera uma reserva de mercado perversa, na qual há dois medicamentos de eficácia semelhante e de preços distintos, entretanto, o mais caro se mostra o mais prescrito (HUTTON *et al.*, 2014).

Dessa forma, o mercado encontra utilidade no governo como comprador e distribuidor de medicamentos, principalmente e em comunidades específicas mobilizadas, por exemplo, em associações de pacientes. Essas comunidades, consideradas segmentos de mercado terapêutico, usam a legislação e a jurisprudência para terem visibilidade junto ao estado e para fazê-lo atuar de maneira biopolítica, ou seja, de maneira dirigida a determinadas populações (BIEHL; PETRYNA, 2016).

Certamente este não seria o primeiro nem o último acordo comercial desta ordem.

Desde a criação e adesão de inúmeros países ao Acordo sobre os Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio da Organização Mundial do Comércio (OMC) — conhecido como Acordo TRIPS

ou ADPIC — o qual estabeleceu-se uma espécie de “padrão mínimo” de proteção para a propriedade intelectual, foram percebidos efeitos danosos para o campo de saúde. Nascido em um contexto no qual em momento anterior a concessão de patentes na área da saúde era considerada, inclusive em muitos países, como movimento contra o interesse público e não era ofertada, o acordo TRIPS gerou efeitos deletérios na área de saúde (HOEN, 2016). Ao se estender patenteabilidade da produção intelectual em todas as áreas para 20 anos, através do chamado instituto de patente *pipeline*, verificou-se um enrijecimento do sistema de propriedade intelectual, o qual pode ser ainda fortalecido de outras maneiras, como pela própria legislação nacional de cada país e por tratados de livre comércio bilaterais e regionais (HASENCLEVER et al., 2010).

Naturalmente, a instituição das patentes na área de saúde, em especial na área de medicamentos, foi utilizada pelas indústrias na obtenção de lucros cada vez mais exorbitantes com seus produtos, sob a justificativa da recuperação do investimento em pesquisa e desenvolvimento. Um caso de notória repercussão que exemplificou esta prática foi o caso dos Antirretrovirais (ARVs) na epidemia de HIV (*Human Immunodeficiency Virus*) ocorrida nas décadas de 1980 e 1990. Foi verificado um interesse crescente na pesquisa de tratamentos para a doença, em especial após a mesma atingir o hemisfério norte. Entretanto, com a disponibilização dos primeiros tratamentos, verificaram-se preços que não eram pagáveis pela grande maioria dos que necessitavam de tratamento e até por muitos sistemas de saúde. Com a crescente necessidade de se disponibilizar tratamento a uma determinada população, os países se viram forçados a utilizar mecanismos de quebra das patentes para a obtenção de medicamentos a preços mais acessíveis

Por exemplo, tratamentos de primeira linha recomendados pela OMS, com base em tenofovir (combinado com lamivudina e efavirenz ou emtricitabina e efavirenz), estão disponíveis por US\$ 95 a US\$143 de fornecedores genéricos. Nos países em desenvolvimento onde as patentes não foram quebradas, e que, portanto, dependem apenas dos descontos de preços da empresa de origem, os tratamentos estão disponíveis por US\$ 613 a US\$1.033.

O preço de uma droga está relacionado ao grau de concorrência entre os produtores. No caso de ARVs para o HIV, foi somente depois de produtos genéricos concorrentes chegarem ao mercado que as empresas farmacêuticas originárias concordaram com uma redução drástica em seus preços. Se a concorrência genérica aumenta, em geral, os preços caem.

O estabelecimento de programas bem sucedidos de tratamento da AIDS, como os do Brasil e da Tailândia - países que ofereciam acesso universal ao tratamento do HIV em 1996 e 2003, respectivamente - eram possíveis, em parte, porque os principais produtos farmacêuticos não eram protegidos por patentes e poderiam ser produzidos localmente a custos muito mais baixos (HOEN, 2016).

No caso em estudo existe grande chance de estarmos frente a uma utilização da patente do produto Lucentis® para uma obtenção de lucros maximizados, de maneira análoga ao ocorrido com os medicamentos para HIV. Ainda temos o complicador da regulação sanitária passiva do país, que fica refém do suposto desinteresse da empresa Roche em ingressar em concorrência em um mercado milionário, o qual pode passar em um acordo de mercado maior, tal como recentemente explicitado na Itália. Ainda se soma o agravante do estímulo da obtenção de um produto virtualmente não custeável pelo sistema de saúde brasileiro pela via judicial, onerando o estado tanto com os encargos administrativos quanto com o atendimento cada vez restrito dos pacientes a preços superiores.

Tal fato nos leva a crer que o sistema de hoje, particularmente na área da inovação farmacêutica, está fora de equilíbrio. Fornece recompensas financeiras excessivas aos detentores de patentes, principalmente grandes empresas farmacêuticas. No Brasil vemos esta situação amplificada, uma vez que o preço médio de medicamentos é 1,9 vezes o preço na Suécia e 13,1 vezes o índice mundial (NÓBREGA et al., 2007).

Os detentores de patentes podem usar o monopólio criado pela patente para solicitar o preço mais alto possível para seus produtos, o que exclui aqueles que não podem pagar pelo acesso. Por exemplo, os preços de novos medicamentos para câncer estão aumentando a uma taxa maior do que os

gastos públicos e privados em cuidados de saúde, criando desafios mesmo para sistemas de saúde e indivíduos em países de alta renda (HOEN, 2016), ou seja, o instituto de patente *pipeline* não traz benefícios privados ou públicos para a sociedade, mas os contraria frontalmente, reduzindo o bem-estar econômico de uns — a sociedade em geral — e privilegiando o de outros — os produtores inovadores (HASENCLEVER et al., 2010).

Tal fato é corroborado por entidades como a Academia de Ciências, a própria Organização das Nações Unidas e a *Federal Trade Commission* dos Estados Unidos, que já indicaram que a qualidade das patentes concedidas está se deteriorando, afetando indevidamente o domínio público e trazendo efeitos negativos à inovação, mesmo nos países desenvolvidos (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2016).

Adicionalmente, os fabricantes estão sempre procurando estratégias para a extensão de suas patentes das mais variadas formas. Lançamento de formas farmacêuticas com princípios ativos combinados, lançamento de formulações com alterações na absorção e distribuição dos fármacos, lançamento de formulações com alteração da dosagem inicialmente comercializada, solicitação de registro para nova indicação, lançamento de enantiômeros isolados e o lançamento de metabólitos (inclusive com indicações diferentes entre si) são alguns dos artifícios utilizados para prolongar a patente de determinadas moléculas (GUPTA *et al.*, 2010). Com relação à estratégia do lançamento de metabólitos, por exemplo, podemos citar o exemplo do antipsicótico paliperidona, que é o principal metabolito ativo da risperidona. Desta forma, infere-se que ambos são igualmente eficazes na esquizofrenia, o que é verificado na literatura, entretanto o custo diário da paliperidona 6 mg é de £97,28, comparado com apenas £1,88 para a risperidona genérica 4 mg. A paliperidona também é comercializada como o único medicamento aprovado para o tratamento do transtorno esquizoafetivo (esquizofrenia). Como a risperidona e a paliperidona são farmacologicamente e clinicamente semelhantes, parece improvável que a risperidona seja menos eficaz nesta indicação. No entanto, como a paliperidona é mais especificamente licenciada para essa indicação, os prescritores podem se sentir compelidos a usá-la em detrimento o produto mais barato (HITCHINGS;

BAKER; KHONG, 2012). Este caso ilustra bem a estratégia de extensão de preservação de patente executada entre Bevacizumabe e Ranibizumabe.

Em um mundo extremamente desigual, em que empresas muitas vezes têm faturamentos maiores que o PIB de um país em desenvolvimento, elaborar políticas públicas, com instrumentos regulatórios para impedir que tais empresas capturem a política é uma tarefa hercúlea. Uma consequência importante é o poder de influenciar decisões políticas resultantes de toda essa riqueza. Não são raros os casos de captura de políticas públicas por entes privados; como também são várias as formas como tal captura acontece (OLIVEIRA JUNIOR et al., 2016). A captura corporativa de políticas públicas, em uma definição tradicional “é o processo pelo qual interesses afetam a intervenção estatal, seja modificando a política macroeconômica, por políticas de impostos ou prioridades de pesquisa e desenvolvimento. Esse movimento se realça em ambientes com pouca regulação ou de regulação falha (DAL BO, 2006).

Não se deve negligenciar a função das forças de mercado na judicialização – uma mistura de estratégias de marketing farmacêutico que visam a prescrições médicas e aquecem a demanda de pacientes, bem como a supervisão regulatória limitada. Mas um fator-chave aqui é que pacientes de baixa renda não estão simplesmente aguardando que o mercado eventualmente baixe os preços e torne as novas tecnologias médicas acessíveis: eles estão usando a assistência jurídica pública e as alavancas de um Judiciário responsivo para obter acesso agora (BIEHL; PETRYNA, 2016). Seria muito inocente acreditar que a crescente demanda judicial pelos tratamentos antiangiogênicos e a “preferência” dos prescritores por um produto específico não envolvam atuação direta dos setores de marketing corporativo no sentido de deslocar o equilíbrio de mercado no campo destas terapias oftalmológicas.

Para o caso em tela percebemos que além de um acordo comercial virtualmente espúrio, ainda foi envolvido o Poder Judiciário de modo a se modular uma política pública não orientada apenas pelas necessidades de saúde da população. O fenômeno verificado ilustra uma modalidade mais sutil

de captura de políticas/recursos públicos, na medida que envolve o judiciário como modulador e expõe uma faceta perversa das relações econômicas na área da saúde, que passa pela utilização do arcabouço legal nacional e do mercado, em suas leis e tratados, visando a obtenção de lucro por parte das indústrias farmacêuticas de maneira cada vez mais distanciada da saúde pública.

Tal prática, aparentemente, é executada mundialmente. Existe um acordão judicial europeu, proveniente de processo originado na Itália, no qual a Autoridade de Garantia da Concorrência e do Mercado (AGCM) aplicou multa à Roche e à Novartis nos valores de 90,6 e 92 milhões de euros, respectivamente. Tais multas foram justificadas pelo fato de que as duas empresas celebraram acordo, relativo ao período avaliado entre 1º de junho de 2011 e 27 de fevereiro de 2014, que “visava obter uma diferenciação artificial entre os medicamentos Avastin® e Lucentis®, manipulando a percepção dos riscos da utilização do Avastin® em oftalmologia” (TRIBUNAL DE JUSTIÇA DA UNIÃO EUROPEIA, 2018).

Um alento nesta questão é o fato de que a patente do Ranibizumabe expira em 2018, o que pode gerar competição por meio da entrada de biossimilares no mercado (HUTTON *et al.*, 2014).

Com relação ao Bevacizumabe, já se verifica uma movimentação na questão patentária para o uso oftalmológico, o que é outro indicativo da possibilidade de seu uso, apesar da posição da Genentech ser de inerte e da Novartis de questionar esta utilização. Além das evidências científicas, o Bevacizumabe já tem pedidos de patente para tratamento ocular concedidos tanto internacionalmente, como por exemplo os de número WO2017014630A1, WO2011123722A e WO2009023877A2 (métodos de aplicação de agentes antiangiogênicos, inclusive Bevacizumabe, para EMD e DMRI), WO2012046009A1 (implante sólido com liberação de Bevacizumabe para tratamento de EMD), além de pedidos de patentes internacionais em análise, tal como o de número US20140114208A1 (método de aplicação de Ranibizumabe, Bevacizumabe ou Aflibercepte para tratamento de EMD) e até pedidos de patentes nacionais em análise como por exemplo o PI1103250-2

(formulação de lipossoma para carreamento e Bevacizumabe visando aplicação intravítrea).

Entretanto, mais que uma movimentação no sentido do registro do Bevacizumabe, os pedidos de patentes em questão podem indicar um planejamento de perenificação da patente destas moléculas, seja por inclusão de novo uso para o Bevacizumabe, seja por extensão indireta das patentes destas moléculas pelo patenteamento dos métodos ou dispositivos de aplicação.

A perenificação, ou “*evergreening*” ocorre quando uma patente secundária é utilizada para realizar a extensão de uma patente primária expirada ou a expirar (BEALL *et al.*, 2016). Ou seja, é a extensão indireta da patente, visando manutenção dos privilégios de mercado, através de melhorias que não representam incremento na qualidade do produto. Uma das formas mais comuns de perenificação é o atrelamento da aplicação de um determinado medicamento a um dispositivo ou método de aplicação patentado posteriormente.

Tal prática é extremamente comum na indústria farmacêutica, por exemplo, estudo de Beall e colaboradores (2016), que analisou as patentes do Orange Book do FDA, indicou que inúmeros produtos com patente vigente não eram exatamente inovações em saúde e, sim, tentativas de perenificação das patentes. Focando nas extensões de patente por meio de dispositivo ou método de aplicação, os autores encontraram, ao comparar os períodos de expiração das patentes dos fármacos em comparação com de seus dispositivos ou métodos de aplicação, que 82% das patentes de itens nos quais essa combinação era possível estavam recebendo extensão indireta, sendo que o tempo de extensão chegou até a 15,2 anos, com uma média de 9 anos de extensão indireta de patente (BEALL *et al.*, 2016) . Desta forma, infere-se que a expiração de patentes *per se* não garante a redução dos preços de medicamentos. Para o caso em questão, a Genentech já vem divulgando resultados de uma nova forma de liberação de Ranibizumabe, por meio de implante intra-vítreo, o que pode representar uma tentativa de perenificação da patente da molécula (BIOPHARMA, 2018; BUSINESSWIRE, 2018)

As dinâmicas e acordos de mercado são complexos. No Brasil, é possível observar que existem medicamentos que têm mais de um fabricante competindo no mercado e, entretanto, não foi verificada redução significativa dos preços, de maneira que a mera competição não é suficiente para se equiparar os preços em relação à média global, como por exemplo a solução oral de mebendazol, que tem 46 fabricantes no Brasil e é 51,3 vezes mais cara que a média quando considerado o preço máximo de venda ao consumidor (NÓBREGA *et al.*, 2007). Desta forma, se faz necessário o monitoramento desta virtual competição, porém aliado a políticas de mercado e de saúde alinhadas, visando a efetiva redução dos preços, mesmo que sejam necessárias intervenções governamentais. Outra questão é a possibilidade de utilização das salvaguardas de saúde pública permitidas pelo acordo TRIPS e pela lei brasileira, visando garantir a realização do direito à saúde e a diminuição da desigualdade.

Agrava-se o fato do Brasil ser um país desigual. A exploração por sobre precificação é um processo que realça cada vez mais as desigualdades em saúde. É sabido que, com poucas exceções, a ocorrência das mais diversas doenças e problemas de saúde se agrava entre os grupos sociais que estejam vivendo em situações socialmente desfavoráveis, ou seja, entre os mais pobres, entre grupos étnicos minoritários ou grupos que sofrem qualquer tipo de discriminação. Não por acaso, os países pobres apresentam condições de saúde sempre piores quando comparadas aos que são ricos (BARRETO, 2017)

No cerne desta luta, podemos dizer que o SUS, no Brasil, está sendo obstaculizado pelos interesses ditados pela exploração capitalista da saúde, em um contexto de agenda neoliberal (MARTINS; MARTINS; EICH, 2012). Posto que a aplicação das políticas neoliberais perpassa por processos de privatização e ampliação do mercado, a despeito pesem os direitos sociais garantidos na constituição, verifica-se um desvirtuamento dos mesmos no qual prevalecem os interesses do setor privado.

Limitações do Estudo:

Existem várias limitações a serem pontuadas no presente estudo. Primeiramente pode-se citar a metodologia de cálculo epidemiológico para estimativa de população de interesse considerando a média da prevalência dos dois tipos de diabetes. É sabido que a incidência de EMD e as percentagens de indivíduos com cegueira funcional variam entre o tipo I e o tipo II, entretanto, como o instrumento de calculo não permitia essa relativização, optou-se pela utilização de dados consolidados da doença como um todo.

A estimativa pela demanda aferida, ainda é a que melhor representa a população que efetivamente acessa o sistema, sendo que, devido às limitações da base de dados, ainda temos uma população superestimada, uma vez que o único dado disponível é a quantidade de procedimentos realizados, mas não há a quantidade de pacientes atendidos, de forma que houve superestimação do número de olhos a se tratar, pois um olho pode ter sido tratado mais de uma vez num espaço de tempo.

Por outro lado também existe a ocorrência de subdiagnóstico (referente tanto ao diabetes, quanto ao EMD) e de gargalos assistenciais tornando a estimativa por demanda aferida mais próxima dos pacientes que efetivamente acessariam o sistema. A mensuração destes fatores é complicada, constituindo-se outra limitação do estudo. Apenas para se ilustrar, considerando o tratamento com laser, verificou-se o mesmo era executado efetivamente apenas em 36 dos 349 serviços tecnicamente habilitados no estado, com aproximadamente 75% dos procedimentos sendo realizados em apenas quatro prestadores, sendo três de Belo Horizonte e um de Juiz de Fora.

Estudos de ATS têm 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 na escolha de dados que reproduzissem fielmente o sistema local. Além disso, 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 (FALEIROS, 2016).

Outra limitação importante é a iminência da entrada de biossimilares no mercado com o fim da patente do Ranibizumabe. Como esses biossimilares tendem a apresentarem preços mais baixos do que os produtos de referencia, a dinâmica de mercado para os próximos anos pode se alterar profundamente, gerando um impacto mais reduzido nas compras de Ranibizumabe.

A estimativa das cotas de mercado baseada no perfil de judicialização das tecnologias é um fato limitante do estudo, porém constitui-se alternativa, dada a inacessibilidade dos dados de market share dos medicamentos no país.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento com terapia antiangiogênica por meio de aplicação intravítrea de anticorpos monoclonais para EMD é eficaz e seguro, sendo alternativa ao tratamento com fotocoagulação a laser ou se encaixando como uma eventual segunda linha terapêutica. Entretanto este tratamento não está incorporado ainda no SUS, representando um possível vazio assistencial, em especial para os pacientes que não tiram mais proveito das sessões de fotocoagulação a laser e ficam expostos a um risco aumentado de desenvolverem cegueira, condição de alta morbidade. Os altos custos dos medicamentos para aplicação intravítrea configuram uma outra barreira de acesso, sendo que muitas vezes os pacientes têm recorrido cada vez mais à via judicial para obter o referido tratamento, gerando altos custos ao sistema de saúde, em especial ao SUS-MG, foco desta análise.

Posto isso, o estudo em questão se propôs a estudar o impacto orçamentário de uma eventual incorporação de tratamento antiangiogênico no SUS-MG, estudando o cenário para três medicamentos: Aflibercepte, Ranibizumabe, estes com aprovação na ANVISA para tratamento de EMD e Bevacizumabe, este sem aprovação na ANVISA para este tratamento, apesar de vários estudos de eficácia e segurança disponíveis, muito provavelmente pela inércia do fabricante em solicitar a inclusão em bula para esta indicação.

Os modelos de impacto orçamentário foram estimados a partir do método de planilhas determinísticas, baseado na Diretriz Brasileira de Impacto Orçamentário como literatura de referência. Chegou-se à conclusão de que a incorporação de Bevacizumabe, o único dos medicamentos sem registro para o tratamento de EMD, custaria cerca de 8 vezes menos ao Estado em um horizonte de 5 anos, sem contar eventuais negociações com fornecedores.

O fato do medicamento Bevacizumabe não ter pedido de inclusão em bula da indicação para EMD, mesmo com a vantagem competitiva do preço causa estranheza, principalmente em se tratando de um mercado estimado de 70 milhões de reais, somente em Minas Gerais. Com este fato, a discussão deste caso levou a verificação de um fenômeno interessante. Os acordos

comerciais entre empresas farmacêuticas “rivais”, gerando inflação artificial de preços de um produto por virtual falta de concorrência, em detrimento a outro. Os estudos da repetição deste conflito entre Bevacizumabe e Ranibizumabe (que inclusive são “moléculas-irmãs” e tem depósito da patente com mesmo número no Brasil) em outros lugares do mundo, com colocações semelhantes, nos levam a crer que temos um conluio de grande magnitude na área de oftalmologia, com gastos imensos de governos e seguros de saúde com Ranibizumabe devido a um acordo comercial.

As perspectivas de se atenuar o problema da pressão de mercado dentro do SUS, ilustradas pelo caso em tela, tem prognóstico complicado. Passam por maior conscientização do Poder Judiciário e assunção do seu protagonismo na dinâmica da movimentação de recursos públicos na saúde. Muitos juízes que trabalham em casos sobre direito à saúde, sentem que estão cumprindo sua função constitucional e respondendo à incapacidade de o Estado oferecer medicamentos necessários, e que essas ondas de ações judiciais são um marco na democratização de uma cultura de direitos no país. Questiona-se, entretanto, a real possibilidade de essa meta ser atingida por meio de reivindicações individuais (BIEHL; PETRYNA, 2016).

Passam por uma perigosa reforma do arcabouço legal e de regulação sanitária nacional, que podem ter consequências desastrosas caso os atores se movimentem para uma desconstrução do bem público e do SUS, bem como da derrubada da garantia constitucional da saúde como um dever do estado – proposta que perigosamente vem ganhando eco entre gestores desesperados com o crescente nível de judicialização.

Passam pela adoção de políticas apoiadas em evidências e da divulgação e compreensão dos atores sociais de como as mesmas se lastreiam, bem como no respeito pelas decisões técnicas em relação a políticas de saúde.

Passa pelo adequado financiamento do sistema de saúde visando sua capitalização e sua autonomia, apenas com poderio financeiro é possível realizar ações de maneira mais isenta bem como competir com os interesses mercadológicos.

Passa pela melhor regulação de preços de modo a se evitar exploração dos recursos públicos e desperdício dos mesmos na transferência de lucros excessivos.

Em suma, passam pelo empoderamento da saúde pública no país e do reflexo de sua instituição, que é o SUS, visando a instauração de um sistema de saúde forte e socialmente referendado, no qual haja confiança dos mais variados atores sociais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, ANVISA. *RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 111, DE 6 DE SETEMBRO DE 2016M.* . [S.l: s.n.].

Disponível em:

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/2971795/RDC_111_2016_.pdf/f12db9d9-fe9a-4ce0-85ea-a2d70226a4aa>. Acesso em: 30 jan. 2017. , 2016

ANDRADE, Eli lola Gurge *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*, v. 18, p. S46–S50, 2008. Disponível em:

<<http://rmmg.org/artigo/detalhes/1268>>.

BAKRI, SOPHIE J. *et al.* SIX-MONTH STABILITY OF BEVACIZUMAB (AVASTIN) BINDING TO VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AFTER WITHDRAWAL INTO A SYRINGE AND REFRIGERATION OR FREEZING. *Retina*, v. 26, n. 5, p. 519–522, maio 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16770257>>.

Acesso em: 11 jul. 2017.

BARRETO, Mauricio Lima. Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 22, n. 7, p. 2097–2108, 2017. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002702097&lng=pt&tlng=pt>.

BAYER S.A. Eylia (aflibercepte) [Bula]. p. 1–27, 2015.

BEALL, Reed F *et al.* Is Patent "Evergreening" Restricting Access to Medicine/Device Combination Products? *PLoS ONE*, v. 11, n. 2, p. 13, 2016.

Disponível em:

<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22286en/s22286en.pdf>>. Acesso em: 1 maio 2018.

BIEHL, João; PETRYNA, Adriana. Tratamentos jurídicos: os mercados terapêuticos e a judicialização do direito à saúde. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, v. 23, n. 1, p. 173–192, mar. 2016. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702016000100173&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 16 out. 2017.

BIOPHARMA. *Genentech looks to market first eye implant for AMD*. Disponível em:

<<https://www.biopharma-reporter.com/Article/2018/08/03/Genentech-looks-to-market-first-eye-implant-for-AMD>>. Acesso em: 2 set. 2018.

BRASIL. *Constituição da República Federativa do Brasil*. . Brasil: Senado. , 1988

BRASIL. *Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS*. 1. ed. Brasília: [s.n.], 2016. Disponível em:

<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_envolver.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2018.

BRASIL. Política Nacional de Medicamentos. abr. 1998. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102000000200018&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 23 jun. 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. *Análise de Impacto Orçamentário Manual para o*

Sistema de Saúde do Brasil. 1 edição ed. Brasília: [s.n.], 2012. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2016.

BRASIL, Ministério da Saúde. *PORTARIA Nº 288, DE 19 DE MAIO DE 2008*. . Brasília: [s.n.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2008/prt0288_19_05_2008.html>. Acesso em: 5 jun. 2017a. , 2008

BRASIL, Ministério da Saúde. *PORTARIA Nº 957, DE 15 DE MAIO DE 2008*. . Brasília: [s.n.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2008/prt0957_15_05_2008.html>. Acesso em: 5 jun. 2017b. , 2008

BRASIL, Presidência da República Casa Civil Subchefia para Assuntos Jurídicos. *LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011*. . Brasília: Diário Oficial da União. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. , 2011

BROWN, David M. *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*, v. 122, n. 10, p. 2044–2052, 2015.

BUSINESSWIRE. *Genentech Unveils Positive Phase II Results for the First-Ever Eye Implant to Achieve Sustained Delivery of a Biologic Medicine to Treat People With Wet Age-Related Macular Degeneration (AMD) | Business Wire*. Disponível em: <<https://www.businesswire.com/news/home/20180725005634/en/Genentech-Unveils-Positive-Phase-II-Results-First-Ever>>. Acesso em: 2 set. 2018.

CADTH. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs for the Treatment of Retinal Conditions. *CADTH therapeutic review*, v. 3, n. 2b, 2016.

CADTH Technology Overviews. v. 3, n. 1, 2013.

CNS, Conselho Nacional de Saúde. *RESOLUÇÃO Nº 338, DE 06 DE MAIO DE 2004*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html>. Acesso em: 25 maio 2018. , 2004

CONITEC. Antiangiogênicos (bevacizumabe e ranibizumabe) no tratamento do edema macular diabético. *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias*, p. 41, 2015a. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Antiangiogenicos.pdf>.

CONITEC. Ranibizumabe para Degeneração Macular Relacionada à Idade. p. 1–50, 2015b.

CONITEC, Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. *Diretrizes Metodológicas - Avaliação de desempenho de tecnologias em saúde - Desinvestimento e Reinvestimento*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/2016/diretrizf_investimento_reinvestimento.pdf>. Acesso em: 5 ago. 2016. , 2016

CORRÊA, Zélia Maria Da Silva; EAGLE JR, Ralph. Aspectos patológicos da retinopatia diabética. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, v. 68, n. 3, p. 410–414, 2005.

COSTA, Tiago António Almeida (Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto. *Terapêutica anti-vegf no edema macular diabético*. 2015. 41 f. Universidade do Porto, 2015.

DAL BO, E. Regulatory Capture: A Review. *Oxford Review of Economic Policy*, v. 22, n. 2, p. 203–225, 1 jun. 2006. Disponível em: <<https://academic.oup.com/oxrep/article-lookup/doi/10.1093/oxrep/grj013>>. Acesso em: 26 jan. 2018.

DEMIREL, Sibel *et al.* Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema. *Middle East African journal of ophthalmology*, v. 23, p. 3–12, 2016.

DRCR, The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A Randomized Trial Comparing Intravitreal Triamcinolone Acetonide and Focal/Grid Photocoagulation for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, v. 115, n. 9, p. 1447–50, 2008.

EKINCI, Metin *et al.* Treatment of macular edema in diabetic retinopathy: comparison of the efficacy of intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *Expert Review of Ophthalmology*, v. 9, n. 2, p. 139–143, 2014. Disponível em: <<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1586/17469899.2014.900439>>.

FALEIROS, Daniel Resende. *ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO: DIFERENÇAS ENTRE EVIDÊNCIAS DO MUNDO REAL E MODELO TEÓRICO*. 2016. 82 f. Universidade Federal do Estado de Minas Gerais, 2016.

FALEIROS, Daniel Resende *et al.* Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 16, n. 2, p. 257–266, 2016. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/14737167.2016.1159958>>.

FERRARA, Napoleone *et al.* DEVELOPMENT OF RANIBIZUMAB, AN ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ANTIGEN BINDING FRAGMENT, AS THERAPY FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *THE JOURNAL OF RETINAL AND VITREOUS DISEASES*, v. 26, n. 8, p. 859–870, 2006.

FERREIRA-DA-SILVA, André Luis *et al.* Diretriz para análises de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no Brasil Guidelines for budget impact analysis of health technologies in Brazil. v. 28, n. 7, p. 1223–1238, 2012.

FJP, Fundação João Pinheiro. *Boletim PAD - MG | 2013 - Indicadores básicos*. . [S.l: s.n.], 2014.

FLUME, Mathias *et al.* Approaches to manage ‘ affordability ’ of high budget impact medicines in key EU countries. *Journal of Market Access & Health Policy*, v. 6, n. 1, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/20016689.2018.1478539>>.

FORD, JA *et al.* *Current treatments in diabetic macular oedema: systematic review and meta-analysis*. [S.l: s.n.], 2013. v. 3.

GHANCHI, F; HAZEL, C A. South Asian diabetic macular oedema treated with ranibizumab (ADMOR)-real-life experience. *Eye (Basingstoke)*, v. 30, n. 1, p. 133–138, 2016. Disponível em: <<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord%7B%7Dfrom=export%7B%7Ddid=L607769716%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1038/eye.2015.209>>.

GHANCHI, Faruque *et al.* *The Royal College of Ophthalmologists Diabetic Retinopathy Guidelines*. [S.l: s.n.], 2012. Disponível em: <http://www.icoph.org/dynamic/attachments/taskforce_documents/2012-sci-

267_diabetic_retinopathy_guidelines_december_2012.pdf>.

GONZALEZ, Serafin *et al.* Avastin Doesn't Blind People, People Blind People. *American Journal of Ophthalmology*, v. 153, n. 2, p. 196–203.e1, fev. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264942>>. Acesso em: 11 jul. 2017.

GUPTA, Himanshu *et al.* Patent protection strategies. *Journal of pharmacy & bioallied sciences*, v. 2, n. 1, p. 2–7, jan. 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21814422>>. Acesso em: 1 maio 2018.

HASENCLEVER, L. *et al.* O instituto de patentes Pipeline e o acesso a medicamentos: aspectos econômicos e jurídicos deletérios à economia da saúde. *Rev. direito sanit*, v. 11, n. 2, p. 164–188, 2010. Disponível em: <<http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-643371>>.

HEIER, Jeffrey S *et al.* Comparison of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Treatment of Diabetic Macular Edema Extrapolation of Data to Clinical Practice. *JAMA ophthalmology*, v. 134, n. 1, p. 95–99, 2016.

HITCHINGS, A. W.; BAKER, E. H.; KHONG, T. K. Making medicines evergreen. *BMJ*, v. 345, n. nov29 3, p. e7941–e7941, 29 nov. 2012. Disponível em: <<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.e7941>>. Acesso em: 1 maio 2018.

HOEN, Ellen't. *Private Patents and Public*. 1. ed. Amsterdam: Health Action INternational, 2016. Disponível em: <www.accesstomedicines.org>.

HOLASH, Jocelyn *et al.* VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 99, n. 17, p. 11393–8, 2002. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=123267&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

HUTTON, David *et al.* Switching to less expensive blindness drug could save medicare part B \$18 billion over a ten-year period. *Health Affairs*, v. 33, n. 6, p. 931–939, 2014.

IBGE, Insitituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Indicador de IDH-IBGE - Minas Gerais, por município*. Disponível em: <<https://cidades.ibge.gov.br/brasil/sintese/mg?indicadores=30255>>. Acesso em: 25 maio 2018.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Censo Demográfico 2010*. . [S.l.: s.n.], 2010. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/estadosat/perfil.php?lang=&sigla=mg>>.

ISER, Betine Pinto Moehlecke *et al.* Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013 Self-reported diabetes prevalence in Brazil: results from National Health Survey 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde*, v. 24, n. 2, p. 305–314, 2015. Disponível em: <<http://www.scielo.org/pdf/ress/v24n2/2237-9622-ress-24-02-00305.pdf>>. Acesso em: 5 ago. 2016.

ISHIBASHI, Tatsuro *et al.* The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, v. 122, n. 7, 2015.

KHALILI, H *et al.* Storage stability of bevacizumab in polycarbonate and polypropylene syringes. *Eye*, v. 29, n. 6, p. 820–827, 27 jun. 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25853399>>. Acesso em: 11 jul. 2017.

KOHLI, Michele *et al.* Modeling the impact of the difference in cross-protection 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*, v. 12, n. 1, p. 872, 13 dez. 2012. Disponível em: <<http://bmcpublikehealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-872>>. Acesso em: 31 jul. 2016.

KOROBELNIK, Jean-Francois *et al.* Systematic review and mixed treatment comparison of intravitreal aflibercept with other therapies for diabetic macular edema (DME). *BMC ophthalmology*, v. 15, p. 52, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4467379&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

LANG, Gabriele E. Diabetic macular edema. *Ophthalmologica*, v. 227, n. SUPPL. 1, p. 21–29, 2012.

LIU, Xiang-Dong *et al.* Comparison of intravitreal bevacizumab with macular photocoagulation for treatment of diabetic macular edema: a systemic review and Meta-analysis. *International journal of ophthalmology*, v. 7, n. 6, p. 1048–55, 2014. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4270975&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

MACHADO, Marina Âmaral de Avila *et al.* Judicialização do acesso a medicamentos no Estado de Minas Gerais, Brasil. *Revista de Saude Publica*, v. 45, n. 3, p. 590–598, 2011.

MARQUES, Silvia Badim; DALLARI, Sueli Gandolfi. Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo. *Rev Saude Pública*, v. 41, n. 1, p. 101–107, 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v41n1/15.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2016.

MARTINS, Pedro Paulo S.; MARTINS, Lucinéia Scremin; EICH, Melissa. A reestruturação produtiva do trabalho e o processo de mercantilização da saúde no Brasil. n. June, p. 1–10, 2012.

MAUSKOPF, Josephine 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*, v. 10, n. 5, p. 336–347, set. 2007. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510604718>>. Acesso em: 14 jun. 2017.

MEADS, Catherine; HYDE, Catherine. *Blindness What is the cost of blindness? Br J Ophthalmol* 2003;87:1201–1204. Londres: [s.n.], 2003. Disponível em: <www.bjophthalmol.com>. Acesso em: 12 out. 2018.

MINAS GERAIS, SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. *DELIBERAÇÃO CIB-SUS/MG Nº 665, DE 19 DE MAIO DE 2010*. . Belo Horizonte: [s.n.]. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/Del_665_ofthalmologia.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2017. , 2010

MINAS GERAIS, SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE. *RESOLUÇÃO SES Nº 1887, DE 27 DE MAIO DE 2009*. . Belo Horizonte: [s.n.]. Disponível em: <http://www.saude.mg.gov.br/images/documentos/resolucao_1887.pdf>. Acesso em: 5 jun. 2017. , 2009

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*, v. 56, n. 4, p. 471–481, 2010. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_56/v04/pdf/09_artigo_budget_impact_analysis_chronic_myeloid_leukemia_treatment_patients_imatinib_failure.pdf>. Acesso em: 31 jul. 2016.

NATS, Núcleo de avaliação de tecnologias em saúde do HC/UFMG. *Resposta técnica 403/2014*. . Belo, Horizonte: [s.n.], 2014. Disponível em: <<http://www.cnj.jus.br/files/conteudo/destaques/arquivo/2015/04/2e359513a11bab9e1dbc8a93671729d1.pdf>>. Acesso em: 5 jul. 2017.

NEPOMUCENO, Antonio Brunno *et al.* A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*, v. 156, n. 3, 2013.

NG, Danny S *et al.* Intravitreal bevacizumab: safety of multiple doses from a single vial for consecutive patients. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, v. 18, n. 6, p. 488–95, dez. 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23223649>>. Acesso em: 11 jul. 2017.

NÓBREGA, Otávio de Tolêdo; MARQUES, André Ricardo; ARAÚJO, Ana Cleire Gomes De; *et al.* Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison. *Revista Panamericana de Salud Pública*, v. 22, n. 2, p. 118–123, ago. 2007. Disponível em: <http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892007000700006&lng=en&nrm=iso&tlng=en>. Acesso em: 12 jan. 2018.

NÓBREGA, Otávio De Tolêdo; MARQUES, André Ricardo; DE ARAÚJO, Ana Cleire Gomes; *et al.* Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, v. 22, n. 2, p. 118–123, 2007.

NOVARTIS SA. Lucentis Solução para injeção 10 mg / mL Bula de Medicamento. , 2013, p. 7.

OLIVEIRA JUNIOR, Haliton Alves De *et al.* *Produção local de medicamentos e captura corporativa: Análise do caso brasileiro*. 1. ed. São Paulo: [s.n.], 2016. Disponível em: <http://deolhonaspateentes.org/wp-content/uploads/2016/07/livro_PT_rev1.pdf>. Acesso em: 5 jul. 2017.

OSORIO-DE-CASTRO, Claudia Garcia Serpa *et al.* *Assistência Farmacêutica Gestão e prática para profissionais da saúde*. 1. ed. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2014.

PERSHING, Suzann *et al.* Cost-effectiveness of treatment of diabetic macular edema. *Annals of Internal Medicine*, v. 160, n. 1, p. 18–29, 2014.

PRESCRIRE. New products and new indications in 2016 : a system that favours imitation. *PRESCRIRE INTERNATIONAL*, v. 26, n. 182, p. 136–139, 2017. Disponível em: <<http://english.prescrire.org/en/955912A2E87C92B676874FA2C1354846/Download.aspx>>.

PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A. *Avastim, Bula de medicamento*. . [S.l: s.n.]. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5702132015&pIdAnexo=2709180>. Acesso em: 30 jan. 2017. , 2015

RÉGNIER, Stephane *et al.* Efficacy of anti-VEGF and laser photocoagulation in the

treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS one*, v. 9, n. 7, p. e102309, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25029255>>. Acesso em: 31 jul. 2016.

RÉGNIER, Stéphane A. *et al.* Cost-effectiveness of ranibizumab versus aflibercept in the treatment of visual impairment due to diabetic macular edema: A UK healthcare perspective. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, v. 7, p. 235–247, 2015.

REZENDE, Janaína. *Utilização off label do bevacizumabe (Avastin®) intraocular: viabilidade do fracionamento.* . [S.l.: s.n.]. Disponível em: <[http://www.sobrafo.org.br/docs/Avastin_Artigo SOBRAFO_01.2012 \(1\).pdf](http://www.sobrafo.org.br/docs/Avastin_Artigo SOBRAFO_01.2012 (1).pdf)>. Acesso em: 7 jun. 2017. , [S.d.]

ROSS, Eric L *et al.* Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema Treatment: Analysis From the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Comparative Effectiveness Trial. *JAMA ophthalmology*, v. 134, n. 8, p. 888–896, 2016. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27280850>>.

SABROSA, Nelson Alexandre *et al.* Tratamento cirúrgico da retinopatia diabética. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, v. 72, n. 3, p. 204–209, jun. 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72802013000300015&lng=pt&nrm=iso&tling=en>. Acesso em: 31 jul. 2016.

SARLET, Ingo Wolfgang. DIREITOS FUNDAMENTAIS A PRESTAÇÕES SOCIAIS E CRISE : ALGUMAS APROXIMAÇÕES FUNDAMENTAL RIGHTS TO SOCIAL BENEFITS AND CRISIS : SOME REMARKS Considerações Iniciais. *Espaço Jurídico Journal of Law*, v. 16, n. 2, p. 459–488, 2015. Disponível em: <<http://editora.unoesc.edu.br/index.php/espacojuridico/article/view/6876>>.

SBD, Sociedade Brasileira de Diabetes. *Diretrizes- Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.* . Brasil: [s.n.], 2017. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/2017/diretrizes/diretrizes-sbd-2017-2018.pdf>>. Acesso em: 25 maio 2018.

SCHAFFER, Sarah Karlsberg *et al.* Paying for Cures: Perspectives on Solutions to the “Affordability Issue”. *Value in Health*, v. 21, n. 3, p. 276–279, 2018. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2017.12.013>>.

SCHAUWVLIEGHE, A M E *et al.* Comparing the effectiveness and costs of Bevacizumab to Ranibizumab in patients with Diabetic Macular Edema: a randomized clinical trial (the BRDME study). *BMC Ophthalmology*, v. 15, n. 71, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, SBD. *Diretriz Brasileira de Retinopatia Diabética.* . [S.l.: s.n.]. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/diabetes-tipo-1/012-Diretrizes-SBD-Retinopatia-Diabetica-pg149.pdf>>. Acesso em: 23 abr. 2017. , 2015

STEFANINI, Francisco Rosa; AREVALO, J Fernando; MAIA, Maurício. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes*, v. 4, n. 2, 2013. Disponível em: <<http://www.wjgnet.com/1948-9358/>>.

SUKHA, AR. Definition , classification and visual aspects of diabetes mellitus , diabetic retinopathy and diabetic macular edema : A review of. *Publ ethics J metrics*, n. 66, p. 120–131, 2007.

SULLIVAN, Sean D *et al.* Budget Impact Analysis—Principles of Good Practice: Report

of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. *Value in Health*, v. 17, n. 2, p. 5–14, 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>>. Acesso em: 14 jun. 2017.

TRIBUNAL DE JUSTIÇA DA UNIÃO EUROPEIA. *Processo C-179/16*. Disponível em: <<http://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?docid=198644&mode=req&pageIn dex=1&dir=&occ=first&part=1&text=&doclang=PT&cid=289123>>. Acesso em: 29 jan. 2018.

VALOR ECONÔMICO, Página online. *Governo autoriza reajuste anual de até 4,76% nos medicamentos | Valor Econômico*. Disponível em: <<http://www.valor.com.br/brasil/4921894/governo-autoriza-reajuste-anual-de-ate-476-nos-medicamentos>>. Acesso em: 6 jul. 2017.

VARMA, Rohit *et al.* Visual Impairment and Blindness Avoided with Ranibizumab in Hispanic and Non-Hispanic Whites with Diabetic Macular Edema in the United States. *Ophthalmology*, v. 122, n. 5, p. 982–989, 1 maio 2015. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161642014011476>>. Acesso em: 19 out. 2018.

VIRGILI, Gianni *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev.*, v. 10, n. 10, p. CD007419, 2014.

VIRGILI, Gianni *et al.* Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *The Cochrane database of systematic reviews*, v. 1, n. Whiting 2003, p. CD008081, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4438571&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>.

WELLS, John a *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *The New England journal of medicine*, v. 372, n. 13, p. 1193–1203, 2015.

WHO, World Health Organization. GLOBAL REPORT ON DIABETES WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. *ISBN*, v. 978, p. 92–4, 2016. Disponível em: <<http://www.who.int/about/licensing/>>. Acesso em: 1 ago. 2016.

WILD, Sarah *et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes care*, v. 27, n. 5, p. 1047–53, maio 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15111519>>. Acesso em: 1 ago. 2016.

APÊNDICES

Apêndice 1 – Análise por demanda epidemiológica com previsão de fracionamento

Análise de Impacto Orçamentário:

Ranibizumabe para Edema Macular Diabético

Perspectiva da análise:	SUS-MG	Cenários em comparação:	
Horizonte temporal:	5 anos	Cenário de referência:	Nova fotocoagulação a laser
Tamanho da população:	31.955	Cenário alternativo 1:	Ranibizumabe
Ajuste para inflação?	Sim	Cenário alternativo 2:	Bevacizumabe
Ajuste para desconto?	Não	Cenário alternativo 3:	Aflibercepte
Considerar custos evitados?	Não	Inflação média do período	7,0%
		Valor da taxa de desconto	Não se aplica

Impacto Orçamentário Incremental:
sem custos evitados

Cenário 1 vs Cenário de referência		Diferença	Cenário 2 vs Cenário 1		Diferença %
Ano 1	R\$ 405.927.703,39	303,4%	Ano 1	-R\$ 345.337.776,77	-64%
Ano 2	R\$ 441.354.316,37	308,2%	Ano 2	-R\$ 364.563.322,33	-62%
Ano 3	R\$ 479.759.420,76	313,1%	Ano 3	-R\$ 384.782.565,97	-61%
Ano 4	R\$ 521.386.968,34	317,9%	Ano 4	-R\$ 406.040.014,72	-59%
Ano 5	R\$ 566.500.508,75	322,7%	Ano 5	-R\$ 428.381.508,75	-58%
Em 5 anos	R\$ 2.414.928.917,61	313,7%	Em 5 anos	-R\$ 1.929.105.188,54	-61%
Cenário 2 vs Cenário de referência		Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 1		Diferença %
Ano 1	R\$ 60.589.926,62	45,3%	Ano 1	R\$ 290.746.157,02	54%
Ano 2	R\$ 76.790.994,04	53,6%	Ano 2	R\$ 296.378.664,9	51%

Ano 3	R\$ 94.976.854,79	62,0%	Ano 3	6 R\$ 301.358.279,2	48%
Ano 4	R\$ 115.346.953,62	70,3%	Ano 4	2 R\$ 305.564.805,8	45%
Ano 5	R\$ 138.119.000,00	78,7%	Ano 5	9 R\$ 308.864.338,8	42%
Em 5 anos	R\$ 485.823.729,07	63,1%	Em 5 anos	1 R\$ 1.502.912.245,90	47%
Cenário 3 vs Cenário de referência		Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 2		Diferença %
Ano 1	R\$ 696.673.860,42	520,7%	Ano 1	R\$ 636.083.933,79	327%
Ano 2	R\$ 737.732.981,33	515,2%	Ano 2	R\$ 660.941.987,29	300%
Ano 3	R\$ 781.117.699,97	509,7%	Ano 3	R\$ 686.140.845,19	276%
Ano 4	R\$ 826.951.774,23	504,2%	Ano 4	R\$ 711.604.820,61	255%
Ano 5	R\$ 875.364.847,57	498,6%	Ano 5	R\$ 737.245.847,56	235%
Em 5 anos	R\$ 3.917.841.163,51	508,9%	Em 5 anos	R\$ 3.432.017.434,44	273%

Apêndice 2 – Análise por demanda aferida no DATASUS com previsão de fracionamento

Análise de Impacto Orçamentário:		Ranibizumabe para Edema Macular Diabético	
Perspectiva da análise:	SUS-MG	Cenários em comparação:	Nova fotocoagulação a laser
Horizonte temporal:	5 anos	Cenário de referência:	Ranibizumabe
Tamanho da população:	4.693	Cenário alternativo 1:	Bevacizumabe
Ajuste para inflação?	Sim	Cenário alternativo 2:	Aflibercepte
Ajuste para desconto?	Não	Inflação média do período	7,0%
Considerar custos evitados?	Não	Valor da taxa de desconto	Não se aplica

Impacto Orçamentário Incremental: sem custos evitados

Cenário 1 vs Cenário de referência		Diferença %	Cenário 2 vs Cenário 1		Diferença %
Ano 1	R\$ 57.971.387,56	296,2%	Ano 1	-R\$ 49.421.493,21	-64%
Ano 2	R\$ 63.417.149,52	302,7%	Ano 2	-R\$ 52.499.374,60	-62%
Ano 3	R\$ 69.342.812,13	309,3%	Ano 3	-R\$ 55.765.545,35	-61%
Ano 4	R\$ 75.788.987,34	315,8%	Ano 4	-R\$ 59.231.252,53	-59%
Ano 5	R\$ 82.799.629,05	322,4%	Ano 5	-R\$ 62.908.392,97	-58%
Em 5 anos	R\$ 349.319.965,60	310,2%	Em 5 anos	-R\$ 279.826.058,66	-61%

Cenário 2 vs Cenário de referência		Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 1		Diferença %
Ano 1	R\$ 8.549.894,35	43,7%	Ano 1	R\$ 38.498.051,98	50%
Ano 2	R\$ 10.917.774,91	52,1%	Ano 2	R\$ 38.856.051,67	46%
Ano 3	R\$ 13.577.266,78	60,6%	Ano 3	R\$ 39.072.868,01	43%
Ano 4	R\$ 16.557.734,81	69,0%	Ano 4	R\$ 39.126.792,47	39%
Ano 5	R\$ 19.891.236,09	77,5%	Ano 5	R\$ 38.993.755,74	36%
Em 5 anos	R\$ 69.493.906,95	61,7%	Em 5 anos	R\$ 194.547.519,87	42%

Cenário 3 vs Cenário de referência		Diferença %	Cenário 3 vs Cenário 2		Diferença %
Ano 1	R\$ 96.469.439,54	492,9%	Ano 1	R\$ 87.919.545,19	313%
Ano 2	R\$	488,2%	Ano 2	R\$	287%

	102.273.201,19			91.355.426,27	
Ano 3	R\$ 108.415.680,14	483,6%	Ano 3	R\$ 94.838.413,36	263%
Ano 4	R\$ 114.915.779,81	478,9%	Ano 4	R\$ 98.358.045,00	243%
Ano 5	R\$ 121.793.384,79	474,2%	Ano 5	R\$ 101.902.148,7 0	224%
Em 5 anos	R\$ 543.867.485,47	482,9%	Em 5 anos	R\$ 474.373.578,5 2	260%

Anexos

Anexo I – Medidas de apresentação das escalas de Acuidade visual mais apresentadas (complementar – Retirado de CONITEC, 2015)

Em indivíduo com visão normal possui valor de 20/20. Conforme o paciente perde a acuidade visual, aumenta o número do denominador da fração [7]. Outra maneira de expressar a acuidade visual é por meio de um número decimal que é o resultado da divisão da fração medida nas escalas anteriores. Ou seja, 6/12 seria igual a 0,5 na escala decimal. Uma terceira escala de medida frequentemente utilizada é o LogMAR, que significa logaritmo do ângulo mínimo de resolução. Nesse método, quanto menor as letras no quadro, e quanto mais longe o paciente estiver deste, menor será o ângulo apresentado pelas letras e conseqüentemente menor será o valor de LogMAR associado a medida. Portanto, o LogMAR é o logaritmo do inverso do ângulo visual, ou seja, o logaritmo da medida de acuidade visual (Quadro 1) [8].

Snellen (pés)	Snellen (metros)	Decimal	LogMAR
20/200	6/60	0,10	1,00
20/160	6/48	0,125	0,90
20/125	6/38	0,16	0,80
20/100	6/30	0,20	0,70
20/80	6/24	0,25	0,60
20/63	6/19	0,32	0,50
20/50	6/15	0,40	0,40
20/40	6/12	0,50	0,30
20/32	6/9,5	0,63	0,20
20/25	6/7,5	0,80	0,10
20/20	6/6	1,00	0,00
20/16	6/4,8	1,25	-0,10
20/12,5	6/3,8	1,60	-0,20
20/10	6/3	2,00	-0,30

LogMAR: logaritmo do menor ângulo de resolução.

Anexo II – Adscrição e população dos municípios por microrregião (em negrito) e macrorregião (em vermelho) de saúde

Municípios	Extensão territorial (KM²)	População Estimada (IBGE/TCU 2016)
CENTRO (BELO HORIZONTE/SETE LAGOAS)	58.120	6574968
BELO HORIZONTE/ NOVA LIMA/ CAETÉ	4428,4	3395495
Belo Horizonte	331,0	2513451
Belo Vale	365,4	7829
Caeté	541,1	44066
Jaboticatubas	1113,8	19305
Moeda	154,2	4940
Nova Lima	428,4	91069
Nova União	171,5	5792
Raposos	71,9	16312
Ribeirão das Neves	154,2	325846
Rio Acima	230,1	10026
Sabará	303,6	135196
Santa Luzia	233,8	217610
Taquaraçu de Minas	329,4	4053
BETIM	3667,5	699742
Betim	345,9	422354
Bonfim	301,2	7018
Brumadinho	640,2	38373
Crucilândia	166,5	5036
Esmeraldas	909,6	68133
Florestal	194,4	7278
Igarapé	109,9	40468
Juatuba	96,8	25490
Mário Campos	35,2	14811
Mateus Leme	302,6	30423
Piedade dos Gerais	260,6	4954
Rio Manso	232,1	5730
São Joaquim de Bicas	72,5	29674
CONTAGEM	329,5	859999
Contagem	194,6	653800
Ibirité	73,0	175721
Sarzedo	61,9	30478
CURVELO	15633,3	185454
Augusto de Lima	1250,7	5032
Buenópolis	1611,0	10592
Corinto	2524,5	24407
Curvelo	3295,9	79401
Felixlândia	1553,4	15178
Inimutaba	529,1	7445
Monjolos	652,1	2339
Morro da Garça	414,0	2612
Presidente Juscelino	696,6	3851
Santo Hipólito	430,8	3231
Três Marias	2675,2	31366
GUANHÃES	7028,8	117405
Carmésia	258,5	2615
Conceição do Mato Dentro	1671,5	18160

Dom Joaquim	406,7	4609
Dores de Guanhões	381,8	5322
Guanhões	1076,0	33815
Materlândia	282,3	4631
Rio Vermelho	987,2	13523
Sabinópolis	919,4	15961
Senhora do Porto	382,3	3600
Serra Azul de Minas	222,7	4368
Virginópolis	440,4	10801
ITABIRA	5868,1	234709
Barão de Cocais	340,7	31628
Bom Jesus do Amparo	195,5	5972
Catas Altas	240,2	5274
Ferros	1090,2	10519
Itabira	1256,5	118481
Itambé do Mato Dentro	381,1	2224
Morro do Pilar	476,5	3358
Passabém	94,5	1742
Santa Bárbara	684,2	30436
Santa Maria de Itabira	509,7	10986
Santo Antônio do Rio Abaixo	107,2	1815
São Gonçalo do Rio Abaixo	364,6	10683
São Sebastião do Rio Preto	127,2	1591
JOÃO MONLEVADE	1688,4	139900
Bela Vista de Minas	108,6	10399
João Monlevade	99,3	79100
Nova Era	363,2	17996
Rio Piracicaba	370,4	14613
São Domingos do Prata	746,9	17792
OURO PRETO	2981,4	184004
Itabirito	543,0	50305
Mariana	1193,3	59343
Ouro Preto	1245,1	74356
SETE LAGOAS	14880,9	443100
Abaeté	1816,9	23574
Araçai	185,8	2361
Baldim	554,0	8061
Biquinhas	457,2	2630
Cachoeira da Prata	61,2	3716
Caetanópolis	156,2	11287
Capim Branco	94,1	9609
Cedro do Abaeté	279,9	1213
Cordisburgo	823,2	9014
Fortuna de Minas	198,1	2913
Funilândia	201,7	4237
Inhaúma	244,3	6200
Jequitibá	446,0	5316
Maravilhas	260,4	7812
Morada Nova de Minas	2084,6	8813
Paineiras	637,8	4663
Papagaios	552,8	15398
Paraopeba	625,1	24273
Pequi	204,1	4369
Pompéu	2557,7	31401
Prudente de Moraes	125,8	10485
Quartel Geral	555,5	3537
Santana de Pirapama	1221,0	7997
Sete Lagoas	537,5	234221

VESPASIANO	1613,4	315160
Confins	42,0	6545
Lagoa Santa	232,0	60787
Matozinhos	252,9	37040
Pedro Leopoldo	291,0	63406
Santana do Riacho	676,8	4280
São José da Lapa	48,6	22592
Vespasiano	70,1	120510
CENTRO SUL (BARBACENA)	15810,8	788353
BARBACENA	4376,6	238606
Alfredo Vasconcelos	126,9	6709
Alto Rio Doce	519,0	11792
Antônio Carlos	525,0	11584
Barbacena	788,0	135829
Capela Nova	111,0	4815
Carandaí	486,4	25214
Cipotânea	153,4	6850
Desterro do Melo	142,5	3026
Ibertioga	353,5	5153
Paiva	58,3	1580
Ressaquinha	188,7	4848
Santa Bárbara do Tugúrio	159,9	4603
Santa Rita de Ibitipoca	324,1	3580
Santana do Garambéu	202,8	2419
Senhora dos Remédios	237,1	10604
CONSELHEIRO LAFAIETE / CONGONHAS	4526,3	309087
Caranaíba	160,0	3309
Casa Grande	158,0	2309
Catas Altas da Noruega	143,4	3652
Congonhas	305,6	53348
Conselheiro Lafaiete	369,5	126420
Cristiano Ottoni	132,9	5215
Desterro de Entre Rios	370,1	7317
Entre Rios de Minas	462,8	15210
Itaverava	282,6	5723
Jeceaba	235,6	5250
Lamim	118,2	3504
Ouro Branco	260,8	38601
Piranga	657,5	17892
Queluzito	153,0	1953
Rio Espera	239,7	5876
Santana dos Montes	196,4	3892
São Brás do Suaçuí	110,4	3730
Senhora de Oliveira	169,8	5886
SÃO JOÃO DEL REI	6907,9	240660
Barroso	81,7	20790
Bom Sucesso	706,2	17883
Conceição da Barra de Minas	273,0	4052
Coronel Xavier Chaves	141,1	3461
Dores de Campos	127,3	10026
Ibituruna	158,6	3009
Lagoa Dourada	479,6	12999
Madre de Deus de Minas	493,6	5139
Nazareno	323,5	8532
Piedade do Rio Grande	322,7	4703
Prados	261,4	8972
Resende Costa	631,6	11525
Ritápolis	391,8	4862

Santa Cruz de Minas	2,9	8489
São João del Rei	1463,6	89832
São Tiago	574,0	11046
São Vicente de Minas	392,1	7614
Tiradentes	83,2	7726
JEQUITINHONHA (DIAMANTINA)	20566,8	298645
DIAMANTINA	14266,0	173228
Alvorada de Minas	374,9	3669
Carbonita	1454,9	9526
Coluna	347,6	9162
Congonhas do Norte	483,0	5128
Couto de Magalhães de Minas	484,0	4428
Datas	309,0	5457
Diamantina	3869,8	48095
Felício dos Santos	358,9	5046
Gouveia	874,9	12056
Itamarandiba	2736,1	34462
Presidente Kubitschek	189,5	3059
Santo Antônio do Itambé	303,9	4066
São Gonçalo do Rio Preto	313,2	3197
Senador Modestino Gonçalves	948,6	4446
Serro	1217,7	21431
MINAS NOVAS / TURMALINA / CAPELINHA	6300,8	125417
Aricanduva	243,5	5156
Capelinha	965,9	37606
Chapada do Norte	828,0	15666
José Gonçalves de Minas	382,9	4637
Leme do Prado	281,3	4991
Minas Novas	1810,8	31963
Turmalina	1153,1	19612
Veredinha	635,3	5786
LESTE (GOVERNADOR VALADARES/ IPATINGA)	32446,7	1536591
CARATINGA	3826,4	203438
Bom Jesus do Galho	591,0	15500
Caratinga	1250,9	91342
Entre Folhas	85,9	5397
Imbé de Minas	199,5	6862
Inhapim	847,8	24813
Piedade de Caratinga	110,1	8130
Santa Bárbara do Leste	110,8	8144
Santa Rita de Minas	67,6	7097
São Domingos das Dores	61,2	5680
São Sebastião do Anta	80,2	6355
Ubaporanga	190,9	12591
Vargem Alegre	116,6	6633
Vermelho Novo	113,9	4894
CORONEL FABRICIANO/TIMÓTEO	2560,5	231252
Antônio Dias	877,8	9660
Coronel Fabriciano	221,0	109857
Córrego Novo	198,0	3000
Dionísio	343,4	8373
Jaguaraçu	162,0	3147
Marliéria	546,3	4128
Pingo-d'Água	66,8	4832
Timóteo	145,2	88255
GOVERNADOR VALADARES	9451,3	432212
Alpercata	167,3	7497
Capitão Andrade	275,6	5362

Coroaci	576,7	10365
Divinolândia de Minas	132,8	7517
Engenheiro Caldas	188,0	11032
Fernandes Tourinho	152,5	3337
Frei Inocência	468,2	9543
Galiléia	721,3	7047
Gonzaga	210,7	6206
Governador Valadares	2348,1	279665
Itanhomi	488,2	12368
Jampruca	521,0	5389
Marilac	164,1	4264
Mathias Lobato	170,9	3357
NacipRaydan	228,6	3270
Santa Efigênia de Minas	132,2	4604
São Geraldo da Piedade	153,5	4251
São Geraldo do Baixio	280,0	3878
São José da Safira	214,5	4289
Sardoá	141,5	6142
Sobralia	207,0	5816
Tarumirim	730,3	14670
Tumiritinga	496,8	6705
Virgolândia	281,5	5638
IPATINGA	3634,5	403913
Açucena	811,5	10066
Belo Oriente	336,0	25895
Braúnas	377,2	5024
Bugre	162,4	4140
Dom Cavati	69,1	5260
Iapu	337,4	10917
Ipaba	114,3	18225
Ipatinga	165,5	259324
Joanésia	233,3	5067
Mesquita	275,0	5951
Naque	129,3	6878
Periquito	227,8	7081
Santana do Paraíso	275,5	32232
São João do Oriente	120,2	7853
MANTENA	2194,5	70941
Central de Minas	203,7	7092
Divino das Laranjeiras	342,6	5084
Itabirinha	208,1	11434
Mantena	682,8	28097
Mendes Pimentel	303,4	6557
Nova Belém	148,8	3511
São Félix de Minas	165,7	3460
São João do Manteninha	139,4	5706
RESPLENDOR	5477,4	90934
Aimorés	1350,0	25703
Alvarenga	367,3	4245
Conselheiro Pena	1408,0	23192
Cuparaque	227,0	4972
Goiabeira	111,6	3304
Itueta	454,9	6104
Resplendor	1072,1	17695
Santa Rita do Itueto	486,5	5719
SANTA MARIA DO SUAÇUI / SÃO JOÃO EVANGELISTA	5302,1	103901
Água Boa	1317,8	14524

Cantagalo	141,8	4491
Frei Lagonegro	168,8	3498
José Raydan	181,4	4845
Paulistas	220,1	4990
Peçanha	995,7	17854
Santa Maria do Suaçuí	623,7	14883
São João Evangelista	478,8	16070
São José do Jacuri	345,9	6660
São Pedro do Suaçuí	308,8	5522
São Sebastião do Maranhão	519,3	10564
LESTE DO SUL (PONTE NOVA)	15168,5	699751
MANHUAÇU	7413,7	344482
Abre Campo	471,1	13726
Alto Caparaó	104,6	5748
Alto Jequitibá	152,7	8525
Caputira	188,1	9412
Chalé	212,5	5820
Conceição de Ipanema	254,5	4636
Durandé	217,8	7852
Ipanema	458,6	19603
Lajinha	429,3	20282
Luisburgo	146,1	6408
Manhuaçu	627,3	87735
Manhumirim	183,6	22683
Martins Soares	112,9	8073
Matipó	277,1	18816
Mutum	1255,8	27512
Pocrane	691,5	8889
Reduto	151,3	7071
Santa Margarida	256,2	16080
Santana do Manhuaçu	347,0	8849
São João do Manhuaçu	142,5	11262
São José do Mantimento	54,5	2771
Simonésia	487,9	19530
Taparuba	190,8	3199
PONTE NOVA	5856,2	217058
Acaiaca	100,9	4061
Alvinópolis	599,3	15609
Amparo do Serra	145,8	4947
Barra Longa	386,1	5710
Diogo de Vasconcelos	165,0	3918
Dom Silvério	195,0	5349
Guaraciaba	348,5	10537
Jequeri	547,8	12901
Oratórios	89,2	4698
Piedade de Ponte Nova	84,0	4208
Ponte Nova	470,3	60188
Raul Soares	771,5	24381
Rio Casca	384,2	14187
Rio Doce	112,3	2611
Santa Cruz do Escalvado	258,3	4981
Santo Antônio do Grama	129,8	4087
São José do Goiabal	185,2	5653
São Pedro dos Ferros	400,7	8231
Sem-Peixe	176,4	2794
Sericita	166,7	7420
Urucânia	139,2	10587
VIÇOSA	1898,6	138211

Araponga	304,4	8523
Cajuri	83,4	4114
Canaã	175,1	4706
Paula Cândido	268,7	9676
Pedra do Anta	163,8	3304
Porto Firme	285,0	11178
São Miguel do Anta	152,3	7032
Teixeiras	166,5	11815
Viçosa	299,4	77863
NORDESTE (TEÓFILO OTONI)	56641,3	935587
ÁGUAS FORMOSAS	4141,9	60413
Águas Formosas	817,7	19363
Bertópolis	425,6	4671
Crisólita	969,8	6579
Fronteira dos Vales	317,8	4743
Machacalis	329,8	7228
Pavão	599,4	8724
Santa Helena de Minas	276,9	6387
Umburatiba	404,9	2718
ALMENARA	15068,4	183721
Almenara	2300,8	41552
Bandeira	484,7	5001
Divisópolis	566,1	10382
Felisburgo	594,0	7386
Jacinto	1390,5	12549
Jequitinhonha	3517,5	25465
Joáima	1667,7	15599
Jordânia	549,2	10865
Mata Verde	230,2	8483
Palmópolis	436,5	6280
Rio do Prado	479,4	5309
Rubim	968,7	10354
Salto da Divisa	943,6	7117
Santa Maria do Salto	442,1	5387
Santo Antônio do Jacinto	497,4	11992
ARAÇUAÍ	5257,0	91333
Araçuaí	2235,7	37317
Berilo	586,8	12394
Coronel Murta	813,9	9405
Francisco Badaró	463,8	10553
Jenipapo de Minas	284,9	7627
Virgem da Lapa	871,9	14037
ITAOBIM	6016,2	82808
Comercinho	656,6	7714
Itaobim	679,9	21562
Itinga	1640,7	15104
Medina	1440,0	21433
Monte Formoso	383,8	4917
Ponto dos Volantes	1215,2	12078
NANUQUE	4929,5	70454
Carlos Chagas	3198,9	19857
Nanuque	1515,4	41808
Serra dos Aimorés	215,2	8789
PADRE PARAÍSO	2686,0	63052
Carai	1240,2	23679
Catuji	421,0	6646
Itaipé	480,9	12651
Padre Paraíso	543,9	20076

PEDRA AZUL	3668,6	54228
Águas Vermelhas	1257,6	13513
Cachoeira de Pajeú	673,8	9445
Divisa Alegre	118,5	6553
Pedra Azul	1618,7	24717
TEÓFILO OTONI / MALACACHETA / ITAMBACURI	14873,7	329578
Angelândia	184,9	8502
Ataléia	1838,4	13897
Campanário	441,4	3745
Franciscópolis	715,9	5708
Frei Gaspar	628,3	6026
Itambacuri	1418,6	23612
Ladainha	865,2	18066
Malacacheta	719,3	19173
Nova Módica	377,0	3774
Novo Cruzeiro	1700,6	31844
Novo Oriente de Minas	754,1	10839
Ouro Verde de Minas	175,0	6118
Pescador	317,6	4302
Poté	632,7	16573
São José do Divino	326,2	3945
Setubinha	535,7	11952
Teófilo Otoni	3242,8	141502
NOROESTE (PATOS DE MINAS)	79594,3	699974
JOÃO PINHEIRO	14452,2	73762
Brasilândia de Minas	2515,3	15921
João Pinheiro	10717,0	48472
Lagoa Grande	1219,9	9369
PATOS DE MINAS	24536,3	354832
Arapuá	172,5	2879
Carmo do Paranaíba	1307,1	30823
Cruzeiro da Fortaleza	185,5	4158
Guarda-Mor	2065,6	6737
Guimarânia	370,8	7895
Lagamar	1472,7	7797
Lagoa Formosa	844,5	18107
Matutina	259,7	3849
Patos de Minas	3189,0	149856
Presidente Olegário	3531,2	19536
Rio Paranaíba	1353,4	12431
Santa Rosa da Serra	296,3	3377
São Gonçalo do Abaeté	2687,4	6840
São Gotardo	853,7	34728
Serra do Salitre	1297,8	11410
Tiros	2093,2	6832
Varjão de Minas	652,8	6857
Vazante	1903,1	20720
UNAI	40605,8	271380
Arinos	5322,8	18232
Bonfinópolis de Minas	1778,2	5797
Buritituba	5219,5	24524
Cabeceira Grande	1026,0	6901
Chapada Gaúcha	3214,7	12739
Dom Bosco	821,8	3830
Formoso	3691,5	9184
Natalândia	471,4	3381
Paracatu	8232,2	91724
Riachinho	1774,9	8283

Unai	8463,6	83448
Uruana de Minas	589,2	3337
NORTE (MONTES CLAROS)	122880,0	1678958
BRASÍLIA DE MINAS/SÃO FRANCISCO	17620,8	248244
Brasília de Minas	1398,6	32650
Campo Azul	506,5	3853
Ibiracatu	359,2	6185
Icaraí de Minas	616,6	11736
Japonvar	376,4	8664
Lontra	257,2	8992
Luislândia	424,7	6733
Mirabela	720,8	13685
Patis	444,6	5946
Pintópolis	1238,4	7563
São Francisco	3299,8	56619
São João da Ponte	1849,2	25880
São Romão	2431,7	11727
Ubaí	820,9	12466
Urucuia	2072,3	15833
Varzelândia	803,9	19712
CORAÇÃO DE JESUS	5514,3	48497
Coração de Jesus	2236,2	27014
Jequitai	1268,3	7932
Lagoa dos Patos	599,4	4260
São João da Lagoa	989,9	4922
São João do Pacuí	420,5	4369
FRANCISCO SÁ	10557,4	74789
Botumirim	1571,8	6557
Capitão Enéas	970,3	15157
Cristália	840,7	6026
Francisco Sá	2749,4	26325
Grão Mogol	3889,6	15870
Josenópolis	535,6	4854
JANAÚBA/MONTE AZUL	18545,6	279750
Catuti	286,0	5163
Espinosa	1876,4	32183
Gameleiras	1733,4	5250
Jaíba	2740,3	37516
Janaúba	2188,8	71279
Mamonas	290,3	6608
Matias Cardoso	1938,4	10905
Mato Verde	474,4	12871
Monte Azul	991,6	21884
Nova Porteirinha	121,0	7642
Pai Pedro	785,1	6173
Porteirinha	1806,3	38730
Riacho dos Machados	1308,6	9665
Serranópolis de Minas	553,1	4741
Verdelândia	1451,9	9140
JANUÁRIA	14981,9	116539
Bonito de Minas	3900,6	10797
Cônego Marinho	1617,9	7611
Itacarambi	1252,1	18414
Januária	6691,2	68420
Pedras de Maria da Cruz	1520,1	11297
MANGA	5807,5	58663
Juvenília	1076,9	5861
Manga	1968,1	19494

Miravânia	603,0	4859
Montalvânia	1484,4	15689
São João das Missões	675,1	12760
MONTES CLAROS / BOCAIÚVA	15341,3	496905
Bocaiúva	3232,7	49891
Claro dos Poções	706,0	7840
Engenheiro Navarro	632,0	7369
Francisco Dumont	1553,3	5188
Glaucilândia	145,6	3145
Guaraciama	392,1	4982
Itacambira	1788,1	5343
Joaquim Felício	791,1	4639
Juramento	432,0	4342
Montes Claros	3582,0	398288
Olhos-d'Água	2086,4	5878
PIRAPORA	17600,0	146816
Buritizinho	7225,6	28251
Ibiaí	870,5	8357
Lassance	3213,6	6663
Pirapora	575,5	56474
Ponto Chique	602,4	4236
Santa Fé de Minas	2916,7	3997
Várzea da Palma	2195,7	38838
SALINAS / TAIÓBEIRAS	16911,2	208755
Berizal	493,3	4691
Curral de Dentro	570,5	7559
Fruta de Leite	758,4	5758
Indaiabira	1008,2	7525
Montezuma	1133,7	8106
Ninheira	1114,2	10339
Novorizonte	264,1	5282
Padre Carvalho	450,0	6295
Rio Pardo de Minas	3118,7	30878
Rubelita	1109,2	6937
Salinas	1897,2	41494
Santa Cruz de Salinas	587,3	4359
Santo Antônio do Retiro	796,9	7315
São João do Paraíso	1921,2	23630
Taiobeiras	1194,2	33576
Vargem Grande do Rio Pardo	494,1	5011
OESTE (DIVINÓPOLIS)	28551,6	1276557
BOM DESPACHO	5725,4	107220
Bom Despacho	1209,1	49650
Dores do Indaiá	1110,6	13952
Estrela do Indaiá	635,4	3593
Luz	1171,7	18347
Martinho Campos	1060,3	13376
Moema	202,7	7487
Serra da Saudade	335,6	815
DIVINÓPOLIS / SANTO ANTÔNIO DO MONTE	6601,6	469432
Araújos	245,6	8885
Arcos	510,0	39537
Carmo do Cajuru	455,0	21941
Cláudio	630,3	28063
Divinópolis	708,9	232945
Itapeçerica	1042,1	22134
Japaraíba	172,1	4275
Lagoa da Prata	439,7	50714

Pedra do Indaiá	349,1	4028
Perdigão	249,8	10637
Santo Antônio do Monte	1129,4	27938
São Gonçalo do Pará	265,6	11823
São Sebastião do Oeste	404,0	6512
FORMIGA	6520,5	132697
Bambuí	1455,4	23936
Córrego Danta	644,9	3374
Córrego Fundo	105,4	6252
Formiga	1502,4	68236
Iguatama	627,8	8182
Medeiros	939,1	3737
Pains	418,0	8371
Pimenta	415,1	8688
Tapiraí	412,4	1921
ITAÚNA	1482,1	122794
Itaguara	410,7	13253
Itatiaiuçu	295,1	10882
Itaúna	495,9	92091
Piracema	280,4	6568
PARÁ DE MINAS	2678,5	238959
Conceição do Pará	249,4	5488
Igaratinga	219,3	10420
Leandro Ferreira	355,2	3299
Nova Serrana	283,1	92332
Onça de Pitangui	247,1	3186
Pará de Minas	551,0	91969
Pitangui	568,3	27495
São José da Varginha	205,1	4770
SANTO ANTÔNIO DO AMPARO / CAMPO BELO	5543,5	205455
Aguanil	235,0	4406
Camacho	222,2	3086
Campo Belo	526,8	54272
Cana Verde	212,4	5736
Candeias	720,7	15128
Carmo da Mata	356,7	11518
Carmópolis de Minas	400,6	18812
Cristais	627,7	12444
Oliveira	896,5	41739
Passa Tempo	429,4	8336
Santana do Jacaré	107,4	4845
Santo Antônio do Amparo	491,7	18462
São Francisco de Paula	316,4	6671
SUDESTE (JUIZ DE FORA)	24664,8	1669802
ALÉM PARAÍBA	1246,1	58068
Além Paraíba	511,2	35795
Estrela Dalva	131,9	2459
Pirapetinga	192,2	10848
Santo Antônio do Aventureiro	201,9	3664
Volta Grande	208,9	5302
CARANGOLA	2414,8	129772
Caiana	106,5	5398
Caparaó	130,1	5472
Carangola	352,5	33513
Divino	338,7	20074
Espera Feliz	325,0	24641
Faria Lemos	165,7	3383
Fervedouro	357,3	10989

Orizânia	121,6	7891
Pedra Bonita	163,5	7085
Pedra Dourada	70,4	2427
Tombos	283,5	8899
JUIZ DE FORA / LIMA DUARTE / BOM JARDIM MINAS	8757,5	685504
Andrelândia	1004,5	12507
Arantina	89,4	2877
Belmiro Braga	392,3	3502
Bias Fortes	284,3	3648
Bocaina de Minas	501,4	5180
Bom Jardim de Minas	395,3	6648
Chácara	152,9	3072
Chiador	252,3	2798
Coronel Pacheco	130,3	3117
Ewbank da Câmara	103,8	3940
Goianá	153,2	3928
Juiz de Fora	1436,9	559636
Liberdade	402,2	5320
Lima Duarte	848,1	16871
Matias Barbosa	156,7	14369
Olaria	178,5	1893
Passa-Vinte	245,6	2108
Pedro Teixeira	113,1	1842
Piau	191,4	2859
Rio Novo	207,6	9067
Rio Preto	347,1	5531
Santa Bárbara do Monte Verde	416,1	3067
Santa Rita de Jacutinga	437,6	5054
Santana do Deserto	182,2	4024
Simão Pereira	134,7	2646
LEOPOLDINA / CATAGUASES	2834,7	183702
Argirita	159,3	2874
Astolfo Dutra	159,1	14030
Cataguases	482,3	74609
Dona Eusébia	54,5	6483
Itamarati de Minas	118,3	4340
Laranjal	204,2	6826
Leopoldina	942,3	53252
Palma	318,0	6750
Recreio	234,2	10682
Santana de Cataguases	162,5	3856
MURIAÉ	2630,7	174201
Antônio Prado de Minas	85,0	1670
Barão de Monte Alto	199,1	5676
Eugenópolis	310,5	11229
Miradouro	301,5	10799
Miraí	320,6	14852
Muriaé	843,3	107916
Patrocínio do Muriaé	108,5	5649
Rosário da Limeira	112,3	4553
São Francisco do Glória	164,0	5114
São Sebastião da Vargem Alegre	73,7	2990
Vieiras	112,2	3753
SANTOS DUMONT	854,2	51854
Aracitaba	105,9	2112
Oliveira Fortes	110,9	2182
Santos Dumont	637,4	47560
SÃO JOÃO NEPOMUCENO / BICAS	1567,9	73186

Bicas	139,5	14481
Descoberto	213,2	5029
Guarará	88,6	3951
Mar de Espanha	372,1	12660
Maripá de Minas	77,7	2965
Pequeri	90,9	3335
Rochedo de Minas	79,6	2278
São João Nepomuceno	407,9	26439
Senador Cortes	98,4	2048
UBÁ	4358,9	313515
Brás Pires	223,4	4577
Coimbra	106,8	7520
Divinésia	118,4	3446
Dores do Turvo	231,3	4455
Ervália	357,1	18944
Guarani	264,8	9031
Guidoval	159,0	7313
Guiricema	294,4	8743
Mercês	352,8	10842
Piraúba	144,0	11090
Presidente Bernardes	236,9	5578
Rio Pomba	251,8	18001
Rodeiro	72,0	7758
São Geraldo	187,4	11736
Senador Firmino	166,2	7747
Silveirânia	157,5	2287
Tabuleiro	211,4	3991
Tocantins	174,0	16703
Ubá	407,7	112186
Visconde do Rio Branco	242,0	41567
SUL (ALFENAS/ POUSO ALEGRE/ POÇOS DE CALDAS/ PASSOS/ VARGINHA)	53766,3	2787614
ALFENAS / MACHADO	6988,3	323410
Alfenas	848,3	79222
Alterosa	366,1	14494
Areado	280,8	14851
Bandeira do Sul	46,9	5708
Botelhos	333,7	15323
Campestre	577,2	21417
Campo do Meio	273,8	11867
Campos Gerais	769,2	28970
Carmo do Rio Claro	1064,8	21400
Carvalhópolis	80,7	3563
Conceição da Aparecida	349,5	10339
Divisa Nova	216,7	6050
Fama	86,1	2424
Machado	583,8	41651
Paraguaçu	425,0	21486
Poço Fundo	474,2	16841
Serrania	211,5	7804
GUAXUPÉ	2808,4	162449
Arceburgo	162,5	10478
Cabo Verde	367,5	14314
Guaranésia	294,0	19360
Guaxupé	285,9	52108
Juruáia	219,5	10235
Monte Belo	421,3	13449
Muzambinho	409,0	21021

Nova Resende	390,2	16540
São Pedro da União	258,5	4944
ITAJUBÁ	3108,2	206238
Brasópolis	361,2	14911
Conceição das Pedras	101,6	2854
Consolação	85,9	1807
Delfim Moreira	408,2	8203
Gonçalves	187,6	4401
Itajubá	290,5	96523
Maria da Fé	203,8	14502
Marmelópolis	107,9	2918
Paraisópolis	331,5	20850
Pedralva	217,3	11596
Piranguçu	206,4	5495
Piranguinho	130,3	8553
São José do Alegre	89,2	4213
Sapucaí-Mirim	284,8	6796
Wenceslau Braz	102,0	2616
LAVRAS	3707,7	182589
Carrancas	727,8	4103
Ijaci	105,4	6406
Ingaí	305,0	2775
Itumirim	234,6	6225
Itutinga	372,5	3938
Lavras	564,5	101208
Luminárias	498,7	5571
Nepomuceno	582,0	26977
Perdões	277,0	21344
Ribeirão Vermelho	40,2	4042
PASSOS / PIUMHI	11393,0	291636
Alpinópolis	459,0	19741
Bom Jesus da Penha	209,1	4177
Capetinga	296,7	7168
Capitólio	522,1	8648
Cássia	643,9	18036
Claraval	210,7	4824
Delfinópolis	1375,0	7165
Doresópolis	153,1	1526
Fortaleza de Minas	218,9	4382
Guapé	934,6	14435
Ibiraci	598,8	13444
Itaú de Minas	154,0	15992
Passos	1339,2	113807
Piumhi	902,3	34306
São João Batista do Glória	553,3	7387
São José da Barra	312,5	7323
São Roque de Minas	2100,7	7064
Vargem Bonita	409,1	2211
POÇOS DE CALDAS	2295,8	232519
Andradas	467,4	40407
Caldas	713,6	14464
Ibitiúra de Minas	68,4	3528
Poços de Caldas	544,4	164912
Santa Rita de Caldas	502,0	9208
POUSO ALEGRE	8008,7	540701
Albertina	57,6	3040
Bom Repouso	229,8	10771
Borda da Mata	300,1	18873

Bueno Brandão	355,2	11228
Cachoeira de Minas	305,4	11607
Camanducaia	527,6	22007
Cambuí	242,9	28924
Careaçu	181,3	6721
Conceição dos Ouros	182,7	11367
Congonhal	205,8	11588
Córrego do Bom Jesus	123,3	3807
Espírito Santo do Dourado	263,8	4692
Estiva	245,3	11411
Extrema	243,1	33729
Heliodora	153,9	6528
Inconfidentes	149,5	7324
Ipuíuna	298,9	10082
Itapeva	178,0	9529
Jacutinga	347,3	25199
Monte Sião	290,2	23238
Munhoz	190,6	6282
Natércia	190,4	4816
Ouro Fino	533,8	33557
Pouso Alegre	543,9	145535
Santa Rita do Sapucaí	350,9	41886
São João da Mata	120,5	2810
São Sebastião da Bela Vista	166,9	5394
Senador Amaral	151,1	5429
Senador José Bento	94,6	1703
Silvianópolis	312,0	6299
Tocos do Moji	114,9	4136
Toledo	136,1	6194
Turvolândia	221,3	4995
SÃO LOURENÇO	6340,4	264172
Aiuruoca	650,1	6224
Alagoa	161,6	2756
Baependi	751,7	19252
Carmo de Minas	323,3	14736
Carvalhos	282,6	4625
Caxambu	100,2	22219
Conceição do Rio Verde	370,0	13672
Cristina	311,9	10483
Cruzília	523,5	15435
Dom Viçoso	113,2	3073
Itamonte	430,6	15267
Itanhandu	143,9	15200
Jesuânia	153,3	4899
Lambari	213,1	20773
Minduri	220,4	3967
Olímpio Noronha	53,9	2743
Passa Quatro	276,6	16413
Pouso Alto	261,2	6210
São Lourenço	57,1	45128
São Sebastião do Rio Verde	91,9	2239
Seritinga	114,5	1870
Serranos	212,5	2026
Soledade de Minas	196,9	6094
Virgínia	326,4	8868
SÃO SEBASTIÃO DO PARAÍSO	2551,2	126452
Itamogi	236,5	10517
Jacuí	409,7	7797

Monte Santo de Minas	590,9	21932
Pratápolis	214,3	8910
São Sebastião do Paraíso	822,3	70066
São Tomás de Aquino	277,5	7230
TRÊS CORAÇÕES	2363,5	132547
Cambuquira	245,8	13040
Campanha	336,0	16532
Carmo da Cachoeira	505,9	12326
São Bento Abade	80,4	5103
São Thomé das Letras	369,5	7072
Três Corações	825,9	78474
TRÊS PONTAS	2393,4	126362
Boa Esperança	858,7	40412
Coqueiral	296,6	9446
Ilicínea	376,0	12289
Santana da Vargem	172,7	7336
Três Pontas	689,4	56879
VARGINHA	1807,7	198539
Cordislândia	179,2	3580
Elói Mendes	498,4	27505
Monsenhor Paulo	216,5	8671
São Gonçalo do Sapucaí	518,0	25399
Varginha	395,6	133384
TRIÂNGULO DO NORTE (UBERLÂNDIA)	42783,8	1281989
ITUIUTABA	13558,7	195330
Cachoeira Dourada	202,7	2676
Campina Verde	3663,4	20052
Canápolis	845,2	12062
Capinópolis	621,2	16183
Centralina	322,0	10613
Gurinhata	1844,4	6002
Ipiáçu	469,7	4277
Ituiutaba	2587,3	103945
Santa Vitória	3002,8	19520
PATROCÍNIO / MONTE CARMELO	10497,0	194810
Abadia dos Dourados	894,5	7037
Coromandel	3296,3	28483
Douradoquara	313,4	1925
Estrela do Sul	820,3	7940
Grupiara	192,6	1417
Iraí de Minas	357,6	6929
Monte Carmelo	1353,7	48096
Patrocínio	2866,6	89333
Romaria	402,0	3650
UBERLÂNDIA / ARAGUARI	18728,1	891849
Araguari	2730,6	116871
Araporã	298,5	6717
Cascalho Rico	367,7	3055
Indianópolis	833,9	6751
Monte Alegre de Minas	2593,2	20979
Nova Ponte	1105,8	14715
Prata	4856,6	27637
Tupaciguara	1826,0	25452
Uberlândia	4115,8	669672
TRIÂNGULO DO SUL (UBERABA)	35534,8	768771
ARAXÁ	9926,7	184274
Araxá	1165,2	103287
Campos Altos	719,1	15289

Ibiá	2707,6	24946
Pedrinópolis	357,7	3661
Perdizes	2450,2	15785
Pratinha	619,3	3543
Santa Juliana	727,4	13165
Tapira	1180,2	4598
FRUTAL / ITURAMA	13175,8	176622
Carneirinho	2060,7	10030
Comendador Gomes	1042,9	3127
Fronteira	199,2	16744
Frutal	2429,7	58295
Itapagipe	1795,4	14916
Iturama	1401,2	38102
Limeira do Oeste	1317,5	7436
Pirajuba	331,8	5665
Planura	318,0	11656
São Francisco de Sales	1128,8	6188
União de Minas	1150,6	4463
UBERABA	12432,3	407875
Água Comprida	489,5	2061
Campo Florido	1261,7	7783
Conceição das Alagoas	1348,2	26428
Conquista	616,2	6928
Delta	104,5	9707
Sacramento	3071,5	25819
Uberaba	4512,1	325279
Veríssimo	1028,6	3870
Total Minas Gerais	532838,1	20997560

Fonte: SES-MG/SMACSS/DEAA - PDR-SUS/MG -
ADSCRIÇÃO