

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA SOCIAL

ANDRÉ SOARES SANTOS

LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE E A PRECIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS:
aripirazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil

Belo Horizonte

2018

ANDRÉ SOARES SANTOS

LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE E A PRECIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS:
aripirazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

Área de concentração: Farmacoeconomia

Orientadora: Prof. Dra. Cristina Mariano Ruas

Coorientadora: Prof. Dra. Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha

Belo Horizonte

2018

S2371 Santos, André Soares.
Limiares de custo-efetividade e a precificação de medicamentos:
aripirazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil / André Soares
Santos. – 2018.
115 f. : il.

Orientadora: Cristina Mariano Ruas.
Coorientadora: Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha.

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

1. Análise custo-benefício – Teses. 2. Economia médica – Teses. 3.
Farmacoeconomia – Teses. 4. Avaliação da tecnologia biomédica –
Teses. 5. Economia da saúde – Teses. 6. Custos e análise de custo –
Teses. 7. Custos de medicamentos – Teses. 8. Literatura de revisão
como assunto – Teses. 9. Esquizofrenia – Teses. I. Ruas, Cristina
Mariano. II. Noronha, Kenya Valéria Micaela de Souza. III. Universidade
Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 616.89



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA
FARMACEUTICA

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

**LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE E A PRECIFICAÇÃO DE MEDICAMENTOS:
aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil.**

ANDRÉ SOARES SANTOS

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

Aprovada em 17 de dezembro de 2018, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Cristina Mariano Ruas - Orientadora
UFMG

Prof. Kenya Valeia Micaela de Souza Noronha - Coorientadora
UFMG

Prof. Helian Nunes de Oliveira
UFMG

Prof. Alessandra Maciel Almeida
FCMMG

Dra. Marisa da Silva Santos
Instituto Nacional de Cardiologia - INA

Dra. Márcia Ferreira Teixeira Pinto
Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ

Dedico esta tese aos meus pais, Flávio Márcio Motta Santos e LÍlian Ruth Costa Soares, pelo incentivo e apoio em minhas escolhas.

AGRADECIMENTOS

Agradeço às pessoas que estiveram ao meu lado durante a realização do doutorado e sem as quais esse trabalho não teria se concretizado:

Às minhas orientadoras, Dra. Cristina Mariano Ruas Brandão e Dra. Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha, pela orientação e paciência.

Aos professores Dra. Mônica Viegas Andrade, Dr. Augusto Afonso Guerra-Junior, Dra. Marisa Santos, Dra. Márcia Pinto, Dr. Helian Nunes, Dra. Alessandra Maciel Almeida, Edna Roriz, Ítalo Multari Junior e a toda equipe do Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (Ccates/UFMG) e Grupo de Estudos em Economia da Saúde e Criminalidade (Geesc/UFMG) por indispensáveis contribuições ideológicas para esse projeto e pela parceria acadêmica.

A Cinthia Maria Gomes e Silva, Maria Elisa Couto França, Juliana Costa Chaves, Rafael Couto França Motta Santos e Marcela França Motta Santos pelo cuidado e apoio nos momentos mais difíceis.

Aos meus grandes amigos, Rodrigo Junio Rodrigues Barros, Débora Mendonça, Lorena Lima Abelha Jardim, Roberta Scalzo Lima, Cristiano Araújo, Marina Tampieri, Luiza Bragança Lana e Letícia Penna Braga pela companhia e melhores momentos dos últimos anos.

À minha avó, Maria Isabel Motta Santos, que sempre estará junto a mim.

“Vocês trabalham para quê? Eu sustento que a única finalidade da ciência está em aliviar a cansaço da existência humana. E se os cientistas, intimidados pela prepotência dos poderosos, acham que basta amontoar saber, por amor do saber, a ciência pode ser transformada em aleijão, e as suas novas máquinas serão novas aflições, nada mais. Com o tempo, é possível que vocês descubram tudo o que haja por descobrir, e ainda assim o seu avanço há de ser apenas um avanço para longe da humanidade. O precipício entre vocês e a humanidade pode crescer tanto, que ao grito alegre de vocês [*Heúreka!*], grito de quem descobriu alguma coisa nova, responda um grito universal de horror.”

Bertolt Brecht, 1977

RESUMO

INTRODUÇÃO: Em análises de custo-efetividade, a razão de custo-efetividade incremental deve ser comparada a um limiar de custo-efetividade para possibilitar uma recomendação. Quando uma agência determina a adoção de um limiar de custo-efetividade específico, espera-se uma postura estratégica dos produtores de tecnologia que determinam seus preços a partir desse limiar. **OBJETIVO:** Esse trabalho tem o objetivo de realizar uma avaliação de custo-efetividade do aripiprazol comparado às tecnologias disponíveis no Sistema Único de Saúde para o tratamento da esquizofrenia no Brasil e determinar o preço máximo possível para a incorporação do aripiprazol sob uma abordagem para tecnologias substitutivas. **MÉTODOS:** Inicialmente foi realizada uma revisão sobre os métodos para determinação de limiares de custo-efetividade e exemplos de valores adotados ao redor do mundo. Em seguida foi realizada uma avaliação de custo-efetividade comparando o aripiprazol às tecnologias padronizadas no Sistema Único de Saúde para o tratamento de pacientes com esquizofrenia. Uma proposta de valor para o limiar foi explicada e aplicada à precificação do aripiprazol. **RESULTADOS:** Os limiares de custo-efetividade são usualmente calculados através de três abordagens diferentes: o método de disposição a pagar; o método da decisão precedente; e o método do custo de oportunidade. Em sistemas de saúde com orçamentos fixos, sugere-se que a melhor abordagem é a do custo de oportunidade, por incluir a limitação orçamentária. Na avaliação de custo-efetividade, a olanzapina foi considerada custo-efetiva em qualquer definição já proposta para o limiar. O aripiprazol foi dominado absolutamente pela risperidona e estendidamente pela clorpromazina e olanzapina. O aripiprazol, mesmo com o preço do medicamento definido em zero, proporcionou valores mais altos de razão de custo-efetividade que os outros medicamentos não dominados [\$8.303 vs. \$7.985 (haloperidol), \$7.320 (clorpromazina), \$7.380 (risperidona) e \$7.594 (olanzapina) BRL/AVAQ]. **CONCLUSÃO:** O aripiprazol foi dominado absolutamente e não existe preço viável que faça o aripiprazol recomendável para incorporação no Sistema Único de Saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Análise Custo-Benefício; Economia Médica; Farmacoeconomia; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Economia da Saúde; Custos e Análise de Custo; Preço de Medicamento; Literatura de Revisão como Assunto; Esquizofrenia.

ABSTRACT

INTRODUCTION: For a new technology to be recommended based on cost-effectiveness analysis, the incremental cost-effectiveness ratio must be compared to a cost-effectiveness threshold value that should represent the highest acceptable value for an extra unit of benefit. When an agency determines the adoption of a specific cost-effectiveness threshold, a strategic behavior is expected from technology producers that determine their prices according to that threshold. **OBJECTIVE:** This study aims to evaluate the cost-effectiveness of aripiprazole for the treatment of schizophrenia compared to the technologies available in the public health system in Brazil and to determine the maximum possible price for its incorporation under a substitutive technology approach. **METHODS:** Initially, a review was performed on the methods for determining cost-effectiveness thresholds and examples of values adopted around the world. Then, a cost-effectiveness evaluation was performed comparing aripiprazole to the listed technologies in the Brazilian public health system for the treatment of schizophrenia. A value proposition for the threshold was explained and applied to the pricing of aripiprazole. **RESULTS:** Cost-effectiveness thresholds are usually calculated through three different approaches: the willingness to pay method; the precedent method; and the opportunity costs method. Each of these methods provides a different value for the threshold. In health systems with fixed budgets, it is suggested that the best approach is that of opportunity costs. In the cost-effectiveness analysis, olanzapine was considered cost-effective in any definition already proposed for LCE. Aripiprazole was completely dominated by risperidone and extendedly dominated by chlorpromazine and olanzapine. Aripiprazole, even with the drug price set at zero, provided higher cost-effectiveness ratios than the other non-dominated drugs [\$ 8,303 vs. \$ 7,985 (haloperidol), \$ 7,320 (chlorpromazine), \$ 7,380 (risperidone) and \$ 7,594 (olanzapine) BRL/AVAQ]. **CONCLUSION:** Aripiprazole was absolutely dominated and there is no viable price that makes it recommended for incorporation into the Brazilian public health system.

KEYWORDS: Cost-Benefit Analysis; Economics, Medical; Economics, Pharmaceutical; Technology Assessment, Biomedical; Health Economics; Costs and Cost Analysis; Drug Price; Review Literature as Topic; Schizophrenia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1. Razão de custo-efetividade do medicamento entrante quando a razão de custo-efetividade do comparador é menor que o limiar.....	33
Gráfico 2. Razão de custo-efetividade do medicamento entrante quando a razão de custo-efetividade do comparador é maior que o limiar.....	33
Gráfico 3. Custo-efetividade dos medicamentos utilizados em primeira linha para o tratamento da esquizofrenia.....	67
Gráfico 4. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística da análise de custo-efetividade dos medicamentos avaliados para o tratamento da esquizofrenia.....	69
Gráfico 5. Curva de aceitabilidade das tecnologias em relação ao limiar de custo-efetividade.....	70
Gráfico 6. Custo-efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento da esquizofrenia quando o preço do aripiprazol é definido em zero.....	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de custo-efetividade e custo-efetividade incremental dos medicamentos avaliados para o tratamento da esquizofrenia no SUS.	68
Tabela 2. Resultado do estudo segundo vários valores de limiar de custo-efetividade discutidos.....	68
Tabela 3. Razão de custo-efetividade e custo-efetividade incremental para os medicamentos avaliados para esquizofrenia no SUS, adotando o preço de 0,0628429 BRL/mg para a olanzapina.....	69
Tabela 4. Dados de custo-efetividade retirados do modelo quando o preço do aripiprazol é definido como zero.....	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACE	Análise de custo-efetividade
AHTAPol	<i>Agency for Health Technology Assessment in Poland</i>
Aids	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVAI	Anos de vida ajustados pela incapacidade
AVAQ	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVG	Ano de vida ganho
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BLS	Benefício Líquido em Saúde
BRL	Reais brasileiros
CAD	Dólares canadenses
Cadth	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAP	Coefficiente de Adequação de Preços
Cedac	<i>Canadian Expert Drug Advisory Committee</i>
CCTI	Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação
Citec	Comissão de Incorporação de Tecnologias
Cmed	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
CVZ	<i>College voor Zorgverzekeringen</i>
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica
DAP	Disposição a pagar
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
DES	Departamento de Economia da Saúde
EUA	Estados Unidos da América
EUR	Euro
GBP	Libras esterlinas
HTAi	<i>Health Technology Assessment international</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	<i>Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
LAI	Injetáveis de ação prolongada, do inglês <i>Long-acting injectable</i>

LCE	Limiar de custo-efetividade
MBE	Medicina baseada em evidências
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NOK	Coroa norueguesa
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan Americana de Saúde
P&D	Pesquisa e Desenvolvimento
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBV	Precificação baseada no valor
PDP	Parceria para o Desenvolvimento Produtivo
PF	Preço Fábrica
Pharmac	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PIB	Produto Interno Bruto
PMC	Preço Máximo ao Consumidor
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RNB	Renda Nacional Bruta
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SEK	Coroas Suecas
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
THB	Baht Tailandês
EUA	Estados Unidos da América
UK	Reino Unido
USD	Dólares norte-americanos

LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
α	Importância relativa do excedente do consumidor em relação ao excedente do produtor
β	Limiar de custo-efetividade que maximiza o excedente do consumidor
λ	Limiar de custo-efetividade
κ	Limiar de custo-efetividade determinado por custo de oportunidade
Δ	Variação

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	13
1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS	14
1.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	15
1.2 REGULAÇÃO DE PREÇOS NO MERCADO DE MEDICAMENTOS	22
1.3 TECNOLOGIAS SUBSTITUTIVAS: OS FÁRMACOS “ <i>ME TOO</i> ”	28
1.4 PRECIFICAÇÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS SUBSTITUTAS.....	30
2 OBJETIVOS	35
2.1 OBJETIVO GERAL	35
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
3 LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE: MÉTODOS PARA A DEFINIÇÃO E CASOS AO REDOR DO MUNDO	36
3.1 RESUMO.....	37
3.2 INTRODUÇÃO	37
3.3 ABORDAGENS METODOLÓGICAS PARA A DEFINIÇÃO DE UM LIMAR DE CUSTO-EFETIVIDADE	39
3.4 LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE PELO MUNDO	45
3.5 COMENTÁRIO DE ESPECIALISTAS E VISÃO EM CINCO ANOS	53
3.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE O USO DE LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE EM AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	55
3.7 CONCLUSÃO.....	57
4 CUSTO-EFETIVIDADE E PRECIFICAÇÃO DO ARIPIRAZOL PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL.....	58
4.1 RESUMO.....	59
4.2 INTRODUÇÃO	60
4.3 MÉTODOS	63
4.4 RESULTADOS	66
4.5 DISCUSSÃO	71
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
5.1 ANTIPSICÓTICOS PADRONIZADOS PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL	78
5.2 ARIPIRAZOL PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL	80
5.3 ANTIPSICÓTICOS PARA O TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR NO BRASIL	81
5.4 CONCLUSÕES	82
6 ASPECTOS ÉTICOS	83
7 REFERÊNCIAS.....	83
APÊNDICES	105

APRESENTAÇÃO

A proposta desse trabalho é realizar uma avaliação de custo-efetividade do aripiprazol frente aos medicamentos padronizados para o tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde (SUS) e estimar o preço máximo aceitável para que o medicamento possa ser incluído ao arsenal terapêutico. Para atingir esse objetivo, inicialmente foram apresentados conceitos básicos de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), avaliação farmacoeconômica e precificação de medicamentos. Ainda nessas considerações iniciais, é apresentada uma racionalização para a precificação de tecnologias substitutas. Em seguida, é apresentado o primeiro artigo, que reporta dados de uma revisão sobre métodos e valores estimados para o limiar de custo-efetividade (LCE, λ) ao redor do mundo, dada a importância desse parâmetro para a utilização de precificação baseada no valor (PBV). Esse artigo contribui com a literatura médica prévia por ter avaliado muitos países comparativamente e ter incluído modelos previamente não discutidos em outras revisões. No segundo artigo, foi construído um modelo de custo-efetividade para estimar custos e desfechos dos tratamentos disponíveis para esquizofrenia no SUS e do aripiprazol. A partir dessa racionalização e dos resultados da análise de eficiência, buscou-se estimar o preço máximo possível para que o aripiprazol fosse disponibilizado a pacientes do SUS, partindo do pressuposto que o preço do medicamento pode variar para se adequar à realidade dos sistemas de saúde, sendo ainda lucrativo para os produtores. A luz do nosso conhecimento atual, essa abordagem não foi utilizada por nenhum outro estudo publicado na literatura. Ainda, não há estudo farmacoeconômico publicado que avaliou o aripiprazol comparado a todos os outros antipsicóticos disponíveis no SUS para esquizofrenia no Brasil, sob a perspectiva do sistema de saúde.

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

A inovação é essencial para a evolução dos sistemas de saúde (LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015). A aceleração do desenvolvimento, comercialização e incorporação de inovações tecnológicas, principalmente a partir da década de 1940, contribuiu para a melhoria da prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças, mas também promoveu a elevação dos gastos em saúde (AMORIM et al., 2010; DANIELS, 1999; NEWHOUSE, 1992; PEREIRA; SALOMON; SOUZA, 2015; SCHWARTZ, 2004). Problemas relacionados à eficiência e sustentabilidade dessas ações, produtos e serviços são discutidos mundialmente há décadas, sem um consenso de como aumentar o *valor por dinheiro*¹ nos sistemas de saúde (LAING; MOULES, 2017).

No Brasil, as inovações, quando lançadas no mercado farmacêutico, passam por uma fase de registro que depende da apresentação de provas de segurança e eficácia para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Relatórios de ensaios não-clínicos e clínicos de fase I, II e III são necessários para a etapa de registro. Excepcionalmente, relatórios de ensaios clínicos de fase II concluídos e fase III iniciados podem ser aceitos se o medicamento for destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça a vida ou altamente debilitantes. Em alguns casos específicos, estudos de fase II podem ser suficientes para o registro de medicamentos (BRASIL, 2017a). Posteriormente, esses medicamentos são precificados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (Cmed), que, de acordo com critérios pré-definidos na legislação, determina o Preço Fábrica (PF), Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) e Preço Máximo de Venda ao Consumidor (PMC) (BRASIL, 2003a, 2003b, 2003c). Após o processo de precificação, o medicamento pode ser comercializado no país.

Os recursos públicos a serem aplicados em cuidados de saúde são escassos em todo o mundo; as limitações orçamentárias existentes impossibilitam a disponibilização de todas as inovações entrantes no mercado (KALÓ et al., 2016; WEINSTEIN; STASON, 1977). Financiar novas tecnologias tem um custo de oportunidade. Com a obrigação moral de salvar vidas ou vencer o câncer, muitos medicamentos de alto custo têm sido aprovados por comitês com o argumento de que a custo-efetividade é secundária à eficácia/efetividade e segurança dos

¹ O termo valor por dinheiro foi utilizado para representar o termo *value for money*, em inglês, que está associado a utilidade derivada de uma unidade monetária. Em seção posterior (1.1.2 Valor como um desfecho de saúde), o termo valor vai ser melhor qualificado na área da saúde.

medicamentos. Esse embate entre interesses econômicos e o apelo emocional na área da saúde comprometem a tomada de decisão (GHINEA; KERRIDGE; LIPWORTH, 2015). Para a incorporação de uma nova tecnologia, não basta que se prove somente que esta é segura, eficaz e efetiva; o benefício adquirido com a sua adoção deve justificar o seu custo incremental e o seu custo total deve ser coerente com o orçamento disponível (DALCIO; MARI; FERRAZ, 2007; DRUMMOND et al., 2015; GHIJEN et al., 2017; LEVAGGI, 2014). Deve-se decidir o Pacote de Benefícios do sistema de acordo com as prioridades dentro e através dos problemas de saúde (GHIJEN et al., 2017; PEACOCK et al., 2007; TEERAWATTANANON; LUZ, 2016; WEINSTEIN; STASON, 1977). Com isso, para que um medicamento seja fornecido gratuitamente pelo SUS, existe uma etapa subsequente de ATS, na qual os medicamentos são avaliados pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). A Conitec tece uma recomendação favorável ou não ao financiamento de determinada tecnologia com base em dados comparativos de eficácia, segurança, efetividade, custo-efetividade e impacto orçamentário (BRASIL, 2011a, 2011b). No entanto, as avaliações de custo-efetividade não são úteis somente para fazer recomendações sobre produtos e serviços para compor a cesta do sistema, mas poderiam ser utilizadas para a negociação de preços junto aos produtores das tecnologias (GARRISON-JR. et al., 2018).

1.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde

Ao longo do tempo, acadêmicos e tomadores de decisão formularam métodos e processos para avaliar o valor de tecnologias em saúde com o intuito de entender melhor as implicações individuais e sociais das decisões sobre alocação de recursos. O uso desses métodos ficou conhecido como ATS (PAULDEN, 2016). A ATS é uma atividade multidisciplinar complexa de pesquisa e produção de informações relativas às consequências clínicas, sociais e econômicas da seleção, aquisição, distribuição e uso de tecnologias em saúde (BRASIL, 2009a; TOMA et al., 2017). Seu objetivo é fazer recomendações sobre o financiamento de novas tecnologias e direcionar a alocação eficiente de recursos (AMORIM et al., 2010; CLAXTON et al., 2008; KALÓ et al., 2016; LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015; PANDEY; PAULDEN; MCCABE, 2018; PEREIRA; SALOMON; SOUZA, 2015). Os estudos de ATS são realizados, principalmente, por agências governamentais, seguradoras, associações profissionais, instituições privadas e universidades (AMORIM et al., 2010), criando uma interface entre o mundo científico e a tomada prática de decisão (NOVAES; SOÁREZ, 2016).

De forma ampla, o início dos estudos em análise de efetividade datam do século 19, mas

o marco histórico mais importante é possivelmente a publicação, em 1972, do texto *Effectiveness and efficiency: random reflections on health services*, de Archie Cochrane (STEVENS; MILNE; BURLS, 2003). O desenvolvimento sistemático de ações de ATS foi iniciado pelo *U. S. Office of Technology Assessment*, que publicou sua primeira avaliação em 1976. A partir da década de 1980, várias agências foram se formando ao redor do mundo. Com o surgimento dessas agências e o reconhecimento da ATS como uma área internacional, houve a necessidade de desenvolver sistemas de comunicação e cooperação. Em 1993, foi criada *International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*, na forma de rede de colaboração entre agências. A colaboração Cochrane foi iniciada a partir da criação, em 1992, do *UK Cochrane Center* e, desde então, trabalha na padronização de métodos e divulgação de revisões sistemáticas e estudos de ATS. Outras organizações importantes como o Banco Mundial, Organização Mundial de Saúde (OMS) e a Organização Pan Americana de Saúde (OPAS) participam de atividades de ATS desde a década de 1970/1980 (BANTA; JONSSON, 2009).

No Brasil, a implementação de ações de ATS vinha sendo discutida desde a década de 1980, porém só tomou relevância com a criação, em 2003, do Conselho de Ciência, Tecnologia e Inovação (CCTI), vinculado ao Ministério da Saúde, e responsável pela coordenação de três departamentos: o Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit), Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF) e Departamento de Economia da Saúde (DES) (GUIMARÃES, 2014; LESSA; FERRAZ, 2017). Em 2008, foi criada a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats), coordenada pelo Decit, que reúne instituições de ensino e pesquisa, unidades de saúde, gestores do SUS, hospitais, sociedades profissionais e de usuários com o objetivo de produzir e disseminar estudos de ATS, padronizar metodologias, monitorar o horizonte tecnológico, validar a qualidade de estudos e promover a Medicina Baseada em Evidências (MBE) (AMORIM et al., 2010).

A Lei 12.401/2011 instituiu a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), vinculada ao Ministério da Saúde, em substituição à Comissão de Incorporação de Tecnologias (Citec), que atuava desde 2006. A Conitec ficou responsável por subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) nas suas atribuições relacionadas à constituição ou modificação de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos, produtos ou procedimentos no SUS (ACURCIO, 2013; BRASIL, 2011a, 2011b, 2013a; FALEIROS, 2016; LESSA; FERRAZ, 2017; NOVAES; SOÁREZ, 2016; PEREIRA; SALOMON; SOUZA, 2015). A mesma lei dispõe sobre a obrigatoriedade da avaliação de evidências científicas sobre eficácia, acurácia,

segurança, efetividade, impacto orçamentário e custo-efetividade das tecnologias em saúde avaliadas (BRASIL, 2011b). A partir da criação da Conitec, a submissão de pedidos passou a ser realizada por fluxo contínuo e o prazo para análises dos processos passou a ser de 180 dias, prorrogáveis por mais 90 dias (BRASIL, 2011a, 2011b).

Entre 2012 e 2016, a Conitec publicou 128 relatórios sobre a incorporação de medicamentos. A maior parte das solicitações foi feita pela indústria farmacêutica (n=72; 47,3%) e pelo Ministério da Saúde (n=63; 41,4%). O número de pedidos com recomendação de incorporação foi superior nas demandas realizadas pelo próprio Ministério da Saúde (n=50 vs. n=22; $\chi^2=30.231$, df=1, valor-p=3.836e-08). Dentre as empresas solicitantes, destacam-se a Novartis Biociências S.A. (n=12) e a GlaxoSmithKline Brasil Ltda. (n=9). Os medicamentos mais solicitados foram antivirais (n=16), inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α ; N=14), imunossupressores seletivos (n=12), anticorpos monoclonais (n=9) e agonistas β_2 -adrenorreceptores seletivos (n=6). É interessante observar o alto número de solicitações de incorporação de medicamentos para câncer (n=19) e doenças que acometem as articulações (n=16), como artrite reumatoide (CUSTÓDIO, 2017). Um dos motivos para essa alta demanda pode ser relacionado ao desenvolvimento de novos medicamentos imunobiológicos e os preços elevados cobrados por eles.

Entre os 128 relatórios analisados, apenas 62 apresentaram avaliação econômica (CUSTÓDIO, 2017). Não foi observada relação estatisticamente significativa entre a recomendação e a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) ou impacto orçamentário (CUSTÓDIO, 2017; LEMMER et al., 2017; RIBEIRO, 2017; RIBEIRO et al., 2017; ZIMMERMANN et al., 2015). A raridade da doença (valor-p=1,000) e a presença de monopólio no mercado (valor-p=0,583) não parecem estar associadas à chance de recomendações negativas (ZIMMERMANN et al., 2015). Muitos relatórios da Conitec se limitam a meras descrições das tecnologias e estimativas pouco robustas dos impactos orçamentários esperados (CUSTÓDIO, 2017). Grande parte dos relatórios possui qualidade baixa e estão associados a mais recomendações negativas comparados a relatórios de qualidade mais elevada (85% vs. 15%; OR=4,33; valor-p<0,05) (ZIMMERMANN et al., 2015).

As recomendações da Conitec, após emissão do relatório parcial, passam por consulta pública para permitir que a sociedade civil tenha a oportunidade de se posicionar em relação aos temas debatidos (BRASIL, 2011a, 2011b, 2016a). Até novembro de 2016, a Conitec realizou 174 consultas públicas, com mais de 24.000 contribuições recebidas. Os respondentes com maior representação foram familiares, amigos e cuidadores de pacientes, profissionais de saúde e usuários (TOMA et al., 2017). Somente após a consulta pública, a Conitec emite seu

relatório final e, com a recomendação da Conitec, a decisão de incorporação é tomada pelo secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Após a publicação de uma decisão favorável à incorporação de uma tecnologia, esta deve estar disponível para a população em um prazo de 180 dias (BRASIL, 2011a, 2011b; SOAREZ; NOVAES, 2017; TOMA et al., 2017). A OMS observou que a maior parte dos países foca em aspectos clínicos e de segurança primariamente e deixam aspectos econômicos para segundo plano. Aspectos éticos, de equidade e viabilidade não são muito discutidos e apenas em metade dos países avaliados a sociedade civil tinha o direito de comentar sobre as recomendações das agências (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Alguns problemas tipicamente surgem com as decisões de priorização e incorporação em saúde: os benefícios do sistema usualmente são caracterizados por múltiplos objetivos de diferentes atores, que comumente são conflitantes e precisam ser balanceados; os tomadores de decisão são bombardeados com um grande número de oportunidades de investimentos e nem sempre têm informações suficientes para fazer escolhas bem informadas; a importância e abrangência dos desfechos escolhidos pode influenciar o resultado da análise; existem responsabilidades éticas e sociais associadas à tomada de decisão; e muitas das decisões são tomadas por áreas, sem considerar o trade-off entre áreas, o que raramente representa a maximização dos benefícios em saúde (ANGELIS; KANAVOS; MONTIBELLER, 2017; PHILLIPS; COSTA, 2007). As perspectivas de priorização e alocação de recursos em saúde partem do pressuposto que o melhor valor pode ser obtido a partir dos benefícios (sob uma perspectiva abrangente), ajustados pelo risco² e divididos pelo custo, numa abordagem de valor por dinheiro. O desafio que se apresenta é envolver todos os principais atores para criar uma compreensão compartilhada do problema de alocação de recursos com um senso de propósito comum e comprometimento com o trabalho (PHILLIPS; COSTA, 2007).

O conhecimento científico, no entanto, é apenas um dos fatores associados à formação de políticas de saúde (TOMA et al., 2017). Os órgãos de ATS são habilitados a conduzir uma avaliação do mérito científico e métodos utilizados para a condução dos estudos, mas dependem dos sociedade para legitimar as decisões tomadas (BROUWER et al., 2018; LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015). Para que uma decisão seja justa e legítima, ela deve ser publicamente disponível, baseada em evidências, razões e princípios que os atores do processo considerem relevantes, ter mecanismos disponíveis para questionamento e ser atualizada com a insurgência de novas evidências (ANGELIS; KANAVOS; MONTIBELLER,

² Risco seria a obtenção de benefício *a priori* que não podem ser garantidos *a posteriori*.

2017; DANIELS, 1999; RUMBOLD et al., 2017). A comunicação, transparência e isonomia nas recomendações são fundamentais para a credibilidade do trabalho das agências de ATS e para adesão dos pacientes e profissionais às recomendações (BOCHENEK et al., 2017; DANIELS, 1999; KALÓ et al., 2016; SIMOENS, 2011; TOMA et al., 2017). Para esse fim, a inserção de agências de ATS em instituições públicas, como no caso do Brasil, não é satisfatória em longo prazo, sendo preferível a criação de instâncias independentes financiadas com recursos públicos (CLAXTON et al., 2008; NOVAES; SOÁREZ, 2016).

1.1.1 Avaliações econômicas em saúde

As análises econômicas em saúde são constituídas por dois estudos complementares: as análises de eficiência, que estudam o impacto de tecnologias alternativas no desfecho clínico, funcionalidade e qualidade de vida de um paciente em relação aos custos da intervenção (REVICKI, 1997; WEINSTEIN; STASON, 1977); e as análises de viabilidade financeira, que avaliam o montante de recursos necessários para financiar uma tecnologia em determinado horizonte temporal. As análises de eficiência são associadas aos desenhos de estudos econômicos completos, como custo-efetividade, e as análises de viabilidade financeira aos estudos de impacto orçamentário (MAUSKOPF et al., 2007; TOMA et al., 2017).

A análise dos resultados dos estudos econômicos completos depende da forma como foi avaliado o desfecho. Quando os desfechos são considerados equivalentes entre as tecnologias, situação que raramente ocorre na prática, o resultado é medido simplesmente elegendo a alternativa que apresenta menor custo. O cálculo dos desfechos em valor monetário amplia as possibilidades de comparação entre tecnologias, apesar das dificuldades éticas e técnicas envolvidas nessa mensuração. A avaliação dos resultados, nesse caso, é feita através da diferença entre benefícios e custos, não sendo necessária a existência de um limiar para recomendação (DRUMMOND et al., 2005; WEINSTEIN; STASON, 1977). Quando os benefícios excedem os custos, a tecnologia é recomendada. A razão entre benefícios e custos é útil para priorização. Quando os desfechos são medidos em unidades naturais ou em tempo de vida ajustado por qualidade, os resultados da comparação entre duas ou mais tecnologias podem ser avaliados através da Razão de Custo-Efetividade (RCE), calculada como custo total por unidade de desfecho, e da RCEI, calculada como a diferença dos custos totais dividida pela diferença em desfechos (DRUMMOND et al., 2015; PAULDEN, 2016; RASCATI, 2009). Os desfechos em anos de vida ajustados por valores de utilidade têm sido largamente utilizados na literatura. Seu apelo está em unificar medidas de qualidade e tempo de vida em uma única

métrica e possibilitar a comparação entre diferentes alternativas para condições diversas. A unidade mais difundida entre elas é a medida dos anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) (PARIS; BELLONI, 2013).

A RCEI é uma análise marginal que representa o valor monetário a ser pago por unidade extra de efetividade obtida se a alternativa mais efetiva for escolhida (DRUMMOND et al., 2015; KIRKDALE et al., 2010; PARIS; BELLONI, 2013; SCHWARZER et al., 2015) e pode ser considerada como uma métrica para a avaliação do *valor por dinheiro* (ANGELIS; KANAVOS; MONTIBELLER, 2017; THOKALA et al., 2018). As RCEI derivadas de modelos econômicos são estimativas da realidade, baseadas em uma série de pressupostos, que indicam o potencial custo e efetividade marginais de uma alternativa em relação a outra (BERTRAM et al., 2016; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016). Mesmo se a estimativa tiver a acurácia necessária, muitas vezes uma alternativa terapêutica pode não ser recomendada em uma ATS por impacto orçamentário. Por exemplo, um estudo realizado no Peru considerou o uso de trastuzumabe para câncer de mama como custo-efetivo, porém o montante de recursos necessários para o tratamento dos pacientes que necessitariam do produto excederia todo o orçamento para o tratamento de câncer de mama (BERTRAM et al., 2016; ZELLE et al., 2013).

Na maioria das vezes, novas tecnologias que passam pelo processo de ATS são mais efetivas e mais caras que as alternativas já padronizadas (GODMAN et al., 2016; GODMAN; WILD; HAYCOX, 2017; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; HOWARD et al., 2015; KANTARJIAN et al., 2014; KELLY; SMITH, 2014). Na ausência de dominância, a RCEI é insuficiente para possibilitar uma recomendação. Para que novas tecnologias sejam recomendadas em avaliações econômicas, a RCEI deve ser comparada a um valor crítico, denominado limiar de custo-efetividade (LCE), que represente o custo máximo aceitável para uma unidade extra de benefício (LEECH et al., 2018; PANDEY; PAULDEN; MCCABE, 2018; PAULDEN, 2018; SANTOS et al., 2018; SCHWARZER et al., 2015; SOAREZ; NOVAES, 2017; TINLAND et al., 2013; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Apesar da legislação determinar o uso de evidências de custo-efetividade para a tomada de decisão em saúde (BRASIL, 2011b, 2011a), as avaliações econômicas parecem ser consideradas um fator secundário para a recomendação de tecnologias no Brasil. Os estudos que avaliaram as decisões tomadas pela Conitec não conseguiram encontrar um valor implícito de LCE no Brasil (CUSTÓDIO, 2017; LEMMER et al., 2017; RIBEIRO, 2017; RIBEIRO et al., 2017).

1.1.2 Valor como um desfecho de saúde

Uma das questões fundamentais da ATS é determinar se os escassos recursos disponíveis para os cuidados em saúde estão sendo alocados de forma a obter o melhor retorno possível (SMITH, 2009). As avaliações econômicas em saúde têm tipicamente sido abordadas através da atribuição de pesos idênticos aos benefícios de saúde para todos os indivíduos que farão uso de uma determinada tecnologia. Considera-se que a alocação de recursos para novas tecnologias resultará na perda de recursos para outras tecnologias utilizadas em pacientes com características similares de relevância ética (PAULDEN, 2016). Com isso, o problema básico da alocação de recursos do ponto de vista operacional está na maximização dos benefícios em saúde em um cenário de restrição orçamentária (GARRISON-JR. et al., 2018; PHILLIPS; COSTA, 2007; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). As pesquisas que buscam a maximização de saúde são, em essência, técnicas de priorização de tecnologias a serem utilizadas para decidir quais alternativas terapêuticas proporcionam maior valor por dinheiro quando implementadas no sistema (CULYER, 2016; PHILLIPS; COSTA, 2007; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). No entanto, inquietações têm sido levantadas quanto à rejeição de tratamentos efetivos que tenham alto custo para pacientes com maior necessidade. Com isso, postulou-se uma noção alternativa de equidade através da atribuição de valores maiores para determinados pacientes, como pacientes marginalizados ou em piores condições de saúde (PAULDEN, 2016).

Alguns autores argumentam que o valor das tecnologias poderia ser grosseiramente estimado a partir do tempo extra de vida ganho. Outra estimativa seria definida pelos anos de vida ajustado pela qualidade (AVAQ), incorporando preferências sociais por estados de saúde (CLAXTON et al., 2015a; CULYER, 2016; SMITH, 2009). Essas formas mais usuais de mensuração de desfechos em saúde para a avaliação de tecnologias têm sido questionadas pela sua incapacidade de incorporar princípios éticos e o valor da inovação (ANGELIS; KANAVOS; MONTIBELLER, 2017; BROUWER et al., 2018; LAING; MOULES, 2017; MARZORATI; PRAVETTONI, 2017; NEUMANN; COHEN, 2015; NEUMANN; WILLKE; GARRISON JR., 2018; PAULDEN, 2018). Particularmente, o NICE foi muito criticado por não considerar pesos adicionais a critérios de valor que não são adequadamente expressos pelos AVAQ. Já foi demonstrada, por avaliações de preferência declarada, que a disposição a pagar da sociedade por um AVAQ é maior para tratamentos que estendem a vida em relação a tratamentos que melhoram a qualidade de vida (RYEN; SVENSSON, 2015), que curam em relação aos que tratam as doenças (SONG; LEE, 2018) e para melhoras em condições mais graves de saúde (SHIROIWA et al., 2013); ainda, que os indivíduos estão dispostos a sacrificar eficiência para obter equidade (COAST, 2009; NORD, 1993; NORD et al., 1995a; UBEL et

al., 1996). Em vez de modificar os desfechos para refletir mais adequadamente os objetivos do sistema, o NICE criou critérios para aumentar o limiar de custo-efetividade considerando a gravidade das doenças, estados de fim de vida, qualidade dos dados para tomada de decisão e outros objetivos do sistema (PAULDEN et al., 2014; PAULDEN, 2016; SCHWARZER et al., 2015).

Diferentes atores divergem sobre o que é importante para a mensuração do valor em saúde (LAING; MOULES, 2017; MARZORATI; PRAVETTONI, 2017; NEUMANN; COHEN, 2015; NEUMANN; WILLKE; GARRISON JR., 2018; PORTER, 2010; SMITH, 2009). Sugere-se que os desfechos em saúde são condição-dependentes, multidimensionais e devem ser definidos a partir da perspectiva do consumidor, não do fornecedor (NEUMANN; COHEN, 2015; PORTER, 2010). Não existe um desfecho específico capaz de captar todos os resultados do cuidado, mas um desfecho abrangente pode ser definido para englobar fatores desejáveis dentro e fora do sistema de saúde e representar o *valor* de uma alternativa terapêutica. Airoidi e colaboradores (2014), por exemplo, reuniram *stakeholders* de um *Primary Care Trust* (uma subdivisão do sistema de saúde do Reino Unido) para a priorização de estratégias terapêuticas com um orçamento incremental e definiram implicitamente o valor como uma função dos interesses do sistema, que incluem benefícios clínicos e não clínicos, ajustados entre as condições (para colocar os valores em uma mesma métrica), ajustados comparativamente (para determinar o peso de cada fator para a obtenção dos objetivos do sistema), e ponderados pela viabilidade. Para priorização de alternativas terapêuticas e alocação de recursos, no entanto, os AVAQ têm sido o desfecho mais utilizado na literatura, usualmente sem considerações sobre pesos diferenciais entre indivíduos com relevância ética distintas (ANGELIS; KANAVOS; MONTIBELLER, 2017; PAULDEN, 2018; THOKALA et al., 2018).

1.2 Regulação de preços no mercado de medicamentos

O conceito de valor reside na percepção do consumidor sobre a qualidade de um bem ou serviço e sua disposição a pagar por ele. A perspectiva econômica convencional sugere que o mercado deveria permitir que os pacientes expressassem suas preferências e revelassem o preço de diferentes desfechos, mas essa inferência não é tão direta na saúde (GARRISON-JR. et al., 2018; HEALTHCARE FINANCIAL MANAGEMENT ASSOCIATION, 2011; SMITH, 2009). Em países com sistemas públicos de saúde, o subsídio de produtos e serviços remove as restrições orçamentárias individuais e o papel dos preços como principal mecanismo de racionalização da demanda (LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015). Mesmo

quando os indivíduos entendem os *trade-offs* envolvidos, a *abstração financeira* associada à *assimetria informacional* presente nesse mercado e à condição de fragilidade dos indivíduos modificam sua capacidade de fazer escolhas racionais. A disposição a pagar da população por desfechos de saúde é tipicamente muito alta (BOBINAC et al., 2010, 2014; HIRTH et al., 2000; RYEN; SVENSSON, 2015; SHIROIWA et al., 2010; SONG; LEE, 2018). Além disso, esse setor possui características particulares que fazem com que os mecanismos de mercado não sejam balizadores adequados para a determinação dos preços de bens e serviços de saúde. Dentre essas características, destacam-se: i. demanda irregular e imprevisível; ii. expectativa de que os profissionais de saúde coloquem sua ética e a saúde de seus pacientes à frente do seu lucro; iii. diferenciação de produtos para a mesma indicação; iv. incerteza importante nos dados de eficácia, efetividade e segurança; v. condições de suprimento de serviços largamente controladas por licenciamento; e vi. barreiras à entrada de novos profissionais e empresas no mercado (ARROW, 1963; NEUMANN; WILLKE; GARRISON JR., 2018). Com isso, a regulação de preços na saúde é importante para possibilitar o acesso da população aos tratamentos, principalmente novas tecnologias em países de baixa e média renda.

1.2.1 Regulação de preços de medicamentos no Brasil

O objetivo da regulação de preços na área da saúde é achar um *trade-off* ótimo entre os incentivos a P&D, proteção dos consumidores e valor por dinheiro (GARRISON; TOWSE, 2017; LEVAGGI, 2014). O processo de precificação de medicamentos no Brasil, para motivo de registro, é realizado pela Cmed, que é um órgão colegiado composto por representação de diversos ministérios e tem por objetivo “a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor” (BRASIL, 2003b). A Cmed emite periodicamente uma lista com o Preço Fábrica (PF) e o Preço Máximo ao Consumidor (PMC) de medicamentos alopáticos. O PF é o preço-teto que o fabricante pode adotar para vender seus medicamentos a farmácias, drogarias e entes da administração pública. O PMC é o preço-teto praticado no comércio varejista. Produtos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, do Programa Nacional de DST/AIDS, do Programa de Sangue e Hemoderivados, medicamentos antineoplásicos ou medicamentos utilizados como adjuvantes no tratamento do câncer e produtos comprados por força de ação judicial devem ainda ser ajustados pelo Coeficiente de Adequação de Preços (CAP). O CAP é um desconto mínimo obrigatório nas vendas destinadas

à administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios. A aplicação do CAP ao PF resultará no Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG). Esse valor, de atualização anual, foi definido em 19,28% em 2017 (BRASIL, 2017b).

Para precificação de medicamentos no Brasil ficou determinada a apresentação, além das exigências de eficácia, efetividade e segurança da Anvisa, de informações econômicas, como o preço do produto em outros países, preço dos insumos, o custo do tratamento por paciente, o número potencial de pacientes a serem tratados, a lista de preços a ser praticada no mercado interno, a proposta de comercialização do produto e a relação de produtos substitutos no mercado e seus preços (BRASIL, 2003b). Os medicamentos entrantes são classificados em seis categorias. Aquelos classificados na categoria *i* (novos produtos com moléculas patenteáveis que tragam ganho terapêutico) deverão ter o PF igual ou inferior ao menor PF praticado para o mesmo produto na Austrália, Canadá, Espanha, Estados Unidos da América, França, Grécia, Itália, Nova Zelândia, Portugal ou o PF no país de origem do produto, excluídos os impostos incidentes. O PF dos produtos da categoria *ii* (novos produtos que não se enquadrem na categoria *i*) é definido a partir do custo de tratamento atual, não podendo, em qualquer hipótese, ser superior ao menor preço praticado dentre os países listados acima. O preço da tecnologia entrante não poderá acarretar ao consumidor maior custo de tratamento em relação àquele escolhido como comparador. O PF para produtos da categoria *iii* (nova apresentação de medicamento já comercializado pela própria empresa, em uma mesma forma farmacêutica) não pode ser superior à média aritmética dos preços das apresentações do medicamento, com igual concentração e mesma forma farmacêutica, já comercializadas pela própria empresa. Se houver impossibilidade de realizar esse cálculo, a média deve ser calculada com base em todas as apresentações do medicamento, na mesma forma farmacêutica, seguindo o critério da proporcionalidade direta da concentração de princípio ativo. O PF dos produtos classificados na categoria *iv* (nova apresentação de medicamento que seja novo na lista dos comercializados pela empresa ou já comercializado pela empresa em nova forma farmacêutica) deve ser igual ou inferior ao preço médio das apresentações dos medicamentos com o mesmo princípio ativo e mesma concentração disponíveis no mercado, na mesma forma farmacêutica, ponderado pelo faturamento de cada apresentação. O PF de produtos da classe *v* (nova forma farmacêutica no país ou nova associação de princípios ativos já existentes no país) não deve ser superior ao menor preço praticado dentre os países acima citados. O PF dos produtos da categoria *vi* (medicamentos genéricos) não deve ser superior a 65% do PF do medicamento referência (BRASIL, 2006).

1.2.2 Métodos de precificação de medicamentos para incorporação

A definição de um método de precificação para incorporação de medicamentos é benéfica para a indústria e para os consumidores que ficam cientes das regras do mercado (LEVAGGI, 2014). Em muitos locais, essa precificação ainda é feita por um mecanismo de *benchmarking internacional*, no qual se utiliza o preço praticado em outros países como referência (PARIS; BELLONI, 2013). Já foi sugerido que as indústrias tendem a utilizar os preços de outras tecnologias já aprovadas na mesma área para induzir a precificação em valores mais altos de seus próprios produtos, em um processo conhecido como *reference pricing* (HOWARD et al., 2015). Esse processo vem levando a um aumento no custo de diversos medicamentos ao longo dos anos. Esse é o caso de medicamentos utilizados para o tratamento do câncer (EXPERTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA, 2013; GHINEA; KERRIDGE; LIPWORTH, 2015; GODMAN; WILD; HAYCOX, 2017; KELLY; SMITH, 2014). No Brasil, a incorporação do trastuzumabe, a ser utilizado em associação ao tratamento quimioterápico para câncer de mama metastático HER-2, com RCEI muito superior a três PIB *per capita*/AVAQ, é um exemplo dessa prática (BRASIL, 2017c). Na mesma época foi solicitado também o pertuzumabe, a ser associado a trastuzumabe e docetaxel, com um RCEI ainda superior (BRASIL, 2017d), que foi para consulta pública com uma recomendação de não incorporação, mas que acabou sendo posteriormente aprovado.

Outra maneira comumente referida para determinar preços praticados é através de *threshold pricing*. Segundo essa abordagem, o preço do medicamento é estabelecido no valor máximo possível para que o medicamento seja custo-efetivo em relação a um LCE definido (CLAXTON et al., 2008). Por isso os valores de LCE definidos acima do valor para um contexto com escassez permitem que as companhias farmacêuticas requeiram preços mais altos por novas tecnologias do que elas valem (CAIRNS, 2016; CLAXTON et al., 2008; LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015; PAULDEN, 2018).

Uma aplicação de precificação que tem ganhado força na saúde é aquela baseada no valor (PBV) (GODMAN et al., 2016; PARIS; BELLONI, 2013; SCHWARZER et al., 2015). Conceitualmente, os esquemas baseados em valor vinculam o preço do produto aos benefícios agregados pelo fármaco ao tratamento dos pacientes e não aos custos de produção ou disposição a pagar (LEVAGGI, 2014; PANDEY; PAULDEN; MCCABE, 2018; PARIS; BELLONI, 2013; PORTER, 2010). A aplicação de PBV implica em uma tendência em não aceitar preços altos para tecnologias que não provam suficiente valor em relação às alternativas existentes através de métodos válidos e transparentes (GODMAN et al., 2016; LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-

ARTERO, 2015; PARIS; BELLONI, 2013; SCHWARZER et al., 2015). Quando a RCEI de uma nova tecnologia é próxima ao LCE definido por custo de oportunidade (κ), o preço pago pelo medicamento é proporcional ao seu valor para os consumidores. Pagar qualquer valor acima disso seria pagar pela inovação mais do que ela vale (CLAXTON et al., 2008; CULYER, 2016; MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008). Uma interessante especificidade dos sistemas públicos de saúde é que o indivíduo interessado na decisão a ser tomada não é comumente o indivíduo que sofre com o custo de oportunidade. Cada escolha de alocação de recursos significa retirar financiamento em outra parte do sistema, considerando que os recursos da saúde são fixos e escassos. Enquanto alguns pacientes se beneficiam da padronização de determinadas tecnologias, outros perdem acesso a tecnologias que já usavam anteriormente (CLAXTON et al., 2015b; PAULDEN, 2016; SANTOS et al., 2018).

Quando o preço de uma tecnologia é propositalmente escolhido para se adequar a κ , a precificação baseada no valor garante que se está pagando o preço máximo aceitável pelos benefícios recebidos, portanto o excedente do consumidor é totalmente absorvido pelos produtores e não há ganhos em benefício líquido em saúde (BLS) para os consumidores (CLAXTON, 2007; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014; LEVAGGI, 2014; PAULDEN, 2018). Nesse caso, o κ representa o limiar máximo aceitável (LEVAGGI, 2014; PAULDEN, 2018). Discutivelmente, a proximidade entre PBV, o LCE e a ATS indica que a mesma autoridade independente deveria ser responsável por avaliar a custo-efetividade, definir preços para incorporação e emitir orientações e protocolos para o sistema de saúde (CLAXTON et al., 2008).

Existe uma ideia geral de que o aumento do poder de barganha do Ministério da Saúde pode proporcionar diminuição dos preços de compra de medicamentos – por tornar o mercado oligopsonizado (CHAVES; OSORIO-DE-CASTRO; OLIVEIRA, 2017). No entanto, o sistema tradicional de negociação de preços por barganha não proporciona transparência, os resultados dependem da habilidade dos negociadores e pode levar a diferentes pagamentos por unidade de efetividade. Uma alternativa ao processo de barganha é a utilização da PBV. Mas, para que não haja a absorção de todo o excedente do consumidor pelo produtor, é necessária a introdução de incerteza no processo de incorporação, *i. e.* se κ for utilizado estritamente como um limiar-piso, o produtor estrategicamente determinará seu preço para que a tecnologia seja custo-efetiva frente a κ , não haverá incerteza e o produtor absorverá todo o excedente gerado pela tecnologia. Para que isso seja evitado, algumas tecnologias que apresentam bom valor por dinheiro devem ser rejeitadas. Com isso, há perda de bem-estar no sistema. Uma das soluções para esse problema sugere a utilização de um processo de compartilhamento de risco associado a PBV

através da definição de um valor de reembolso relacionado à efetividade *a priori* e *a posteriori* da tecnologia (*vide* LEVAGGI, 2014). Nos acordos de compartilhamento de risco, quando uma tecnologia não atinge a efetividade esperada ou o número de usuários é maior do que o inicialmente previsto, existe um valor de reembolso pré-determinado a ser pago pelo fabricante para o comprador. Outro modelo sugere que a definição de um LCE apropriado pode garantir que os investimentos em P&D sejam estimulados e que parte do excedente seja transferido para os consumidores (PAULDEN, 2018). Esse método será discutido na seção 1.4.

No Brasil, o Ministério da Saúde não negocia formalmente preços no momento da Avaliação de Tecnologias em Saúde. Esse processo pode, entretanto, ocorrer indiretamente sob a discricão dos fabricantes e tomadores de decisão. Quando o preço do medicamento é muito relevante para os custos de tratamento e o custo incremental da unidade de desfecho não é viável para o sistema de saúde, o estudo de ATS pode sugerir uma renegociação de preços. Com isso, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde pode decidir pela não incorporação da tecnologia ao preço proposto e conduzir uma renegociação de preços com a indústria. A Conitec pode ou não ser consultada durante esse processo. O próprio produtor pode também incluir um desconto sobre o valor inicialmente proposto e fazer nova solicitação de incorporação³.

1.2.3 Algumas estratégias para redução de preços de medicamentos pós-incorporação

Independentemente do controle de preços feito pela Cmed e da negociação de preços durante a incorporação, é possível alcançar reduções de preço no processo de compras públicas (CHAVES; HASENCLEVER; OLIVEIRA, 2018). Os órgãos reguladores também podem influenciar o preço do mercado através de pelo menos outras quatro medidas: aprovação rápida de registro de genéricos e biossimilares; aceleração do registro de medicamentos *me too*; incentivo à condução de ensaios clínicos que meçam valor; e facilitação da coleta de dados importantes para pagadores e indústrias. O último pode auxiliar a realização de acordos baseados em desfechos, vinculando preços a resultados em saúde (DE POUVOURVILLE, 2006; EICHLER et al., 2016; LEVAGGI, 2014). Sugere-se que o enfrentamento da proteção patentária pode ser uma das forma de redução de preços de medicamentos (CHAVES; HASENCLEVER; OLIVEIRA, 2018; CHAVES; OSORIO-DE-CASTRO; OLIVEIRA, 2017;

³Informações provenientes de contato com profissionais ligados à Conitec e Ministério da Saúde. Nenhuma referência diretamente relacionada à negociação de preços durante o processo de incorporação no Brasil foi encontrada na literatura até o momento.

LUIZA et al., 2017). Há evidência de que esse processo acelera a redução de preços. No entanto, essas evidências não exploraram qualquer efeito em longo prazo ou larga escala dessa conduta (CHAVES; HASENCLEVER; OLIVEIRA, 2018).

O Brasil tem construído Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo (PDP) entre indústrias privadas e laboratórios oficiais como uma estratégia para diminuir os gastos com medicamentos específicos no SUS. Existem evidências de que isso é realidade no tratamento da Aids, quando o preço do tenofovir produzido pelo laboratórios oficiais é comparado ao preço de compra do medicamento pelo Ministério da Saúde, mas não em relação ao valor pago pelo medicamento genérico no mercado internacional (CHAVES; HASENCLEVER; OLIVEIRA, 2018). A PDP para a produção local de atazanavir está associada a uma queda no preço do medicamento no mercado brasileiro insuficiente para alcançar os valores mais baixos praticados pela Bristol-Myers Squibb e o preço do medicamento genérico no mercado internacional (CHAVES et al., 2015). Ambas análises apresentaram uma tendência de queda no preço do produto ao longo do tempo e não demonstraram controle dos resultados por esse efeito, *i. e.* não há evidência convincente de que o preço pago após a PDP é inferior ao preço que o medicamento teria se a PDP não tivesse sido realizada, dada a tendência de queda dos preços dos medicamentos no tempo. A luz das evidências avaliadas, as PDP parecem uma estratégia ineficiente para redução dos gastos com medicamentos.

1.3 Tecnologias substitutivas: os fármacos “*me too*”

Apenas uma pequena parcela dos novos fármacos lançados no mercado é realmente inovadora, sendo a maioria similar ou marginalmente melhor do que os padrões existentes (GODMAN et al., 2015, 2016; KESSLER et al., 1994; PRESCRIRE, 2016). De todas os novos medicamentos, 85 a 90% apresentam pouca ou nenhuma vantagem em relação às alternativas terapêuticas existentes (GODMAN et al., 2016). Conceitualmente, drogas “*me too*” são novos entrantes em uma classe terapêutica que foi definida por um fármaco inovador ou com o mesmo mecanismo de ação (DIMASI; PAQUETTE, 2004; HERNANDEZ; ZHANG, 2017; KESSLER et al., 1994; REGNIER, 2013). Críticos argumentam que os *me toos* adicionam pouco valor ao arsenal terapêutico, dificultam a tomada de decisão clínica, aumentam os custos do cuidado em saúde e que os bilhões de dólares gastos com *marketing* e propaganda para esses produtos poderiam ser melhor investidos no desenvolvimento de drogas órfãs. Por outro lado, a possibilidade de substituição cria competição no mercado farmacêutico podendo ser direcionadora de melhora na segurança, eficácia e efetividade e redução dos custos associados

a uma determinada classe de medicamentos (DIMASI; PAQUETTE, 2004; FOJO, 2017; GAGNE; CHOUDHRY, 2011; KESSLER et al., 1994; LEE, 2004; REGNIER, 2013). Ainda, como a ação de muitas drogas pode variar entre os pacientes, o registro de vários fármacos de uma mesma classe pode ser útil para possibilitar melhor adequação do tratamento em nível individual (DIMASI; PAQUETTE, 2004; EAGLSTEIN, 2013).

O ciclo de adoção de uma droga inovadora é mais longo e a penetração no mercado é consideravelmente maior do que a de um *me too* (HERNANDEZ; ZHANG, 2017). O atraso no lançamento do produto está diretamente associado a redução no preço (valor- $p < 0.05$) e no *market share* do produto (valor- $p < 0.001$) (REGNIER, 2013). Nos EUA, o tempo que uma molécula inovadora se beneficia da exclusividade em uma classe terapêutica caiu dramaticamente ao longo do tempo, de uma mediana de 10,2 anos na década de 1970 para 1,2 anos no final da década de 1990 (valor- $p = 0.0005$) (DIMASI; PAQUETTE, 2004). O desenvolvimento paralelo caracteriza melhor esse mercado do que a imitação *post hoc*, já que várias companhias desenvolvem drogas similares ao mesmo tempo (DIMASI; PAQUETTE, 2004; EAGLSTEIN, 2013; KESSLER et al., 1994; REGNIER, 2013). Com isso, a distinção usual feita entre os drogas inovadoras e *me toos* pode não ser muito significativa e não existe motivo para acreditar que a droga inovadora seja a melhor da classe terapêutica (DIMASI; PAQUETTE, 2004; EAGLSTEIN, 2013). Há também uma estratégia que foca no desenvolvimento de produtos em classes que tem representantes muito lucrativos. Como o volume de vendas é muito grande em valor monetário, mesmo moléculas com pequena participação no mercado podem gerar milhões em receita para a empresa. Outro incentivo ao desenvolvimento de *me toos* é que as companhias podem cobrar valores mais altos para novas moléculas, mesmo numa classe com vários representantes, o que é principalmente importante depois da entrada de medicamentos genéricos no mercado (KESSLER et al., 1994).

Existe uma tendência de redução dos preços dos medicamentos *me too* com o PBV. Isso ocorre porque, sob esse método, as tecnologias em saúde são valoradas conforme o preço do medicamento incumbente, dado que seus efeitos são similares (CLAXTON et al., 2008). O primeiro produto em uma nova classe determina o *valor base* e o segundo deve (ou deveria) oferecer melhor valor, trazendo melhores benefícios para os pacientes ou menor custo total de tratamento. Nos EUA, novas moléculas que não apresentam vantagem significativa em relação a outras drogas da mesma classe que já estão no mercado tendem a ser comercializadas com preços mais baixos em relação à líder, e as drogas que apresentam vantagem terapêutica em relação ao tratamento existente são lançadas no mercado com preços mais altos, confirmando a existência de uma relação entre o benefício clínico e o preço dos medicamentos (DIMASI,

2000).

Fármacos *me too* podem economizar recursos em curto prazo mas representar um aumento de custo em longo prazo (REGNIER, 2013). Algumas evidências para os EUA têm sugerido que a negociação de descontos pelas companhias farmacêuticas com as companhias de seguro-saúde para medicamentos *me too* tem gerado a seleção preferencial destes em relação aos genéricos de moléculas que não tem mais proteção patentária e, conseqüentemente, o aumento dos custos do tratamento farmacológico para o Medicare e para os pacientes. Nos EUA, em 2013, a seleção do omeprazol genérico em vez do *me too Nexium* e da atorvastatina genérica em vez de *Crestor* teria gerado uma redução no custo total de 870 mi USD e 1,203 bi USD, respectivamente (GASTALA et al., 2016). A chegada de medicamentos genéricos provoca uma tendência de queda nos preços que deverá ser sentida pelo medicamento de referência e pelos *me toos* (CLAXTON et al., 2008).

1.4 Precificação e incorporação de tecnologias substitutas

Nessa subseção, analisaremos teoricamente a definição de um LCE (λ). Focaremos especificamente em tecnologias substitutas, uma vez que estas não incorporam questões de relevância ética e inovação. Esse é o caso, como já mencionado, de grande parte dos medicamentos *me too*. Conseqüentemente, não é razoável pressupor que a diferença de efetividade entre duas tecnologias deveria ser valorada no limiar máximo do sistema. Caso contrário, o produtor estaria se apropriando de todo excedente gerado pela tecnologia. Não há um método consensual para a estimação do valor do LCE. Esse valor varia amplamente entre os países refletindo diferenças tanto nas preferências das sociedades, como também nas características sociais, culturais, políticas e econômicas. Há várias abordagens para o seu cálculo, conforme revisado no primeiro artigo desta tese (BERTRAM et al., 2016; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016; SANTOS et al., 2018; SCHWARZER et al., 2015).

O método para definir o preço-sombra da unidade de efetividade é baseado na abordagem de custo de oportunidade. Weinstein e Zeckhauser (1973) discutem o uso de uma *razão* entre o benefício e o custo de uma tecnologia para solucionar o problema da alocação de recursos em políticas públicas. Segundo os autores, dado que o orçamento é fixo, os recursos devem ser alocados a partir da tecnologia mais eficiente à menos eficiente até o limite do orçamento. A última tecnologia incorporada define uma “razão crítica” que representa um *limiar* para aquilo que deve ou não compor a cesta de tecnologias do sistema. Essa razão crítica representa o preço-sombra de uma unidade de efetividade e doravante será denominada κ para

diferenciá-la dentro do grupo dos limiares de custo-efetividade que serão genericamente denominados λ .

Dada a incapacidade de se determinar a RCE de todas as alternativas existentes, uma estimativa de κ foi obtida por Claxton et al. (2015b). Os autores utilizaram a diferença nos orçamentos de programas de saúde nos 23 *Primary Care Trusts* e nas taxas de mortalidade do sistema público de saúde da Inglaterra para estimar o custo marginal médio de um AVAQ. Esse limiar supostamente representa o benefício marginal em saúde perdido (custo de oportunidade) quando há deslocamento do orçamento em favor de outra tecnologia em um sistema com orçamento fixo. Dessa forma, como discutido anteriormente, κ é o valor máximo que um LCE (λ) pode assumir. Dito de outro forma, é o valor que faz com que as tecnologias recomendadas adicionem pelo menos a mesma quantidade de saúde que foi deslocada para seu financiamento (CLAXTON et al., 2015b; CULYER, 2016; PANDEY; PAULDEN; MCCABE, 2018; PAULDEN, 2018; SANTOS et al., 2018; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Outros pesquisadores aplicaram métodos similares para definir o κ em diversos países (PICHON-RIVIERE; AUGUSTOVSKI; MARTI, 2017; VALLEJO-TORRES; GARCÍA-LORENZO; SERRANO-AGUILAR, 2017; WOODS et al., 2016).

O preço máximo de um produto ocorre, portanto, quando $RCEI = \lambda = \kappa$. Adicionalmente, podemos pressupor que o custo mínimo do tratamento ocorre quando a tecnologia utilizada é comercializada ao preço de equilíbrio de um mercado competitivo. Nesse caso, definiremos λ (LCE) como sendo igual a um limiar mínimo possível β associado a esse preço de equilíbrio. Por definição, para que uma tecnologia seja recomendada, a relação $RCEI \leq \lambda$ deve ser mantida. Podemos reescrever essa desigualdade como:

$$\frac{\hat{p}_E - \hat{p}_C}{E_E - E_C} \leq \lambda \quad (1)$$

Onde \hat{p}_E e E_E são o custo e efetividade associados ao tratamento com a tecnologia entrante e \hat{p}_C e E_C são o custo e efetividade associados ao tratamento com a tecnologia comparadora, respectivamente. Rearranjando essa desigualdade temos que:

$$\hat{p}_E - \hat{p}_C \leq \Delta E \lambda \quad (2)$$

$$\hat{p}_E \leq \hat{p}_C + \Delta E \lambda \quad (3)$$

Portanto, pela equação (3), λ determina a valoração da diferença de efetividade entre as

tecnologias, ou seja, λ fornece quanto mais de custo é possível aceitar com a tecnologia entrante em relação a sua efetividade incremental. Substituindo ΔE por $E_E - E_C$ e \hat{p}_C por $E_C(RCE_C)$, é possível definir o custo máximo do tratamento com a tecnologia entrante como sendo igual a:

$$\hat{p}_E \leq E_E \lambda + E_C(RCE_C - \lambda) \quad (4)$$

RCE_C é a razão de custo-efetividade associada ao comparador. Quanto menos eficiente for o comparador e mais alto for o limiar, maior é o preço possível para a tecnologia entrante por PBV. Dividindo a equação (4) por E_E , temos que:

$$RCE_E \leq \frac{E_C}{E_E}(RCE_C - \lambda) + \lambda \quad (5)$$

A maior parte das vezes as novas tecnologias a serem avaliadas para incorporação são mais caras e efetivas que as alternativas já padronizadas (GODMAN et al., 2016; GODMAN; WILD; HAYCOX, 2017; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; HOWARD et al., 2015; KANTARJIAN et al., 2014; KELLY; SMITH, 2014). Adotando esse pressuposto e com base na análise da equação (5), seguem os seguintes corolários:

Corolário 1. $RCE_E > RCE_C$ somente se $RCE_C < \lambda$.

A razão de custo-efetividade do entrante (RCE_E) é maior do que a razão de custo-efetividade do comparador (RCE_C) somente se a razão de custo-efetividade do comparador (RCE_C) for menor do que o limiar de custo-efetividade. Para fins de ilustração, o Gráfico 1 apresenta a relação entre a razão de custo-efetividade do entrante (RCE_E) e a razão de custo-efetividade do comparador (RCE_C) nesse cenário, ou seja, quando o limiar de custo-efetividade (λ) é maior do que RCE_C . Quando essa situação acontece, o preço da tecnologia entrante E deve ser reduzido até o ponto em que o custo do tratamento fique dentro da faixa delimitada pelos limiares de custo-efetividade (λ), e, portanto, a RCE_E pode ser maior do que a RCE_C .

Corolário 2. Se $RCE_C > \lambda$, então é mandatório que $RCE_E \leq RCE_C$.

Se a razão de custo-efetividade do comparador (RCE_C) for maior que o limiar de custo-efetividade (λ), então é mandatório que a razão de custo-efetividade do entrante (RCE_E) seja menor do que a razão de custo-efetividade do comparador (RCE_C). O Gráfico 2 apresenta a relação entre a razão de custo-efetividade do entrante (RCE_E) e a razão de custo-efetividade do

comparador (RCE_C) quando o limiar de custo-efetividade (λ) é menor ou igual ao RCE_C . Quando essa situação acontece, o preço da tecnologia entrante E deve ser reduzido até o ponto em que o custo do tratamento fique dentro da faixa delimitada pelos limiares de custo-efetividade (λ). Mas, nesse caso, a RCE_E deve ser menor do que a RCE_C .

Gráfico 1. Razão de custo-efetividade do medicamento entrante quando a razão de custo-efetividade do comparador é menor que o limiar.

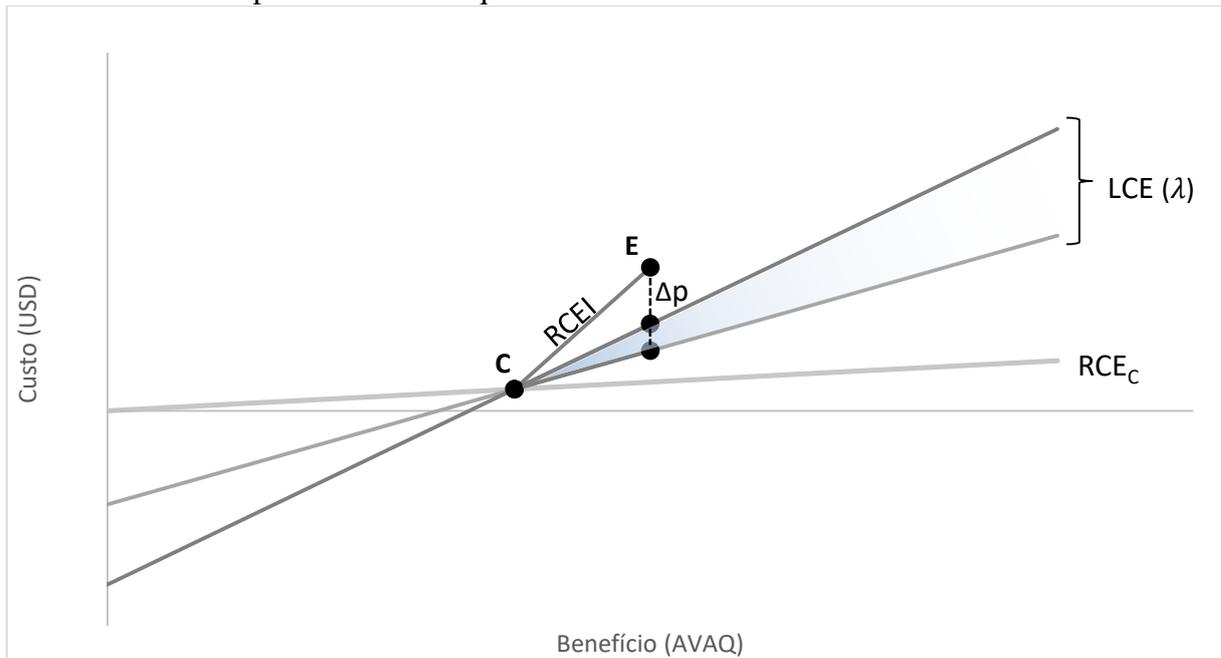
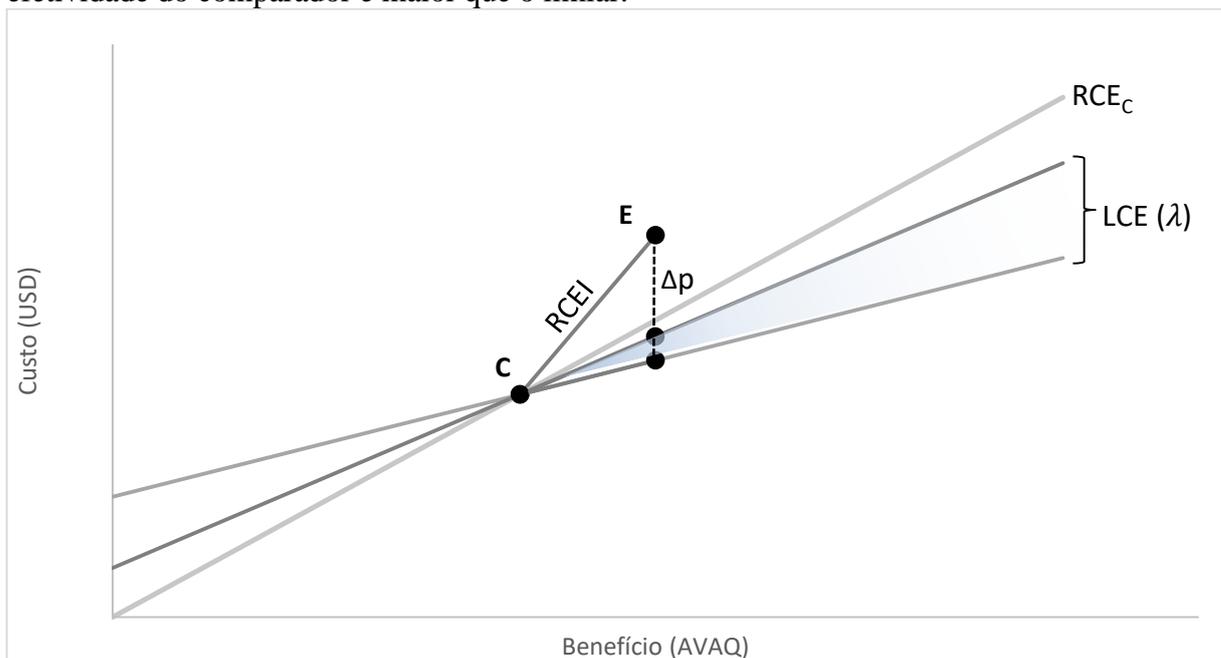


Gráfico 2. Razão de custo-efetividade do medicamento entrante quando a razão de custo-efetividade do comparador é maior que o limiar.



Paulden (2018) aponta oito objetivos que os tomadores de decisão podem considerar na determinação do limiar. Dentre os objetivos mencionados pelo autor, apenas dois seriam razoáveis para serem adotados: i. *maximizar o excedente do consumidor, garantindo ao produtor uma proporção do excedente combinado e também sujeito a que nenhum benefício líquido seja negativo*; ou ii. *maximizar o excedente do produtor, garantindo ao consumidor uma parte do excedente combinado e sujeito a que nenhum dos benefícios líquidos seja negativo*. O limiar calculado por custo de oportunidade representa apenas um objetivo possível: *maximizar o excedente do produtor, dado que nenhum dos benefícios líquidos seja negativo*. Esse achado é paradoxal com a noção usual de que o limiar de custo de oportunidade tem o objetivo de maximizar saúde. É razoável pensar, em primeiro lugar, que κ e 0 não serão os limiares escolhidos por zerar o benefício líquido do consumidor, e, em segundo lugar, que os tomadores de decisão se preocupam em maximizar os benefícios dos consumidores, mas que existe interesse em incentivar a P&D de novos produtos. Como, por pressuposto, o preço mínimo do medicamento ocorre quando o limiar é determinado em β , um valor de limiar razoável estará entre β e κ .

Pelo **Corolário 2** e pela definição de κ (i. e. κ é o valor de limiar de custo-efetividade (λ) que faz com que o benefício líquido em saúde seja nulo; o preço-sombra de uma unidade de efetividade), tem-se que:

Corolário 3. *Quando $RCE_C > \kappa$, $RCE_E < RCE_C$ é uma condução sine qua non para maximização.*

É razoável pressupor que as tecnologias serão comercializadas com preço acima de equilíbrio em um mercado farmacêutico oligopolístico. Logo, a razão de custo-efetividade do comparador (RCE_C) será tipicamente maior do que β e menor do que κ uma vez que, por definição, κ é o valor máximo do limiar de custo-efetividade (λ). Portanto, no caso da RCE_C ser menor que κ , a RCE_C pode ser uma estimativa plausível para o limiar de custo-efetividade de tecnologias substitutas, que cumpre com o objetivo de maximizar o excedente do consumidor, garantindo ao produtor uma parte do excedente combinado para estimular P&D. Esse limiar faz com que a efetividade extra marginalmente superior de uma tecnologia substituta que não proporciona melhorias em termos de inovação e equidade seja valorada na mesma taxa da efetividade do comparador, conforme demonstrado pela equação (4), quando se substitui λ pela RCE_C :

$$\hat{p}_E \leq E_E(RCE_C)(6)$$

Como anteriormente discutido, as avaliações econômicas em saúde podem ser utilizadas para negociação de preços de tecnologias a serem incorporadas no sistema. No entanto, apenas uma pequena parcela das novas tecnologias é inovadora. Nessa subseção, discutimos um limiar de custo-efetividade a ser aplicado na avaliação e negociação de preços de tecnologias substitutivas para incorporação em sistemas de saúde. Considerando que essas apenas adicionam benefícios marginalmente pequenos no sistema e muitas vezes não estão associadas a considerações éticas relevantes ou valor de inovação, não faz sentido permitir uma perda de eficiência no tratamento daqueles pacientes para incorporá-las. Foi postulado que o limiar calculado por custo de oportunidade representa o valor máximo que o limiar pode adotar (κ) e que deve haver um limiar (β) que maximiza o excedente dos consumidores. Para que uma tecnologia substituta seja listada, o custo de tratamento associado a ela deve seguir a relação: $\hat{p}_E \leq \hat{p}_C + \Delta E\lambda$. Não existe motivo para imaginarmos que o mercado oligopolístico da saúde pratique preços abaixo do custo econômico. Dessa forma, a razão de custo-efetividade do comparador, quando menor do que κ , pode ser considerada uma estimativa plausível para o limiar de custo-efetividade (λ) que cumpre o objetivo de maximizar o benefício líquido dos consumidores garantindo aos produtores uma parte do excedente combinado para estimular P&D; *i. e.* estaria entre β e κ . Em conclusão, o preço das tecnologias substitutas deveria ser limitado pela eficiência dos comparadores.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a custo-efetividade do aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde comparado às tecnologias atualmente disponíveis e determinar o preço máximo aceitável para incorporação do produto.

2.2 Objetivos específicos

Conduzir uma revisão de literatura sobre os métodos para definição do limiar de custo-efetividade e os limiares definidos implícita e explicitamente no mundo.

Construir um modelo econômico para a avaliação da incorporação do aripiprazol para o tratamento de pacientes com esquizofrenia comparado aos outros antipsicóticos disponíveis no Sistema Único de Saúde e definir o preço máximo para incorporação a partir de um método para tecnologias substitutivas.

3 LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE: MÉTODOS PARA A DEFINIÇÃO E CASOS AO REDOR DO MUNDO

André Soares Santos, MSc¹; Augusto Afonso Guerra-Junior, PhD^{1,2}; Brian Godman, PhD^{3,4}; Alec Morton, PhD⁵; Cristina Mariano Ruas, PhD¹.

¹Departamento de Farmácia Social – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – CEP 31.270-901 – Belo Horizonte, Brasil.

²Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (Ccates) – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – CEP 31.270-901 – Belo Horizonte, Brasil.

³Departamento de Farmacoepidemiologia, Instituto Strathclyde de Farmácia e Ciências Biomédicas, Universidade de Strathclyde, 161 Cathedral Street, Glasgow, UK.

⁴Divisão de Farmacologia Clínica, Instituto Karolinska, Hospital Universitário Karolinska Huddinge, SE 141 86, Estocolmo, Suécia.

⁵Departamento de Ciências de Gestão, Escola de Negócios da Universidade de Strathclyde, Glasgow, UK.

Autor para correspondência: André Soares Santos, telefone +55 31 991808788, e-mail andressantos111@gmail.com.

Artigo publicado⁴.

3.1 Resumo

INTRODUÇÃO: Os limiares de custo-efetividade (LCE) são usados para julgar se uma intervenção representa suficiente valor por dinheiro para ser incorporado em sistemas de saúde. Esse estudo foi motivado pelo contexto brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), no qual estão sendo conduzidas reuniões para decidir sobre a definição de um limiar. **ÁREAS COBERTAS:** Uma busca eletrônica foi conduzida nas bases Medline (via PubMed), Lilacs (via BVS) e ScienceDirect, seguida de uma busca complementar em referências de estudos incluídos, Google Acadêmico e resumos de congresso. Os LCE são usualmente calculados através de três abordagens diferentes: o método de disposição a pagar, representante da teoria da economia do bem-estar social; o método da decisão precedente, baseado no valor de uma tecnologia já financiada pelo sistema; e o método de custo de oportunidade, que vincula o limiar ao benefício em saúde deslocado, considerando a existência de orçamentos escassos. Na maior parte dos países, um limiar de custo-efetividade nunca foi formalmente adotado. Alguns países definiram limiares para serem usados em suas decisões, mas com alguma flexibilidade para considerar outros fatores. Em países que não tem um limiar explícito, um limiar implícito pode ser determinado por pesquisas em alguns casos. **COMENTÁRIO DE ESPECIALISTA:** Os LCE têm um importante papel como uma ponte entre o mundo das pesquisas acadêmicas e o mundo real da priorização em saúde. A definição de um limiar é essencial para a construção de um sistema de ATS transparente e eficiente.

PALAVRAS-CHAVE: Análise Custo-Benefício; Economia Médica; Farmacoeconomia; Literatura de Revisão como Assunto; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Economia da Saúde.

3.2 Introdução

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) conta com análises de dados clínicos, epidemiológicos e econômicos para tomar decisões sobre a alocação dos escassos recursos da saúde pública (SCHWARZER et al., 2015; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973; WORLD

⁴SANTOS, André Soares; GUERRA-JUNIOR, Augusto Afonso; GODMAN, Brian; MORTON, Alec; RUAS, Cristina Mariano. Cost-effectiveness thresholds: methods for setting and examples from around the world. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*, v. 18, n. 9, 2018. DOI: 10.1080/14737167.2018.1443810.

HEALTH ORGANIZATION, 2016). O principal desfecho de uma análise de custo-efetividade (ACE) é a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), que mede o custo de uma unidade extra de benefício ganho com uma nova tecnologia (DRUMMOND et al., 2015; KIRKDALE et al., 2010; PARIS; BELLONI, 2013; SCHWARZER et al., 2015). Na maioria dos casos, novas tecnologias que se candidatam a financiamento público possuem custos e efetividade mais altos que as tecnologias atualmente utilizadas (GODMAN et al., 2016; GODMAN; WILD; HAYCOX, 2017; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; HOWARD et al., 2015; KANTARJIAN et al., 2014; KELLY; SMITH, 2014). Para que uma nova tecnologia seja recomendada com base em uma avaliação econômica completa, várias autoridades argumentam que a RCEI deve ser comparado a um limiar de custo-efetividade (LCE) que represente o valor máximo aceitável por uma unidade extra de benefício (BERTRAM et al., 2016; CLAXTON et al., 2015b; DRUMMOND et al., 2015; EICHLER et al., 2004; MARSEILLE et al., 2015; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; PARIS; BELLONI, 2013; SCHWARZER et al., 2015).

Apesar das avaliações econômicas serem mandatórias no processo de ATS em vários países, como Brasil, EUA, Canadá e Austrália, um LCE explícito nunca foi estabelecido para a avaliação de novas tecnologias em seus sistemas nacionais de saúde (BRASIL, 2011a, 2011b; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016). Muitos países não especificam um limiar argumentando que os benefícios destes limites são controversos (BERTRAM et al., 2016; CLEEMPUT et al., 2011; EICHLER et al., 2004; GROSSE, 2008; MARSEILLE et al., 2015; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; PARIS; BELLONI, 2013; REMME; MARTINEZ-ALVAREZ; VASSALL, 2017; SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015). Já foi sugerido que o uso de um LCE explícito pode dar aos fabricantes um incentivo para aumentar artificialmente os preços dos novos produtos para atingir o LCE e que poderia afetar adversamente a flexibilidade dos tomadores de decisão, apesar de haver pouca evidência do último (CAIRNS, 2016; CLAXTON et al., 2008; DRUMMOND et al., 2015; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008). Além disso, um LCE explícito pode desencadear a reavaliação de decisões prévias (HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016). A adoção de limiares altos pode contribuir para o aumento dos gastos em saúde e diminuição da cobertura do sistema de saúde, especialmente em países de baixa e média renda (CULYER, 2016; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; REVIL et al., 2014). Por outro lado, o estabelecimento de métodos apropriados para a definição do limiar pode ser útil para os sistemas de saúde como uma forma de negociar preços, aumentar a transparência da tomada de decisão e melhorar o valor por dinheiro na saúde pública (BERTRAM et al., 2016; EICHLER

et al., 2004; HARRIS et al., 2008; MATUSEWICZ et al., 2015; SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015; THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT HEALTHCARE, 2014).

A inexistência de um método padrão para determinar os limiares (LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015) parece ter dado aos fabricantes uma maneira de justificar a solicitação de preços mais altos para novos medicamentos (NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; PARIS; BELLONI, 2013; REVIL et al., 2014; WOODS et al., 2016). O objetivo desse estudo é revisar os métodos para definição de um limiar de custo-efetividade e apresentar alguns exemplos de valores definidos explicita e implicitamente ao redor do mundo. Nós discutimos o que constituiria um método adequado e razoável para definir o limiar e as implicações de um LCE explícito para ATS. Esse estudo foi motivado pelo contexto brasileiro de ATS, no qual reuniões vêm sendo conduzidas para decidir sobre a definição explícita de um limiar⁵ (BRASIL, 2015, 2017e).

Para responder esse objetivo, foi conduzida uma revisão de literatura. Uma busca eletrônica nas bases de dados do Medline (*via* PubMed), Lilacs (*via* BVS) e ScienceDirect foi realizada para identificar publicações que tratavam de métodos para a definição do LCE e casos de países que tem um valor definido para basear as recomendações, seguida de uma busca complementar nas referências de estudos incluídos, Google Acadêmico e resumos de congressos. As buscas foram realizadas em janeiro de 2017. Os resultados foram divididos em três seções: a primeira descreve os principais métodos para a definição de um LCE; a segunda reporta casos onde o limiar foi definido ou inferido no mundo; e a terceira trata das implicações dos limiares para ATS. Foram selecionados países e agências que representam uma variedade de sistemas de saúde.

3.3 Abordagens metodológicas para a definição de um limiar de custo-efetividade

A maioria das pesquisas sobre limiares de custo-efetividade sugerem a sua definição por três abordagens diferentes (HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; PAULDEN; O'MAHONY; MCCABE, 2017; VALLEJO-TORRES; GARCÍA-LORENZO; SERRANO-AGUILAR, 2017): a *disposição a pagar* (DAP) por unidade de desfecho, representante da teoria do bem-estar social; o método da *decisão precedente*, que é baseada no valor de uma alternativa terapêutica previamente incorporada; e o método de *custo de oportunidade*, que

⁵ Projeto de Lei do Senado N° 415/2015, que propõe tornar obrigatória a definição e a divulgação do limiar de custo-efetividade para ser utilizado na análise das solicitações de incorporação de tecnologias no âmbito do SUS (BRASIL, 2015).

vincula o limiar ao volume de saúde deslocado pela entrada de uma nova tecnologia, considerando a existência de orçamentos escassos. Outros métodos vêm sendo desenvolvidos ou adaptados nos últimos anos. Um deles é a fronteira de eficiência utilizada na Alemanha (CARO et al., 2010; INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE, 2009).

3.3.1 O método de disposição a pagar (DAP)

Nesse método, o limiar é estimado através de dados de preferência coletados diretamente da população através de questionários de valoração contingente, ou indiretamente, a partir da postura do consumidor no mercado, disposição a pagar por redução do risco de morte ou disposição a aceitar um risco (EICHLER et al., 2004; VALLEJO-TORRES et al., 2016). Esses métodos destinam-se a extrair o máximo valor que um indivíduo estaria disposto a desembolsar para obter uma determinada quantidade benefício em saúde, usualmente uma pequena diferença em utilidade agregada para gerar o valor de um ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ). Inicialmente, a diferença em utilidade de dois ou mais estados de saúde é estimada, comumente através de *Standard Gamble* ou *Time Trade-Off*; posteriormente a disposição a pagar é avaliada para essa diferença (SHIROIWA et al., 2010; VALLEJO-TORRES et al., 2016).

O método de valoração contingente consiste na aplicação de um questionário estruturado com todas as informações relevantes sobre a tecnologia e comparadores, condições de saúde e contexto para informar os respondentes antes da decisão (ARROW et al., 1993; GODOI et al., 2017; HAAB; MCCONNELL, 2002). A DAP pode ser extraída através de uma pergunta direta; um jogo de lances, no qual faz-se uma pergunta direta seguida de acréscimos e decréscimos de valor até que uma estimativa seja alcançada; cartões de pagamento, que contém valores para o respondente escolher; e de uma escolha discreta, na qual os participantes vão simplesmente responder “sim” ou “não” a um único valor, que pode ser diferente entre os participantes, seguido por uma análise estatística dos dados (GODOI et al., 2017; HAAB; MCCONNELL, 2002). O questionário deve, preferencialmente, ser aplicado através de entrevistas presenciais e os respondentes devem ser lembrados dos custos de oportunidade das alternativas terapêuticas (ARROW et al., 1993; FOREIT; FOREIT, 2004). O jogo de lances e a escolha discreta são os métodos mais comuns e confiáveis para avaliar a DAP (FOREIT; FOREIT, 2004; GODOI et al., 2017; HAAB; MCCONNELL, 2002; LEE et al., 2015).

A valoração contingente pode não prover uma avaliação acurada da DAP/AVAQ. Estados de bem-estar social confiam em mecanismos de proteção baseados em justiça social e

solidariedade (ERMISCH et al., 2016; FLEURY; OUVENEY, 2008). Já foi demonstrado que indivíduos podem não estar tão dispostos a pagar pela saúde de outras pessoas quanto pagariam pela sua própria. Shiroiwa *et al.* (2010) observou diferentes valorações individuais de DAP/AVAQ para a sociedade, para o próprio indivíduo e para sua família. A DAP/AVAQ depende da gravidade, raridade e estigma social da doença (GROSSE, 2008; OTTERSEN et al., 2016; PARIS; BELLONI, 2013; SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015; THAVORNCHAROENSAP et al., 2013) e indivíduos podem ter pouca conexão emocional com escolhas que são muito remotamente distantes das suas experiências e preocupações no dia-a-dia. A noção de que os tratamentos em saúde devem ser providos independentemente da capacidade do paciente de arcar com seus custos é muito anterior ao SUS e está fortemente integrada na sociedade. Mesmo em países de primeiro mundo, fazer com que a população entenda as limitações que o orçamento da saúde impõe não é uma meta alcançável em curto prazo (DANIELS, 1999). Blumstein (1997) declara que pessoas em países democráticos acreditam que os governos deveriam proteger vidas a qualquer custo, no entanto não estão dispostos a pagar o preço necessário para atingir esse objetivo.

Convém ressaltar que a DAP e a disposição a aceitar, ao contrário das predições iniciais, são substancialmente diferentes uma da outra. Essa diferença se deve ao efeito da dotação (KAHNEMAN; KNETSCH; THALER, 1990, 1991). Preferências individuais não se convertem diretamente em viabilidade, considerando que a valoração individual de benefícios não está vinculada ao processo de formação do orçamento e pode apenas muito indiretamente influenciá-lo (CULYER et al., 2007; VALLEJO-TORRES et al., 2016). Como a DAP não está vinculada ao orçamento, essa abordagem não deve levar à maximização da saúde (CULYER, 2016; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Conseqüentemente, as estimativas de DAP para o LCE usualmente retornam valores de limiar muito altos comparados a abordagem de custo de oportunidade (EICHLER et al., 2016; VALLEJO-TORRES; GARCÍA-LORENZO; SERRANO-AGUILAR, 2017).

3.3.2 O método da decisão precedente

Outro caminho para estimar o limiar é baseado na razão de custo-efetividade (RCE) de uma intervenção que já foi aprovada para financiamento. Os valores de 50.000 USD/AVAQ nos EUA ou os valores atualizados de 100.000 ou 150.000 USD/AVAQ são exemplos destes valores (GROSSE, 2008; MARSEILLE et al., 2015; NEUMANN; COHEN, 2015; NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014; UBEL et al., 2003). A ideia geral é que se a

sociedade já paga por um tratamento, qualquer alternativa com eficiência maior seria aceitável. Esse valor arbitrário pode ser muito alto ou baixo, já que não há motivo para acreditar que essas decisões precedentes foram tomadas racionalmente (SCHWARZER et al., 2015). O valor pode, por exemplo, ser definido por uma decisão política em vez de modelos baseados em evidências, e podem estar sujeitos a exploração, como visto com medicamentos para o câncer ou doenças órfãs (EICHLER et al., 2016; HAYCOX, 2016; MARSEILLE et al., 2015; SIMOENS, 2011; SIMOENS et al., 2013). Adicionalmente, essa abordagem não leva em consideração a viabilidade econômica das intervenções, correndo o risco de crescimento descontrolado dos gastos em saúde (BARRETT et al., 2006; GAFNI; BIRCH, 2006; MARSEILLE et al., 2015; UBEL et al., 2003), e pode levar a mais perdas que ganhos em termos de desfechos (CULYER, 2016; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016). O limiar definido por decisões precedentes são usualmente fixos, não sujeitos a depreciação quando alternativas mais eficientes entram no mercado ou ajuste pela inflação (MARSEILLE et al., 2015; UBEL et al., 2003).

3.3.3 O método do custo de oportunidade

A abordagem de custos de oportunidade pode ser rastreada desde trabalhos de Weinstein e Zeckhauser, na década de 1970, sobre a maximização de desfechos em cenários com escassez de recursos (WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Ela assume que todo o orçamento vai ser gasto na tentativa de obter o máximo retorno possível em termos de saúde através da alocação das alternativas terapêuticas da mais eficiente para a menos eficiente (CULYER, 2016; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Os custos de oportunidade são medidos em benefícios em saúde perdidos (CULYER, 2016), que podem ser expressos em unidades de saúde que associam mortalidade e morbidade (AVAI ou anos de vida ajustados pela incapacidade [AVAI], por exemplo). Os princípios básicos desses modelos são que o LCE não pode ser calculado independentemente do orçamento da saúde e que a incorporação de novas tecnologias, que impõe custos adicionais ao sistema de saúde, pode provocar o deslocamento de intervenções financiadas (CULYER, 2016; MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008; VALLEJO-TORRES et al., 2016). Tecnologias com RCEI menor que o limiar devem prover um balanço positivo entre benefícios em saúde ganhos e perdidos (CLAXTON et al., 2015b; CULYER, 2016; EICHLER et al., 2016; GAFNI; BIRCH, 2003; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; VALLEJO-TORRES; GARCÍA-LORENZO; SERRANO-AGUILAR, 2017; WOODS et al., 2016). Realocação ótima deveria envolver a expansão da

utilização das tecnologias mais custo-efetivas com o deslocamento de tecnologias menos custo-efetivas (ECKERMANN; PEKARSKY, 2014; EICHLER et al., 2016; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; PAULDEN; O'MAHONY; MCCABE, 2017). Limiares múltiplos podem ser necessários em sistemas com orçamentos separados (CULYER, 2016; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016), mas pode ser demonstrado que dividir o orçamento da saúde é, em geral, subótimo (EICHLER et al., 2016).

Alguns autores sugerem que os limiares estimados por custo de oportunidade podem ser melhor estimados através de uma *league table* (VALLEJO-TORRES et al., 2016). Uma *league table* de custo-efetividade lista estratégias terapêuticas alternativas em ordem de desejabilidade baseada no RCEI e as aloca considerando os custos até o limite do orçamento (CULYER, 2016; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Podem ser aplicadas para condições específicas ou através de todo o sistema (MAUSKOPF; RUTTEN; SCHONFELD, 2003). O LCE é definido como a última RCEI aceita (EICHLER et al., 2004; GERARD; MOONEY, 1993; MARSEILLE et al., 2015; NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014; SCHWARZER et al., 2015). O modelo de “estante de livros” pode ser considerado uma outra forma de representar *league tables*. Ele consiste de um gráfico bidimensional computando a razão de efetividade-custo no eixo y e o impacto orçamentário no eixo x. O produto dos eixos representa o benefício em saúde da sociedade com aquelas tecnologias. As alternativas devem ser alocadas até o limite do orçamento da saúde. A RCE da última tecnologia aceita corresponde ao LCE (CULYER, 2016; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014; REMME; MARTINEZ-ALVAREZ; VASSALL, 2017).

A aplicação de *league tables*/estante de livros para expressar custos de oportunidade é difícil. A construção das tabelas exige informações de qualidade sobre custos e benefícios para todas as tecnologias, o que pode não estar disponível (MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2013), especialmente em países de baixa e média renda. Todas as intervenções têm que ser medidas pelo mesmo método para permitir comparações diretas. Outro problema é que preferências sociais expressas por decisões políticas não são levadas em consideração. As *league tables*, no entanto, são capazes de combinar medidas de eficiência e viabilidade, já que o tamanho da lista depende do orçamento disponível (BLUMSTEIN, 1997; CLEEMPUT et al., 2011; DRUMMOND; TORRANCE; MASON, 1993; EICHLER et al., 2004; GROSSE, 2008; MARSEILLE et al., 2015; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014), e já foi utilizada para ranquear intervenções para HIV e doença cardiovascular (MAUSKOPF; RUTTEN; SCHONFELD, 2003). Se corretamente construída, uma *league table* de custo por AVAQ pode prover informações para a tomada de decisão (DRUMMOND; TORRANCE; MASON, 1993).

Claxton e colaboradores (2015) agregaram dados sobre mudanças nos gastos totais do serviço de saúde inglês, mudanças na mortalidade e qualidade de vida ajustadas pelo gênero e idade para determinar um LCE a partir de uma abordagem de custo de oportunidade sob a perspectiva do suprimento. Se a RCEI da tecnologia é mais baixa que o LCE, então seu financiamento geraria mais ganhos do que perdas em saúde na média (CLAXTON et al., 2015b; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014). Essa parece ser a melhor abordagem até então já que evita a dificuldade de ter que analisar todas as tecnologias no sistema, apesar das incertezas relacionadas à confiabilidade dos dados sobre expectativa de vida ajustada pela qualidade e a ignorância parcial das preferências sociais.

Há controvérsias em saber se a aplicação deste limiar vai aumentar benefícios em saúde condicionalmente, considerando que a alternativa menos custo-efetiva seria desinvestida, ou incondicionalmente, independente do que fosse desinvestido ou deslocado na prática. Abordar o desinvestimento sem considerações sobre quais tecnologias estão sendo desinvestidas pode levar a realocação subótima (CULYER, 2016; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014). Para cenários de realocação subótima, Eckermann & Pekarsky (2014) propuseram o uso de um preço-sombra para ajustar o sistema em direção a eficiência alocativa. Se o custo de uma nova intervenção fosse ajustado para atingir o LCE calculado, então o benefício líquido em saúde (BLS) seria o mesmo que num processo de realocação ótima. Paulden e colaboradores (2014) afirmam que essa abordagem é improvável de ser aplicada na prática enquanto não houver processos para identificar as alternativas mais e menos eficientes do sistema enquanto orçamentos contraem e expandem (PAULDEN; MCCABE; KARNON, 2014).

Algumas limitações dessa abordagem são que os tomadores de decisão são considerados maximizadores de saúde, sem considerações sobre outros objetivos do sistema (como promoção do acesso a inovações e redução de inequidades sociais) e problemas de medição, como falta de informação ou informações incompletas e assimétricas (PAULDEN; MCCABE; KARNON, 2014). A valoração da melhoria em estados de saúde também é ignorada para propósito de definição do limiar (VALLEJO-TORRES et al., 2016). A realocação ótima pode envolver eliminar tecnologias efetivas, o que pode ser politicamente difícil por conta de intervenções com ranqueamento interno e o efeito da dotação (CULYER, 2016; ERMISCH et al., 2016; FRANKEN; KOOPMANSCHAP; STEENHOEK, 2014; SCHWARTZ, 2004; SCHWARZER et al., 2015). Intervenções com ranqueamento interno refere-se a tecnologias que são mais efetivas para determinados pacientes do que para outros. Melhor direcionamento pode ser uma estratégia para realocar recursos mal utilizados nesse caso (CULYER, 2016; THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT HEALTHCARE, 2014). O efeito da dotação está

associado à aversão à perda e à falha em antecipar a utilidade relacionada à posse. Então, em termos de preferências, perdas pesam mais ao indivíduo que ganhos (KAHNEMAN; KNETSCH; THALER, 1990, 1991).

Os determinantes do limiar são a demografia subjacente e carga de doença, ambientes locais, culturas e valores sociais, e o orçamento da saúde (CULYER, 2016; MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008). O limiar é também dependente da perspectiva e contexto da decisão já que formuladores de políticas diferentes devem ter diferentes restrições orçamentárias (como governo ou outros pagadores por serviços de saúde) (NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014). Diferentes perspectivas (*e. g.* sociedade, indivíduo e terceira parte pagadora) podem limitar a comparabilidade de valores entre países.

3.4 Limiares de custo-efetividade pelo mundo

Na maior parte das sociedades, um limiar de custo-efetividade explícito nunca foi formalmente adotado. Alguns países, como o Reino Unido, definem um limiar a ser usado nos limites de suas decisões, mas com alguma flexibilidade para considerar outros fatores. Em alguns lugares, um limiar implícito pode ser definido por pesquisa em decisões precedentes. Uma comparação de limiares implícitos e explícitos dos países avaliados pode ser encontrada no **Apêndice A**. No restante dessa seção, nós sumarizamos nossos achados, primeiro em nível internacional e posteriormente para países da Europa, Ásia, Oceania e Américas.

3.4.1 Internacional

O LCE mais utilizado internacionalmente é baseado em um ano de saúde perfeita recomendado pela *Commission on Macroeconomics and Health* e publicado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (BERTRAM et al., 2016; MARSEILLE et al., 2015; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). O objetivo primário parecia ser de conectar o limiar a uma base nacional objetiva de viabilidade (EICHLER et al., 2004) e sugerir que o valor de um ano de vida ajustado por utilidade deveria refletir fatores além da renda, como mudanças de longevidade, dor e sofrimento (NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014). Em 2005, as partes responsáveis pelo programa *WHO's Choosing Interventions that are Cost-Effective project* (WHO-Choice) sugeriram que alternativas com RCEI menor que três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país por ano de vida ajustado pela incapacidade (AVAI) deveriam ser considerados custo-efetivos. Esse valor foi

incorporado em estudos econômicos através do mundo (BERTRAM, 2017; BERTRAM et al., 2016; MARSEILLE et al., 2015; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001, 2016). A OMS parece estar tentando se dissociar dessa recomendação inicial (BERTRAM, 2017; BERTRAM et al., 2016; MARSEILLE et al., 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Essa abordagem tem grandes limitações e foi muito criticada por economistas da saúde (NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; REVIL et al., 2014). Os limiares baseados em PIB *per capita* usualmente são considerados superiores aos limiares definidos por custo de oportunidade (BERTRAM et al., 2016; CLAXTON et al., 2015b; WOODS et al., 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001), o que significa que aqueles oferecem uma constrição pobre para a incorporação de novas tecnologias no sistema. Consequentemente, não diferenciam entre intervenções que oferecem bom ou mal valor por dinheiro (MARSEILLE et al., 2015; SCHWARZER et al., 2015), expõe o sistema ao risco de aumentos orçamentários inaceitáveis quando novos medicamentos são lançados e pode provocar mais perdas de saúde que ganhos em sistemas com orçamentos fixos.

Woods e colaboradores (2016) usaram um método que utiliza a definição de curvas de elasticidade da renda para o valor estatístico de uma vida⁶ para gerar uma faixa de valores de limiar, baseados na análise do limiar do NICE e a diferença de renda em PIB *per capita* entre os países, assumindo que as curvas se manteriam estáveis através dos países. Eles estimaram um limiar de 3 a 116 PPP-USD/AVAQ para o Malawi (1%–51% PIB *per capita*), 44 a 518 (4%–51% PIB *per capita*) para o Camboja, 422 a 1,967 (11%–51% PIB *per capita*) para El Salvador, 472 a 1,786 (14%–51% PIB *per capita*) para a Indonésia, 4,485 a 8,018 (33%–59% PIB *per capita*) para o Cazaquistão, 4,896 a 9,436 (31%–60% PIB *per capita*) para o Chile, 18.609 (48% PIB *per capita*) para o Reino Unido, 25,292 a 31,915 (43%–93% PIB *per capita*) para o Canada, 24,283 a 40,112 (46%–75% PIB *per capita*) para os EUA, 43,211 a 93,736 (46%–75% PIB *per capita*) para a Noruega, e 43,092 a 143,342 (39%–129% PIB *per capita*) para Luxemburgo.

Shiroiwa e colaboradores (2010) usaram valoração contingente, capturando dados de seis países a partir de um questionário via web, para determinar o LCE. Eles encontraram estimativas de DAP/AVAQ para o indivíduo, para a família ou para a sociedade variando de 41.000 a 52.000 USD no Japão, 74.000 a 86.000 USD na Coreia, 66.000 a 77.000 USD em Taiwan, 36.000 a 60.000 USD no Reino Unido, 47.000 a 66.000 USD na Austrália e 62.000 a

⁶ Do inglês, *Value of a Statistical Life* (tradução nossa).

96.000 USD nos EUA. Os questionários eram relativamente simples e consideravam que o indivíduo tinha uma doença que potencialmente ameaçava sua vida imediatamente, o que é metodologicamente indesejável. Esses trabalhos (CLAXTON et al., 2015b; SHIROIWA et al., 2010; WOODS et al., 2016) exemplificam o argumento que medidas de DAP tendem a valores mais altos de limiar que abordagens de custo de oportunidade.

3.4.2 Brasil

A legislação no Brasil não estabelece um LCE (BRASIL, 2011a, 2011b, 2012, 2014a). Independentemente, é muito comum encontrar menções a valores de um a três PIB *per capita*/AVAQ na literatura, assim como nas recomendações das diretrizes metodológicas do Brasil (BRASIL, 2014a). Análises de decisões passadas da Conitec encontraram que as recomendações feitas não são largamente influenciadas pelas avaliações econômicas (CUSTÓDIO, 2017; RIBEIRO, 2017; YUBA; NOVAES; DE SOÁREZ, 2015) e, conseqüentemente, não conseguiram derivar um LCE a partir dos relatórios publicados (CUSTÓDIO, 2017; LEMMER et al., 2017; RIBEIRO, 2017; RIBEIRO et al., 2017). Avaliações econômicas parecem ser um critério secundário às recomendações. Um estudo estimou, por um método relacionado aos dispêndios em saúde e expectativa de vida, que o Brasil deveria ter um limiar entre 0,62 a 1,05 PIB *per capita*/AVAQ (PICHON-RIVIERE; AUGUSTOVSKI; MARTI, 2017).

3.4.3 Estados Unidos da América (EUA)

Um estudo retrospectivo falhou em definir o LCE para decisões do Medicare (CHAMBERS; NEUMANN; BUXTON, 2010). Existe, entretanto, um valor de 50.000 USD/AVAQ definido por decisões precedentes em avaliações de custo-efetividade nos EUA (CHAMBERS; NEUMANN; BUXTON, 2010). Esse valor parece ter sido inicialmente introduzido para avaliações de intervenções para doença renal em estágio final na década de 1980 (GROSSE, 2008; UBEL et al., 2003) e se disseminou na década de 1990 (GROSSE, 2008). Mais recentemente, os valores de 100.000 a 150.000 USD/AVAQ têm sido mais usados nas publicações (NEUMANN; COHEN, 2017). O aumento no valor do limiar é vantajoso para as companhias farmacêuticas que ficam aptas a pedir preços mais altos por suas inovações (BRAITHWAITE et al., 2008; MARSEILLE et al., 2015; NEUMANN; COHEN, 2017; NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014).

3.4.4 Inglaterra

Desde 2004, o NICE opera com um limiar explícito a ser aplicado a tecnologias candidatas a reembolso com alguma flexibilidade para permitir ao sistema incluir fatores adicionais relevantes para a decisão, incluindo preferências sociais (CLAXTON et al., 2015b; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015). Um limiar de 20.000 GBP/AVAQ foi definido e pode ser aumentado até 30.000 GBP/AVAQ por quatro considerações: acurácia do RCEI; qualidade de vida relacionada à saúde inadequadamente avaliada; inovações; e outros objetivos do NICE não relacionados à saúde (PAULDEN et al., 2014; SCHWARZER et al., 2015). Tecnologias com um RCEI até 50.000 GBP/AVAQ ainda podem ser recomendadas se estiverem relacionadas a tratamentos que estendem o fim da vida (BERTRAM et al., 2016; CLAXTON et al., 2015b; PAULDEN et al., 2014; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016; SCHWARZER et al., 2015). Claxton e colaboradores (2015a) estimaram, através de um método de custo de oportunidade, um LCE de 12.936 GBP/AVAQ. Eles argumentam veementemente que o limiar considerado pelo NICE em suas decisões pode ser muito alto, dada a restrição orçamentária. Também já foi argumentado que aumentar o limiar para considerar outros fatores pode estar prejudicando os usuários não identificados que arcam com o custo de oportunidade (AIROLDI et al., 2014; KIRKDALE et al., 2010; PAULDEN et al., 2014).

3.4.5 Canadá

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (Cadth) não explicita um LCE para o Canadá. Apesar disso, um valor de 50.000 CAD/AVAQ baseado em decisões precedentes é usualmente citado (GRIFFITHS; VADLAMUDI, 2016). Griffiths e Vadlamudi (2016) sugerem, a partir de uma análise retrospectiva, que o valor é considerado quando decisões se referem a uma necessidade de redução de preços (para atingir uma RCEI <50.000 CAD/AVAQ) ou para reforçar a decisão (a RCEI encontrado foi <50.000 CAD/AVAQ). Outras intervenções com RCEI superior a esse LCE também foram recomendadas durante o período do estudo, demonstrando que a custo-efetividade não é uma condição *sine qua non* para a recomendação. Uma revisão de decisões precedentes do *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (Cedac) de 2003 a 2007 reportou um limiar maior que 70.000 CAD/AVAQ ou ano de vida ganho (AVG) (SCHWARZER et al., 2015).

3.4.6 Tailândia

Em 2007, órgãos reguladores da Tailândia determinaram um limiar de 100.000 THB/AVAQ, equivalente a 0,8 PIB *per capita*. Com o tempo, esse limiar se tornou um poderoso instrumento de negociação de preços (BERTRAM et al., 2016). Mais recentemente, os comissários de ATS recomendaram que o limiar não deveria ser maior que 1,2 vezes a Renda Nacional Bruta (RNB) *per capita*, o que representava 160,000 THB/AVAQ em 2013 (NIMDET; NGORSURACHES, 2015).

3.4.7 Austrália

A Austrália foi um dos primeiros países a colocar ênfase explícita em evidências econômicas como um critério para decisão sobre financiamento de tecnologias (HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016). O *Australian Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) não explicita um valor de LCE para tomada de decisão (HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; PARIS; BELLONI, 2014; WHITTY; LITTLEJOHNS, 2015). Harris e colaboradores (2008) demonstraram que o custo incremental por AVAQ tem uma influência negativa significativa nas decisões, com um aumento de 10.000 AUD/AVAQ sendo associado com uma redução de 0,06 na chance de um medicamento ser listado. O estudo não foi capaz de definir um limiar, mas sugere a existência de uma relação forte entre valor por dinheiro e a chance de reembolso público de medicamentos (HARRIS et al., 2008).

3.4.8 Polônia

Na Polônia, um limiar de três PIB *per capita*/AVAQ ou AVG foi legalmente estabelecido em 2012 (BERTRAM et al., 2016; GRZYWACZ et al., 2014; JAKUBIAK-LASOCKA; JAKUBCZYK, 2014; MATUSEWICZ et al., 2015). Uma análise retrospectiva conduzida por Niewada e colaboradores (2013) encontrou que as ACE são importantes para a explicação de decisões negativas da *Agency for Health Technology Assessment in Poland* (AHTAPol), mas não encontraram uma relação clara entre custo-efetividade e impacto orçamentário para recomendações positivas ou negativas. Eficácia clínica foi considerado o

critério mais importante para as decisões e a custo-efetividade parece ser um critério secundário (NIEWADA et al., 2013).

3.4.9 Alemanha

O *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*⁷ (IQWiG) usa um modelo de fronteira de eficiência para emitir recomendações sobre reembolso de novas tecnologias (CARO et al., 2010; GODMAN et al., 2012; INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE, 2009; KLINGLER et al., 2013; MATUSEWICZ et al., 2015). Sob a abordagem de fronteira de eficiência do IQWiG, todas as intervenções relevantes para uma condição específica são identificadas e plotadas em um gráfico bidimensional no qual o eixo y representa a efetividade clínica e o eixo x os custos (CARO et al., 2010; KLINGLER et al., 2013; STOLLENWERK et al., 2014). A inclinação do segmento entre duas alternativas representa a RCEI (INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE, 2009; KLINGLER et al., 2013). A inclinação dos dois últimos pontos plotados representa o LCE a ser comparado com o RCEI de tecnologias entrantes. Alternativas sob a fronteira de eficiência são dominadas absolutamente ou estendidamente (CARO et al., 2010; EICHLER et al., 2004). A inclinação da fronteira tende a decrescer quando os benefícios crescem, representando retornos marginais decrescentes. A perspectiva adotada considera os custos para os cidadãos, incluindo custos pessoais com saúde que usualmente são excluídos de análises econômicas (CARO et al., 2010).

Para o IQWiG, a fronteira de eficiência não provê uma decisão. As decisões são tomadas com base em fatores além da eficiência. O foco é em estabelecer os benefícios relativos em saúde em áreas terapêuticas bem definidas, e não em definir prioridades através do sistema. Adicionalmente, baseia-se na visão de que pacientes não deveriam ser excluídos do tratamento apenas por uma questão de custos, sem uma avaliação de custos de oportunidade ou deslocamento de tecnologias (CARO et al., 2010). As avaliações econômicas apenas consideram tecnologias consideradas superiores na análise de benefícios, criando um problema com a impossibilidade de financiar tecnologias menos efetivas e mais baratas. Sculpher e Claxton (2010) argumentam que a interpretação do contexto das decisões pelo painel que recomendou a fronteira de eficiência é muito restrita, falha em definir o conceito de valor, não considera custos de oportunidade na área da saúde ou em outras áreas, dá pouca atenção à forma

⁷ Instituto para qualidade e eficiência em saúde.

como os desfechos deveriam ser medidos e falha em examinar as implicações para abordar adequadamente os desafios a serem encontrados com essa abordagem (SCULPHER; CLAXTON, 2010). A implementação de LCE separados por áreas leva a alocação subótima de recursos (EICHLER et al., 2004).

3.4.10 Irlanda

Os órgãos reguladores da Irlanda estabeleceram legalmente um limiar de 45.000 EUR/AVAQ em 2012, depois de um acordo entre governo e indústrias. Esse valor substituiu o limiar implícito de 20.000 EUR/AVAQ previamente utilizado. Novos medicamentos com RCEI menor que 45.000 EUR/AVAQ terão o reembolso garantido, enquanto outros medicamentos passarão por negociação. Argumenta-se que o valor escolhido não tem base empírica e deveria ser revisado para considerar custos de oportunidade (O'MAHONY; COUGHLAN, 2014, 2016).

3.4.11 Japão

No Japão, as ACE adquiriram status oficial em 2016. Até então, não há consenso sobre um limiar com autores referindo-se ao limiar de 20,000 a 50,000 GBP/AVAQ do NICE. Estudos mais recentes calcularam o LCE, através de uma abordagem de DAP, entre 25.000 e 100.000 USD/AVAQ para diferentes cenários de doenças e condições de fim de vida (KAMAE; SUGIMOTO, 2016).

3.4.12 Suécia

O limiar implícito para o *Statens beredning för medicinsk och social utvärdering* (SBU) da Suécia é estimado entre 700.000 e 1.220.000 SEK/AVAQ (80.000 a 135.000 EUR/AVAQ). Cada aumento de 1.000 SEK no custo por AVAQ diminui a possibilidade de subsídio em 0,06. Até o custo por AVAQ de 500,000 SEK (56.500 EUR), que é considerado uma regra geral para o limiar na Suécia, a chance de aprovação é de 91 e 98% para doenças não graves e graves, respectivamente (SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015).

3.4.13 Nova Zelândia

A *Pharmaceutical Management Agency* (Pharmac) atualmente não tem LCE explícito. A Pharmac opera sob um orçamento fixo. A ACE é apenas um critério entre nove usados para a tomada de decisões e a tecnologia apenas pode ser considerada custo-efetiva se for prioritável contra outras propostas no momento (GODMAN et al., 2015; METCALFE et al., 2012; PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AGENCY, 2012).

3.4.14 Holanda

As avaliações econômicas são rotineiramente utilizadas para decisões sobre reembolso de novas tecnologias na Holanda, supostamente com impacto limitado (FRANKEN; KOOPMANSCHAP; STEENHOEK, 2014). Não existe LCE formal. O *College voor Zorgverzekeringen*⁸ (CVZ) sugere uma faixa de valores de 10.000 a 80.000 EUR/AVAQ para serem utilizadas nos estudos de ATS, dependendo da gravidade da doença. Esses valores não são propriamente limiares, já que não são preditivos e as decisões são tomadas em termos do balanço com outros critérios (FRANKEN; KOOPMANSCHAP; STEENHOEK, 2014; VAN KAMPEN et al., 2017). Outros valores reportados na literatura são 20.000 EUR/AVAQ (DE JONG et al., 2017; HELSPER et al., 2017) e 20.000 a 50.000 EUR/AVAQ (VAN DER POL et al., 2017).

3.4.15 Noruega

Não existe limiar oficial a ser aplicado em estudos de ATS na Noruega (JIMÉNEZ; TORKILSENG; KLEMP, 2015). Independentemente, um limiar de 500.000 NOK/AVAQ é comumente citado na literatura (BURGER et al., 2014; SAMDAL et al., 2009). O Terceiro Comitê Norueguês para Definição de Prioridades no Setor da Saúde recentemente liberou um novo *framework* para a definição de prioridades no sistema de saúde, baseado na maximização de saúde, carga de doença, equidade, transparência, participação do usuário e análises sistemáticas e efetivas. O Comitê recomendou a determinação de um limiar, por custo de oportunidade, baseado na perda de vida associada com a condição em três classes que constituem um “modelo de escadaria” (OTTERSEN et al., 2016). Dessa forma, quanto maior a perda causada pela doença, maior será o limiar para a intervenção. Uma consequência disso é

⁸ Conselho de Seguro-Saúde.

a determinação de preços mais altos para essas tecnologias. Os limiares especificamente ainda não foram definidos.

3.5 Comentário de especialistas e visão em cinco anos

O que esse estudo pode nos dizer sobre o uso de LCE em ATS? O conceito de LCE já existe há algum tempo e tem tido um importante papel no pensamento acadêmico, e (talvez em menor extensão, mas não negligenciável) nas instituições e sistemas de saúde de vários países. Nesse sentido, LCE tem tido um importante papel como um "conceito-ponte" entre o mundo das pesquisas acadêmicas e a priorização em saúde do mundo real da forma como ela realmente ocorre através dos sistemas de saúde.

Não obstante, como esse estudo demonstra, o conceito de LCE não está livre de controvérsias. Notavelmente, existem múltiplos métodos, revisados por esse artigo, para determinar o LCE e eles não produzem resultados iguais. Em geral, era de se esperar que métodos baseados no lado da oferta, como os métodos de custo de oportunidade, viessem a produzir valores de LCE mais baixos que métodos baseados na demanda, como a DAP. Os riscos envolvidos na obtenção de uma estimativa errada são significativos: uma estimativa muito baixa resultará em pacientes tendo cuidado negado e orçamentos não utilizados ou desperdiçados; enquanto uma estimativa muito alta resultará na explosão dos orçamentos de saúde. Limiares que são claramente muito altos (como o notório limiar de três vezes o PIB *per capita*/AVAI da OMS) simplesmente não tem lugar na tomada de decisão, já que muito é nominalmente "custo-efetivo" de acordo com esse critério, mas não é o caso de que tanto seja acessível, então as decisões acabam por ser tomadas na base de critérios implícitos e exercícios de força bruta.

Também realçamos nesse trabalho que existem diferenças consideráveis entre os países em termos do uso do LCE e da informação de custo-efetividade no geral. Em alguns países, o uso de LCE tem sido rejeitado por conta de ajuste pobre com culturas legais ou administrativas locais existentes ou por causa (especialmente em países pequenos e pobres) do alto custo de analisar cada nova tecnologia em relação ao LCE. Em outros países, entretanto, o uso de LCE tem sido rejeitado ou restrito por causa de uma crença genuína que a metodologia não leva em completa consideração importantes valores sociais, como a preocupação com os que estão em pior estado de saúde.

Nós acreditamos que para países grandes e razoavelmente abastados (como o Brasil), o uso de LCE é apropriado. Com todas as suas fraquezas, os LCE provêm clareza e transparência

no que os detentores do orçamento – em democracias, os cidadãos – estão recebendo pelo seu dinheiro, e proporcionam um ambiente estável para inovadores investirem em novos produtos, com a confiança sobre as regras que vão determinar o subsídio. Contudo, nós reconhecemos a necessidade de experimentar diferentes formas de uso do LCE tanto em nível nacional e (em países federativos) em nível estadual para chegar em processos que respeitam e são aceitáveis no contexto local. Regras de decisão para determinação de preços e financiamento refletem importantes valores nacionais: os países que têm os sistemas de ATS mais maduros e sofisticados criaram seus sistemas ao longo de muitos anos através da interação entre governo, indústria e academia. Aprender com experiências internacionais é essencial, mas não existem atalhos.

Em termos da nossa visão em cinco anos, nós esperamos o seguinte. Primeiro, esperamos ver maior realismo na definição dos LCE e maior vínculo com o que os sistemas de saúde podem realmente pagar. Em algumas jurisdições, o LCE pode efetivamente diminuir à medida que as pressões da demanda sobre o sistema aumentam e à medida que as populações envelhecem. Como lidar com as consequências políticas de um LCE publicado em declínio é um problema que nenhum país ainda conseguiu resolver. Segundo, nós também esperamos ver maior uso de métodos de decisão multicritério (como *Multicriteria Decision Analysis* [MCDA]) e talvez novas medidas de bem-estar para capturar uma faixa maior de desfechos e fatores eticamente relevantes para a tomada de decisão. Isso acontece na prática no momento em muitos países, mas a literatura acadêmica ainda não forneceu uma estrutura apropriada para pensar sobre isso e os livros-texto autoritativos de ATS têm negligenciado a questão. Em terceiro lugar, nós esperamos ver mais o uso do LCE para enxergar a prática existente: é importante lembrar que o que é custo-efetivo ou não, não é uma tecnologia *per se*, mas a tecnologia na forma como ela é usada para um paciente específico com uma condição, histórico e prognóstico específico. LCE podem ter um importante papel na otimização do tratamento, por exemplo, assegurando que a tecnologia está sendo utilizada na subpopulação para a qual apresenta a maior oportunidade de gerar benefícios em saúde, talvez aumentando o uso de tecnologias fora de patente com potencial uso em massa, como agentes hipolipemiantes. Quarto, nós esperamos simplesmente ver maior uso de LCE em países ao redor do mundo. Em um futuro próximo, muitos países vão enfrentar um crescimento mais rápido da demanda do que do financiamento por conta do envelhecimento populacional, e uma necessidade consequente de focar em eficiência. Países pequenos estão se unindo para assegurar o tipo de transparência de preços e reduções que lhes são negados individualmente devido à sua escala. Países de baixa renda e países em desenvolvimento estão expandindo seus programas de

cobertura universal e criando capacidade analítica, mas ainda enfrentam a necessidade de explicar às suas populações por que algumas tecnologias novas e efetivas podem não estar disponíveis no sistema público. Todos esses fatores predispõem o uso de LCE pelos países na tomada de decisão sobre o que pode ser financiado e a qual preço.

O uso de LCE para determinação de financiamento de tecnologias no sistema de saúde é repleto de problemas, como revisado por esse artigo. No entanto, as alternativas obscurecem a ligação entre pagamento e saúde e essa ligação é essencial para que os recursos de saúde sejam racionalmente empregados.

3.6 Considerações sobre o uso de limiares de custo-efetividade em Avaliação de Tecnologias em Saúde

As inovações médicas fizeram uma grande contribuição para a sobrevivência e qualidade de vida das pessoas nas últimas décadas. Ainda assim, os sistemas de saúde têm demonstrado dificuldade em financiar novos medicamentos a preços *premium* (AMORIM et al., 2010; GODMAN et al., 2015; NEWHOUSE, 1992; PEREIRA; SALOMON; SOUZA, 2015). A relação incremental entre custos e efetividade de alternativas terapêuticas é expressa na forma de uma RCEI que deve ser comparada a um limiar aceitável para que a recomendação seja emitida. Um limiar bem estabelecido pode ajudar a melhorar a transparência na ATS, diminuir a arbitrariedade no processo de decisão, dar suporte a sustentabilidade dos sistemas de saúde, ser usado como ferramenta na negociação de preços e dar confiança que as decisões de financiamento estão efetivamente melhorando a saúde da população (BERTRAM et al., 2016; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; NEUMANN; COHEN; WEINSTEIN, 2014; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016; TEERAWATTANANON et al., 2014; VALLEJO-TORRES et al., 2016).

A aplicação de um LCE fixo determinado por DAP ou decisões precedentes pode ser contestado (EICHLER et al., 2004; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). Essas abordagens podem levar a aumentos significativos nos gastos em saúde e no preço de novas tecnologias (EICHLER et al., 2004; GAFNI; BIRCH, 2003; VALLEJO-TORRES et al., 2016). Modelos de custo de oportunidade comumente consideram os tomadores de decisão como maximizadores de saúde (CULYER et al., 2007; CULYER, 2016; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014; NORD et al., 1995a; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). A premissa básica é que, dado um orçamento restrito, tomadores de decisão devem focar na maximização dos benefícios em saúde através da alocação das tecnologias no sistema da mais eficiente até o

limite do orçamento (CULYER, 2016; WEINSTEIN; ZECKHAUSER, 1973). A RCE da última tecnologia financiada corresponde ao LCE (CULYER, 2016; ECKERMANN; PEKARSKY, 2014; REMME; MARTINEZ-ALVAREZ; VASSALL, 2017).

Já foi sugerido que as indústrias farmacêuticas utilizam o preço de outros medicamentos aprovados para o mesmo diagnóstico para forçar preços mais altos para novos medicamentos, o que, por sua vez, tem levado a um aumento no preço de medicamentos para o tratamento de câncer ao longo dos anos (EXPERTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA, 2013; GHINEA; KERRIDGE; LIPWORTH, 2015; GODMAN; WILD; HAYCOX, 2017; KELLY; SMITH, 2014). Esse processo no qual os fabricantes baseiam o preço de novas drogas em outras já existentes no mercado em vez de focar no valor terapêutico intrínseco é denominado *reference pricing* (HOWARD et al., 2015). LCE definidos acima do valor para escassez permitem que fabricantes busquem preços mais altos através de *threshold pricing* (LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015). A aplicação de precificação baseada no valor (PBV) já é uma realidade em saúde (GODMAN et al., 2016; PARIS; BELLONI, 2013; SCHWARZER et al., 2015). PBV é um processo no qual as novas tecnologias são precificadas de acordo com o benefício que trazem para os pacientes. Existe uma tendência em não mais aceitar altos preços para tecnologias que não provam valor em relação às alternativas terapêuticas através de métodos transparentes e válidos (LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015).

O limiar e as ACE têm um importante papel na PBV. Quando a RCEI de uma nova tecnologia é próxima ao LCE definido por custo de oportunidade, o sistema está pagando aos fabricantes o valor máximo do produto. Nesse caso, o *threshold pricing* atua em favor da eficiência. Pagar mais do que esse valor é equivalente a pagar mais pela inovação do que ela vale. Considerando que os modelos de custo de oportunidade trabalham com o pressuposto de que todo o orçamento vai ser gasto para atingir a maximização da saúde e que os custos de oportunidade são derivados das tecnologias deslocadas do sistema para acomodar novas intervenções, adotar um preço mais alto do que aquele definido por PBV representa um balanço negativo em benefícios de saúde (CLAXTON et al., 2008; CULYER, 2016; MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008). Discutivelmente, a proximidade entre ATS, LCE e PBV indica que o mesmo órgão independente deveria avaliar a custo-efetividade, determinar preços e emitir protocolos para o sistema de saúde (CLAXTON et al., 2008).

A PBV tende a baixar os preços no mercado e restringir o número de tecnologias a serem financiadas. Com isso, apenas tecnologias realmente inovadoras, drogas órfãs e medicamentos genéricos baratos têm demonstrado aumento de receita nos últimos anos (THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT HEALTHCARE, 2014). Isso não deve parecer uma surpresa já que

apenas uma pequena parcela dos novos medicamentos é realmente inovadora sendo que a vasta maioria é similar ou marginalmente melhor do que as alternativas existentes (GODMAN et al., 2015, 2016; PRESCRIRE, 2016). Para evitar a rejeição, indústrias farmacêuticas devem adotar outras estratégias incluindo melhorar o processo de seleção dos pacientes mais responsivos e fazer acordos de preços (DE POUVOURVILLE, 2006; LLANO-SEÑARÍS; CAMPILLO-ARTERO, 2015; PARIS; BELLONI, 2013; THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT HEALTHCARE, 2014).

Assim como existe um crescente interesse em definir os limiares a partir de custos de oportunidade, a introdução de valores sociais nas análises econômicas vem sendo debatida. Os valores sociais podem influenciar as decisões considerando um apelo por equidade, transparência, gravidade da doença, condições órfãs, benefícios sociais mais abrangentes, externalidades, efeitos de transbordamento e inovação (AIROLDI et al., 2014; BARRETT et al., 2006; CLEEMPUT et al., 2011; CULYER, 2016; EICHLER et al., 2004; GODMAN et al., 2015; HAJI ALI AFZALI; KARNON; SCULPHER, 2016; HAYCOX, 2016; KALÓ et al., 2016; NEUMANN; COHEN, 2017; NEWALL; JIT; HUTUBESSY, 2014; NORD et al., 1995a; OTTERSEN et al., 2016; PAULDEN; O'MAHONY; MCCABE, 2017; SCHWARZER et al., 2015; SIMOENS, 2011; SIMOENS et al., 2013; UBEL et al., 2003). Motivos altruísticos podem desempenhar um importante papel em sistemas baseados em solidariedade (ERMISCH et al., 2016; PARIS; BELLONI, 2013; SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015; THAVORNCHAROENSAP et al., 2013).

3.7 Conclusão

Todos os métodos para o estabelecimento de um limiar de custo-efetividade têm desvantagens. O método de decisões precedentes não tem base científica sólida e pode superestimar ou subestimar o valor do limiar. O método de disposição a pagar usualmente superestima o limiar. Ambos podem levar ao descontrole dos gastos públicos e benefícios líquidos em saúde negativos. Os métodos de custo de oportunidade são difíceis de implementar na prática, já que as informações necessárias são de difícil obtenção, e o orçamento, os custos das intervenções e preferências sociais podem mudar ao longo do tempo. A abordagem dos limiares por custo de oportunidade permite a maximização de benefícios em saúde, considerando restrições orçamentárias. Parece ser a abordagem mais recomendada para países de baixa e média renda, apesar das dificuldades associadas com a coleta de dados e confiabilidade.

Para a maior parte dos países avaliados, pode ser demonstrado que o limiar é tipicamente inferior a três vezes o PIB *per capita*/AVAQ, AVAI ou AVG. Com isso em mente, o uso do limiar inicialmente recomendado pelo WHO-Choice pode justificar a solicitação de preços mais altos por indústrias farmacêuticas pelos seus novos produtos, recomendar tecnologias ineficientes e levar ao crescimento dos gastos em saúde. Em locais onde o limiar foi calculado de acordo com o orçamento, as várias agendas dos diferentes atores do processo ainda têm que ser balanceadas antes da tomada de decisão. Em geral, os limiares de custo-efetividade definidos implícita ou explicitamente não estão em consonância com custos de oportunidade, já que os valores definidos são superiores aos necessários a um cenário de restrições orçamentárias. Análises multinacionais demonstraram a necessidade de maior foco em valor por dinheiro em países com investimentos mais baixos em saúde.

4 CUSTO-EFETIVIDADE E PRECIFICAÇÃO DO ARIPIRAZOL PARA O TRATAMENTO DA ESQUIZOFRENIA NO BRASIL

André Soares Santos¹, MSc; Kenya Valéria Micaela de Souza Noronha², PhD; Augusto Afonso Guerra-Junior^{1,3}, PhD; Cristina Mariano Ruas¹, PhD.

¹Departamento de Farmácia Social – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – CEP 31.270-901 – Belo Horizonte, Brasil.

²Departamento de Ciências Econômicas – Faculdade de Ciências Econômicas – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – CEP 31.270-901 – Belo Horizonte, Brasil.

³Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (Ccates) – Faculdade de Farmácia – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 – Pampulha – CEP 31.270-901 – Belo Horizonte, Brasil.

Autor para correspondência: André Soares Santos, telefone +55 31 991808788, e-mail andressantos111@gmail.com.

4.1 Resumo

INTRODUÇÃO: O termo esquizofrenia refere-se a um grupo de transtornos psiquiátricos heterogêneos caracterizados por distorções no pensamento e percepção da realidade, inadequação e embotamento do afeto e retraimento social. Considerando a baixa efetividade dos medicamentos para esquizofrenia e o potencial alto custo de uma escolha inadequada, é necessário que haja uma avaliação sistemática da lista de antipsicóticos subsidiados, de forma a permitir uma escolha adequada à farmacoterapia do paciente e à realidade financeira do SUS.

OBJETIVO: Este estudo é composto por uma avaliação econômica completa associada a um processo de adequação de preços por precificação baseada no valor com o objetivo de auxiliar na tomada de decisão sobre incorporação do aripiprazol para o tratamento de pacientes com esquizofrenia no Brasil.

MÉTODOS: Um modelo de Markov com horizonte temporal de três anos e ciclos trimestrais foi desenvolvido em TreeAge Pro[®] 2009 para avaliar a relação de custo-efetividade entre os seis antipsicóticos padronizados no SUS para o tratamento de esquizofrenia em primeira linha – haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina – e o aripiprazol. Para determinação do resultado do estudo, foram utilizados diferentes valores propostos para o limiar de custo-efetividade. Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada no preço de compra do aripiprazol com o intuito de avaliar o preço máximo recomendável para incorporação do medicamento. Os preços foram calculados tendo como base a participação do fármaco na curva de eficiência e sua eficiência técnica comparada com a dos outros fármacos não dominados.

RESULTADOS: A olanzapina foi considerada custo-efetiva em qualquer definição já proposta para o LCE. Quando é incluída a exigência de que os medicamentos substitutivos sejam pelo menos tão eficientes quando seus comparadores, a olanzapina ainda pode ser considerada custo-efetiva se seu preço for inferior a $\approx \$0,0628$ BRL/mg. O aripiprazol foi dominado absolutamente pela risperidona. A quetiapina e a ziprasidona também foram dominadas no modelo pela risperidona, olanzapina, aripiprazol e clorpromazina. A análise de sensibilidade mostra que existe incerteza importante no modelo. Há, no entanto, uma separação proeminente entre ziprasidona, quetiapina e a fronteira de eficiência. O aripiprazol, mesmo com o preço do medicamento definido em zero, proporcionou valores mais altos de RCE que os outros medicamentos não dominados: \$8.303 [\$4.102] vs. \$7.985 [\$3.945] (haloperidol), \$7.320 [\$3.616] (clorpromazina), \$7.380 [\$3.646] (risperidona) e \$7.594 [\$3.752] (olanzapina) BRL/AVAQ [PPP-USD/AVAQ].

CONCLUSÃO: A olanzapina foi considerada o medicamento mais custo-efetivo para o tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde. O aripiprazol foi dominado pela risperidona e não foi considerado

custo-efetivo frente à olanzapina. Não existe preço viável que faça o aripiprazol recomendável para incorporação em primeira linha no Sistema Único de Saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Análise Custo-Benefício; Farmacoeconomia; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Economia da Saúde; Preço de Medicamento; Antipsicóticos; Esquizofrenia.

4.2 Introdução

O termo esquizofrenia refere-se a um grupo de transtornos psiquiátricos heterogêneos caracterizados por distorções no pensamento e percepção da realidade, inadequação e embotamento do afeto e retraimento social. A doença desenvolve-se, comumente, no início da vida adulta e afeta a capacidade do indivíduo de pensar claramente, experimentar e expressar emoções, entender e participar da vida social, ter relações interpessoais normais, manter vínculos empregatícios e atingir objetivos educacionais e ocupacionais. É marcada por sua complexidade e estigma social e pelo estado de vulnerabilidade dos pacientes (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013; JIN; MOSWEU, 2016; KNAPP; MANGALORE; SIMON, 2004; MORRIS; VAIDYANATHAN; CUTHBERT, 2016; TSOI; HUNTER; WOODRUFF, 2008; WEINBERGER; HARRISON, 2011). Estima-se que a prevalência da esquizofrenia seja de 0,2 a 1% da população mundial (GOLDNER et al., 2002; INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION, 2017; MARI; LEITÃO, 2000; MCGRATH et al., 2008; SAHA et al., 2005; SIMEONE et al., 2015). O tratamento farmacológico é baseado no uso de medicamentos antipsicóticos de primeira e segunda geração, mas a efetividade desses fármacos é limitada e não existem preditores da resposta adequada a medicamentos específicos (HARVEY; JAMES; SHIELDS, 2016; MCEVOY et al., 2006; SAMARA et al., 2016; STROUP et al., 2006; SULLIVAN et al., 2007; WEINBERGER; HARRISON, 2011). A doença representa um grande ônus clínico e econômico devido ao mal prognóstico dos pacientes, a baixa resposta aos tratamentos disponíveis e o alto custo social (JIN; MOSWEU, 2016; KNAPP; MANGALORE; SIMON, 2004).

Uma análise do Fórum Econômico Mundial sugere que as doenças mentais causarão um impacto de \$16 trilhões USD até 2030 (BLOOM et al., 2011). A perda de produtividade por desemprego, ausência do trabalho e mortalidade precoce são os direcionadores mais relevantes dos custos sociais da esquizofrenia (BEHAN; KENNELLY; O'CALLAGHAN, 2008; BLOOM et al., 2011; CHONG et al., 2016; DALTIO; MARI; FERRAZ, 2007; GENDUSO; HALEY, 1997; HJORTHJ et al., 2017; KNAPP; MANGALORE; SIMON, 2004; RAZZOUK, 2017).

Na década de 1990, a OMS estimou os custos da esquizofrenia em países ocidentais entre 1,6 e 2,6% dos gastos totais em saúde (RAZZOUK, 2017). No Reino Unido, uma análise dos custos diretos resultou em um custo médio anual *per capita* de \$34.750 dólares para pacientes em uso de antipsicóticos de primeira geração e \$37.185 para pacientes em uso de medicamentos de segunda geração (JONES et al., 2006). A esquizofrenia é a causa mais frequente de internações entre as doenças mentais (DHADPHALE; SHAIKH, 1981; GOMES et al., 2002; SOUZA; SOUZA; MAGNA, 2008) e os custos diretos são fortemente influenciados pelos custos de hospitalização (DALCIO; MARI; FERRAZ, 2007; GENDUSO; HALEY, 1997; JONES et al., 2006; RAZZOUK, 2017). Leitão e colaboradores (2006) observaram que, no estado de São Paulo, o custo da esquizofrenia esteve associado a 2,2% do orçamento estadual de saúde, dos quais 79,2% foram despendidos no tratamento hospitalar. O tempo médio de internação reportado em vários países varia de 21 a 50 dias (BRENNER et al., 1999; DALCIO; MARI; FERRAZ, 2011; HIBBERD; TRIMBOLI, 1982; LIEBERMAN et al., 2005; MENEZES et al., 2016; RODRIGUES et al., 2016; SOUZA; SOUZA; MAGNA, 2008; YANG et al., 2011), que representam um gasto estimado em \$14.641 a \$15.970 BRL(2018)⁹ por internação no Brasil (DALCIO; MARI; FERRAZ, 2011; RODRIGUES et al., 2016).

A importância relativa dos preços dos medicamentos no custo da esquizofrenia depende do contexto e pode diferir entre países de baixa, média e alta renda (ANDREOLI et al., 2007; BEHAN; KENNELLY; O'CALLAGHAN, 2008; CHONG et al., 2016; GENDUSO; HALEY, 1997; JIN; MOSWEU, 2016; JONES et al., 2006; KNAPP; MANGALORE; SIMON, 2004; LEITÃO et al., 2006; TAY-TEO et al., 2014), mas tendem a ser pouco representativos (DALCIO; MARI; FERRAZ, 2007; GENDUSO; HALEY, 1997; JONES et al., 2006; RAZZOUK, 2017). Apesar disso, grande parte das recaídas e reinternações observadas em pacientes com esquizofrenia podem estar relacionadas à baixa adesão dos pacientes e baixa efetividade do tratamento farmacológico, justificando a importância dos medicamentos para os custos totais de tratamento da doença (GENDUSO; HALEY, 1997; JONES et al., 2006; LEITÃO et al., 2006; LIEBERMAN et al., 2005; LIU-SEIFERT et al., 2011; SANTOS et al., 2017; SANTOS; VIDAL; BRANDÃO, 2016; TAY-TEO et al., 2014). Estima-se que em torno de 30 a 40% dos pacientes com esquizofrenia não respondem bem ao tratamento farmacológico (ELKIS; BUCKLEY, 2016) e 20 a 30% são refratários a múltiplos medicamentos (BITTER et al., 2004; CONLEY et al., 1999). O custo dos pacientes refratários é estimado ser de 3 a 11 vezes maior do que o de pacientes não refratários e os pacientes refratários a múltiplos

⁹ Valores corrigidos pelo IPCA.

tratamentos são responsáveis por 60 a 80% dos custos da esquizofrenia para sistemas de saúde (KENNEDY et al., 2014). A qualidade de vida dos pacientes não responsivos ou intolerantes ao tratamento é aproximadamente 20% inferior à dos pacientes em remissão (KENNEDY et al., 2014).

Atualmente, o protocolo brasileiro para o tratamento da esquizofrenia inclui sete antipsicóticos – haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, olanzapina e clozapina (que é guardada para o caso específico de pacientes refratários) – que devem ser utilizados em monoterapia por falta de evidência do benefício da associação de antipsicóticos e a maior ocorrência de efeitos adversos (BRASIL, 2013b). Mesmo com o leque de opções de medicamentos padronizados, é comum observar a solicitação de uma droga alternativa, o aripiprazol, por via judicial (MEDRADO, 2013). O aripiprazol é um estabilizador do sistema dopamina-serotonina aprovado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) em 2002. Ele age como um agonista parcial em receptores D2 e 5-HT1A e como antagonista de receptores 5-HT2A (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2011; WEINBERGER; HARRISON, 2011). Sua ação em receptores D3, D4, 5-HT2C, 5HT7, α -1 adrenérgico e histaminérgico ajuda a explicar a maior parte dos efeitos adversos, como sonolência, cefaleia, desconforto gastrointestinal e tontura (KHANNA et al., 2014). Comparado aos antipsicóticos de primeira geração, o aripiprazol parece não melhorar o estado global, estado mental, a qualidade de vida dos pacientes ou o número de pacientes deixando os estudos por qualquer causa. Ele apresenta um perfil de segurança similar aos fármacos de primeira geração, exceto pela ocorrência diminuída de acatisia e menor uso de medicamentos antiparkinsonianos (EL-SAYEH et al., 2006). O aripiprazol não melhora o estado global, o estado mental ou a ocorrência de síndrome extrapiramidal quando comparado com os outros medicamentos de segunda geração e está associado a uma maior taxa de abandono do tratamento nos estudos que a olanzapina. O perfil de eficácia e segurança comparativo depende do fármaco de segunda geração utilizado na comparação (KHANNA et al., 2014). O mecanismo de ação dos antipsicóticos não é bem conhecido, mas todos parecem atuar em níveis similares de inibição de receptores dopaminérgicos (WEINBERGER; HARRISON, 2011). O aripiprazol não está associado a benefício em termos de equidade ou inovação quando comparado aos outros antipsicóticos disponíveis. Dessa forma, aripiprazol e os antipsicóticos padronizados para o tratamento da esquizofrenia no Brasil podem ser considerados tecnologias substitutivas.

A incorporação de tecnologias substitutivas pode ser desejável por criar competição no sistema, estimulando P&D e possíveis ganhos em segurança, eficácia, efetividade e custo-efetividade (DIMASI; PAQUETTE, 2004; FOJO, 2017; GAGNE; CHOUDHRY, 2011;

KESSLER et al., 1994; LEE, 2004; REGNIER, 2013). Ainda, como a ação dos medicamentos antipsicóticos varia muito entre pacientes, o aumento do arsenal terapêutico pode possibilitar melhor adequação do tratamento farmacológico em nível individual (DIMASI; PAQUETTE, 2004; EAGLSTEIN, 2013). O preço pago pelo medicamento, entretanto, deve ser proporcional ao seu valor para os consumidores, que pode ser grosseiramente estimado pela sua efetividade e segurança. Pagar qualquer valor acima disso é equivalente a pagar mais pelo medicamento do que ele vale (CLAXTON et al., 2008; CULYER, 2016; MCCABE; CLAXTON; CULYER, 2008). Considerando a baixa efetividade dos medicamentos para esquizofrenia e o potencial alto custo de uma escolha inadequada, é necessário que haja uma avaliação sistemática da lista de antipsicóticos subsidiados, de forma a permitir uma escolha adequada à farmacologia do paciente e à realidade financeira do SUS. Este estudo é composto por uma avaliação econômica completa associada a um processo de adequação de preços por precificação baseada no valor para auxiliar na tomada de decisão sobre a incorporação do aripiprazol para o tratamento de pacientes com esquizofrenia no Brasil e na negociação de preços entre os entes da administração pública e os fabricantes.

4.3 Métodos

4.3.1 Modelo

Um modelo de Markov com horizonte temporal de três anos e ciclos trimestrais foi desenvolvido em TreeAge Pro[®] 2009 para avaliar a relação de custo-efetividade entre os seis antipsicóticos padronizados no SUS para o tratamento de esquizofrenia em primeira linha – haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina – e o aripiprazol por via oral. Os ciclos trimestrais são razoáveis para o acompanhamento de pacientes e para a avaliação da descontinuação de medicamentos. Os desfechos foram medidos em anos de vida ajustados pela qualidade. Os valores de utilidade foram obtidos da literatura e ajustados pela ocorrência de ganho de peso, síndrome extrapiramidal, disfunção sexual e sedação (ASCHERSVANUM et al., 2012; LENERT et al., 2004; MILLIER et al., 2014; PYNE et al., 2003) (**Apêndice B**). A clozapina não foi acrescentada por ser recomendada como opção terapêutica para pacientes refratários a outros tratamentos (BRASIL, 2013b; NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2014; ROSENHECK et al., 2006). A análise adotou a perspectiva do Sistema Único de Saúde (BRASIL, 2009b, 2014a).

No modelo, o paciente iniciará o tratamento com um dos medicamentos avaliados e pode

continuar o tratamento, descontinuar ou morrer. Descontinuação e morte são estados absorptivos. Isso foi feito para que o efeito de um medicamento fosse avaliado sem contribuição em custos ou efetividade da segunda e terceira linha de tratamento¹⁰ (**Apêndice C**). Foi criada uma coorte hipotética de pacientes diagnosticados com esquizofrenia, transtorno esquizofreniforme ou esquizoafetivo, que fazem o tratamento exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde e podem ou não ter feito uso de outro antipsicótico previamente. A maior parte dos casos é descoberta entre a puberdade e os 30 anos de idade (WEINBERGER; HARRISON, 2011) e os estudos utilizados para parametrizar o modelo adotaram populações maiores de 18 anos, independentemente de terem feito uso de um antipsicótico anteriormente, mas que em geral passam por um período de *washout* prévio ao início do estudo. Adotou-se o pressuposto de que esses dados são uma representação melhor da realidade do que dados em início do primeiro antipsicótico e que os pacientes aderem ao tratamento indicado. Custos e desfechos foram descontados em 5% como indicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a).

4.3.2 Probabilidades

As probabilidades de descontinuação e eventos adversos (sedação, ganho de peso e síndrome extrapiramidal) foram estimadas a partir de dados da literatura para a olanzapina (LIEBERMAN et al., 2005; SERRETTI; CHIESA, 2011; WEITTOFT et al., 2014) e ajustadas para os outros medicamentos a partir de metanálises (KOMOSSA et al., 2010a; LEUCHT et al., 2013; SAHA et al., 2016) para deixá-los sob uma mesma base de comparação, dado que não há estudos de comparação direta de todos os medicamentos avaliados. A curva de sobrevivência de Lieberman *et al.* (2005) para o desfecho descontinuação foi retirada do artigo e, com o auxílio do software DigitazeIt[®], as probabilidades por período foram calculadas para os primeiros 18 meses (**Apêndice D**). Os dados foram ajustados para os outros medicamentos a partir dos riscos relativos de descontinuação avaliados por metanálise (LEUCHT et al., 2013). A probabilidade de disfunção sexual foi estimada de dados de metanálise retirados do gráfico com auxílio da ferramenta WebPlotDigitazer[®] 3.8 (SERRETTI; CHIESA, 2011). A probabilidade hospitalização e morte foram estimados a partir do estudo de Weitoft et al. (2014) para todos os medicamentos. Foi adotado o pressuposto de que os eventos adversos descritos são independentes (**Apêndices E e F**).

¹⁰ Ocorreria que um medicamento com alta probabilidade de descontinuação e resultados ruins em anos de vida ajustados pela qualidade seria “ajudado” pela segunda linha de tratamento, diminuindo a diferença entre esse e os medicamentos mais custo-efetivos.

4.3.3 Custos

Os custos identificados e incluídos no modelo são: os custos com medicamentos (**Apêndices G e H**); os custos de exames laboratoriais obrigatórios a medicamentos de segunda geração (BRASIL, 2013b) (**Apêndice I**); os custos médios de internação, considerados similares para todos os medicamentos e extraídos de estudo realizado na rede pública de Minas Gerais (RODRIGUES et al., 2016) (**Apêndice J**); o custo do tratamento ambulatorial (BARBOSA et al., 2018) (**Apêndice K**); e o custo de tratamento dos efeitos adversos (**Apêndice L**). O tratamento mais usual para hiperprolactinemia é a troca do antipsicótico, portanto esse custo não foi incorporado no modelo. O custo do tratamento de síndrome extrapiramidal foi estimado considerando que os pacientes farão uso de biperideno 2 mg/dia. Os preços de compra dos medicamentos foram retirados do Banco de Preços em Saúde¹¹ a partir das apresentações padronizadas no SUS. Os dados do aripiprazol foram estimados a partir da apresentação comprimidos de 10 e 20 mg. Os custos com medicamentos utilizaram as doses médias reportadas na literatura para cálculo do preço. O intervalo considerou a dose mínima eficaz e a dose máxima recomendada no Brasil (BRASIL, 2013b; BREIER et al., 2005; LEUCHT et al., 2015; LI et al., 2012; LIEBERMAN et al., 2005; MCEVOY et al., 2006; NEWCOMER et al., 2009; OU et al., 2013; RIEDEL et al., 2007; SACCHETTI; VALSECCHI; PARRINELLO, 2008; SHAFTI; GILANIPOOR, 2004; SIROTA et al., 2006; STROUP et al., 2006, 2007; TOLLEFSON et al., 2001; WOLF et al., 2007). Todos os dados de custo foram ajustados para valores de BRL do ano corrente (2018) e PPP-USD através da taxa de conversão da OCDE disponível (2.024, em 2017).

4.3.4 Análise dos dados

A avaliação de custo-efetividade entre os fármacos foi feita por valores esperados (ARROW; LIND, 1970). As variáveis do modelo foram definidas como distribuições ajustadas conforme orientado em Briggs *et al.* (2006) e foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística (PSA) para avaliar a incerteza nas probabilidades de transição, custos e desfechos do tratamento através da simulação de 1000 iterações. Para determinação do resultado do

¹¹ A Resolução nº. 18/2017 tornou obrigatório a alimentação do banco de preços em saúde pelo entes da União, estados e municípios (BRASIL, 2017f).

estudo, foram utilizados os diferentes valores de limiar de custo-efetividade discutidos anteriormente. Uma análise de sensibilidade univariada foi conduzida com a variável taxa de desconto para avaliar o seu impacto no resultado do estudo. Foi conduzida uma análise de sensibilidade univariada adicional no preço de compra do aripiprazol com o intuito de avaliar o preço máximo recomendável para incorporação do medicamento. Os preços foram calculados tendo como base a participação do fármaco na curva de eficiência e sua eficiência técnica comparada com a dos outros fármacos não dominados, através da RCE.

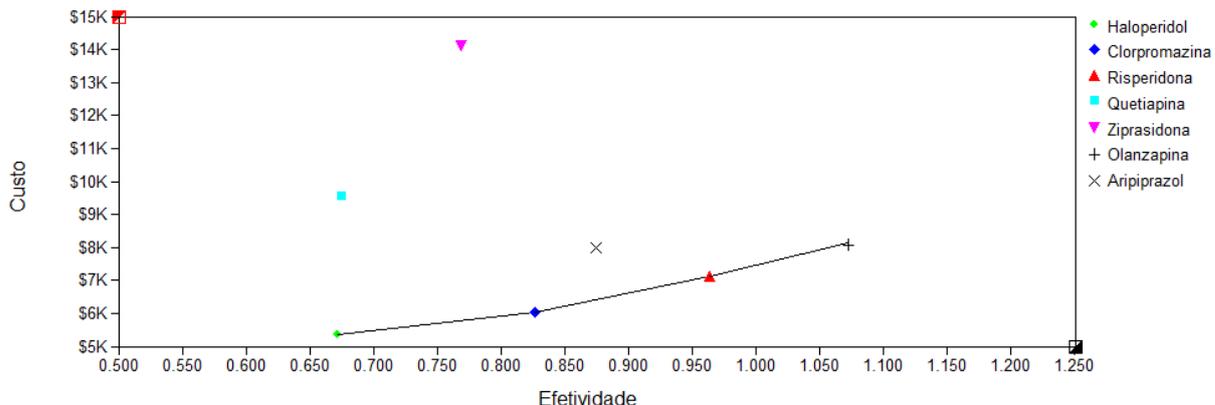
4.4 Resultados

Os resultados foram divididos em duas partes. A primeira descreve os resultados do estudo farmacoeconômico e a segunda discute preços razoáveis para a incorporação do aripiprazol no sistema público de saúde.

4.4.1 Avaliação de eficiência

A fronteira de eficiência entre os medicamentos avaliados foi composta por haloperidol, clorpromazina, risperidona e olanzapina. Os medicamentos quetiapina, ziprasidona e aripiprazol foram absolutamente dominados (**Gráfico 3**). O aripiprazol foi dominado absolutamente pela risperidona. Sem este medicamento no modelo, o aripiprazol teria sido dominado por extensão por olanzapina e clorpromazina. Em um cenário sem olanzapina e risperidona, o aripiprazol seria o medicamento mais efetivo, logo não seria dominado, mas a RCEI entre ele e a clorpromazina seria alta o suficiente para trazer dúvidas quanto à sua custo-efetividade (\$42.914,89 BRL/AVAQ [\$21.200 USD/AVAQ]). Ainda, o aripiprazol também é dominante em relação à quetiapina e ziprasidona.

Gráfico 3. Custo-efetividade dos medicamentos utilizados em primeira linha para o tratamento da esquizofrenia.



O medicamento com maior efetividade foi a olanzapina, seguida da risperidona, aripiprazol, clorpromazina, ziprasidona, quetiapina e, por último, haloperidol. O haloperidol apresentou o menor custo total, seguido por clorpromazina, risperidona, aripiprazol, olanzapina, quetiapina e ziprasidona. Em termos de eficiência técnica, a clorpromazina foi o medicamento mais eficiente estudado, seguido da risperidona e olanzapina. Como observado, o haloperidol, apesar de ter o menor custo e fazer parte da fronteira de eficiência, não é o medicamento mais eficiente. Isso é coerente se observarmos que a RCEI entre o haloperidol e os outros medicamentos é menor do que a RCE do haloperidol (\$4.425,81 BRL/AVAQ [\$2.190 USD/AVAQ] vs. clorpromazina; \$5.996,56 [\$2.963] vs. risperidona; e \$6.942,50 [\$3.430] vs. olanzapina) (**Tabela 1**).

A avaliação da RCEI entre a olanzapina e outros medicamentos indicou valores de \$6.942,50 BRL/AVAQ [\$3.430 USD/AVAQ] na comparação com o haloperidol, \$8.534,69 BRL/AVAQ [\$4.217 USD/AVAQ] na comparação com a clorpromazina, \$9.467,89 BRL/AVAQ [\$4.676 USD/AVAQ] na comparação com a risperidona (**Apêndice M**). Considerando quaisquer valores discutidos anteriormente para o limiar, a olanzapina seria considerada custo-efetiva em relação aos comparadores (**Tabela 2**).

Tabela 1. Razão de custo-efetividade e custo-efetividade incremental dos medicamentos avaliados para o tratamento da esquizofrenia no SUS.

Medicamento	Custo (BRL 2018)	Custo Incremental (BRL 2018)	Efetividade (AVAQ)	Efetividade Incremental (AVAQ)	RCE (BRL/AVAQ)	RCEI (BRL/AVAQ)
Haloperidol	\$5.364		0,672		\$7.985	
Clorpromazina	\$6.050	\$686	0,827	0,155	\$7.320	\$4.432
Risperidona	\$7.109	\$1.059	0,963	0,137	\$7.380	\$7.741
Aripiprazol	\$8.067	\$957	0,874	-0,089	\$9.227	(Dominado)
Olanzapina	\$8.141	\$1.032	1,072	0,109	\$7.594	\$9.498
Quetiapina	\$9.550	\$1.409	0,675	-0,397	\$14.143	(Dominado)
Ziprasidona	\$14.133	\$5.992	0,769	-0,303	\$18.387	(Dominado)

Tabela 2. Resultado do estudo segundo vários valores de limiar de custo-efetividade discutidos.

Parâmetro	Valor	A olanzapina é custo-efetiva sob esse valor?
3 PIB per capita/AVAQ	\$94.761 ^a	Sim
1,05 PIB per capita/AVAQ	\$33.166,35 ^a	Sim
1 PIB per capita/AVAQ	\$31.587 ^a	Sim
0,62 PIB per capita/AVAQ	\$19.583,94 ^a	Sim
50.000 USD/AVAQ	\$208.100 ^b	Sim
50.000 USD-PPP/AVAQ	\$101.200 ^c	Sim
20.000 BRP/AVAQ	\$108.589,44 ^b	Sim
20.000 BRP-PPP/AVAQ	\$56.774,19 ^c	Sim

^aCalculado a partir de dados do IBGE; ^bConvertido com a cotação da moeda em 12/09/2018; ^cConvertido com pelo poder de paridade de compra da OCDE para 2017.

Se, no entanto, a RCE dos comparadores for usada como limiar de custo-efetividade, a olanzapina poderia custar até \approx \$0,0628 BRL/mg [\approx 0,031 USD/mg] e ainda seria custo-efetiva (**Tabela 3**). Isso significa um preço de \$0,314 BRL [\$0,155 USD] para o comprimido de 5 mg e \$0,628 BRL [\$0,31 USD] para os comprimidos de 10 mg. Esses valores podem ser considerados praticáveis, dado que existem compras registradas no BPS com preços inferiores (valores mínimos registrados em 2018: comprimido de 5 mg – 0,265 BRL; comprimido de 10 mg – 0,40 BRL).

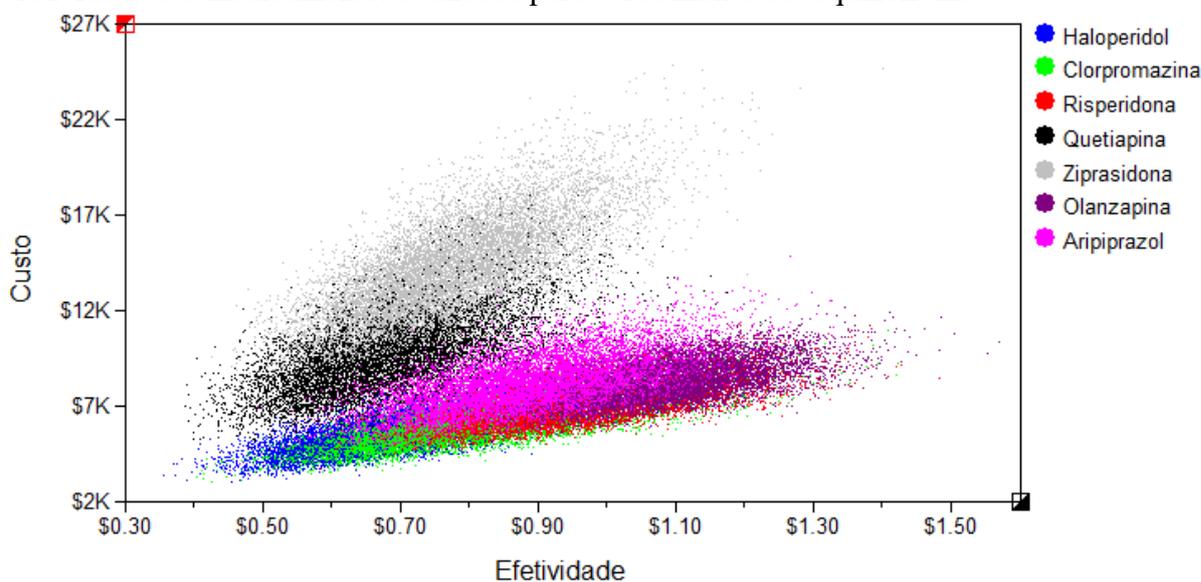
A análise de sensibilidade sobre a taxa de desconto não demonstrou mudança significativa no resultado do estudo (RCEI entre haloperidol e clorpromazina = \$4.365,5 a \$4.504,4 BRL/AVAQ [\$2.156 a \$2.225 USD/AVAQ]; clorpromazina e risperidona = \$7.730,7 a \$7.751,9 [\$3.820 a \$3.830]; risperidona e olanzapina = \$9.446,4 a \$9.547,1 [\$4.667 a \$4.717]). A análise de sensibilidade probabilística resultou em um gráfico de dispersão com as nuvens relacionadas ao haloperidol, clorpromazina, risperidona e olanzapina com deslocamento diagonal e parcialmente sobrepostas. A nuvem de dispersão do aripiprazol ao centro e deslocada

para cima em relação aos medicamentos que compõe a fronteira de eficiência e as nuvens da quetiapina e ziprasidona mais acima. Existe uma separação considerável, entretanto, entre ziprasidona, quetiapina e a fronteira de eficiência e entre haloperidol e olanzapina devido a magnitude da diferença de custos e desfechos (**Gráfico 4**).

Tabela 3. Razão de custo-efetividade e custo-efetividade incremental para os medicamentos avaliados para esquizofrenia no SUS, adotando o preço de 0,0628429 BRL/mg para a olanzapina.

Medicamento	Custo (BRL 2018)	Custo Incremental (BRL 2018)	Efetividade (AVAQ)	Efetividade Incremental (AVAQ)	RCE (BRL/AVAQ)	RCEI (BRL/AVAQ)
Haloperidol	\$5.364		0,672		\$7.985	
Clorpromazina	\$6.042	\$677	0,827	0,155	\$7.310	\$4.379
Risperidona	\$7.107		0,963		\$7.378	(Ext Dom)
Olanzapina	\$7.837	\$1.796	1,072	0,245	\$7.311	\$7.314
Aripiprazol	\$8.068		0,874		\$9.229	(Dominated)
Quetiapina	\$9.038		0,675		\$13.385	(Dominated)
Ziprasidona	\$14.141		0,769		\$18.397	(Dominated)

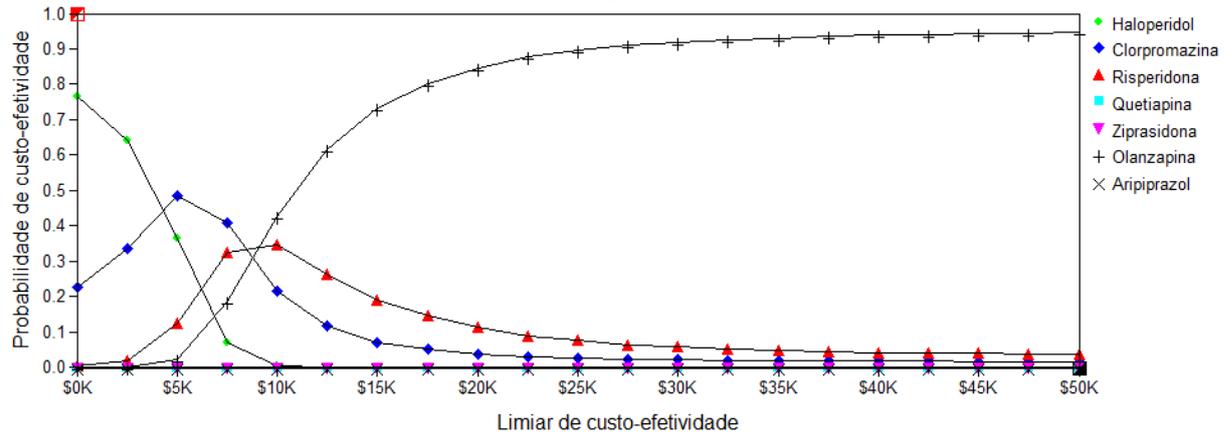
Gráfico 4. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística da análise de custo-efetividade dos medicamentos avaliados para o tratamento da esquizofrenia.



A curva de aceitabilidade demonstra que os medicamentos haloperidol, clorpromazina, risperidona e olanzapina podem ser considerados custo-efetivos dependendo do limiar de custo-efetividade, porém com probabilidades diferentes. Entre \$0 e \$4.425,81 BRL/AVAQ, o haloperidol predomina como medicamento com maior probabilidade de ser custo-efetivo. Entre

\$4.425,81 e \$7.786,76 há a predominância da clorpromazina. Entre \$7.786,76 e \$9.467,89, predomina a risperidona e posteriormente a olanzapina é considerada o medicamento mais custo-efetivo. Sob nenhum valor de limiar, dado que existe dominância, o aripiprazol, ziprasidona ou quetiapina tem maior probabilidade de ser custo-efetivos em comparação aos outros medicamentos (**Gráfico 5**).

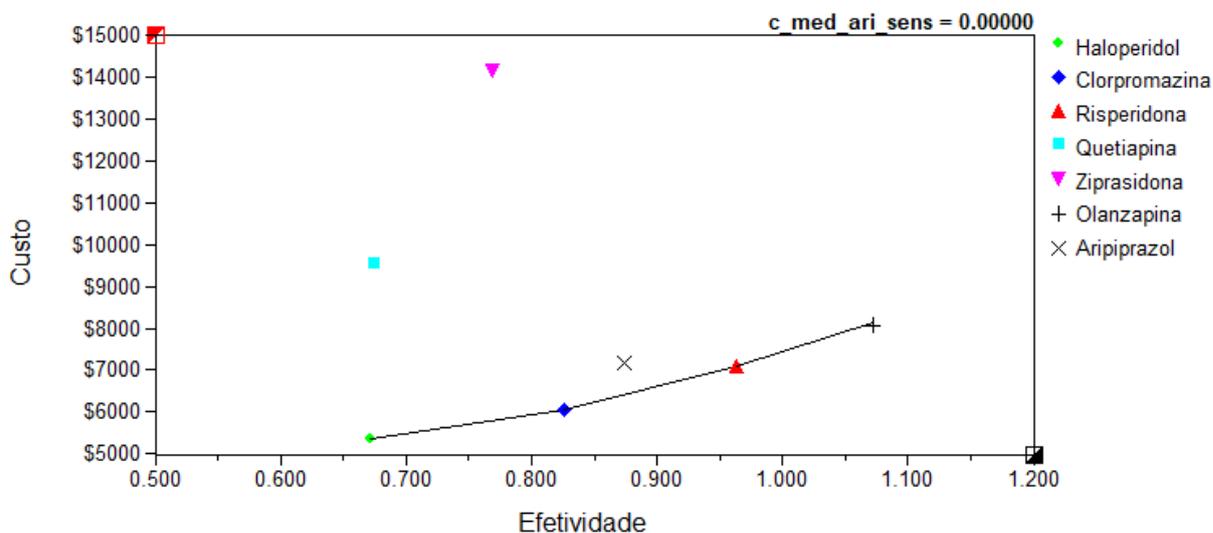
Gráfico 5. Curva de aceitabilidade das tecnologias em relação ao limiar de custo-efetividade.



4.4.2 Precificação do aripiprazol para incorporação no SUS

O aripiprazol não alcançou a fronteira de eficiência em nenhum cenário, nem quando seu preço foi definido em zero (**Gráfico 6**). Para que isso ocorresse, a RCEI entre a clorpromazina e o aripiprazol deveria ser menor que \$7.741 BRL/AVAQ [\$3,825 USD/AVAQ].

Gráfico 6. Custo-efetividade dos medicamentos utilizados no tratamento da esquizofrenia quando o preço do aripiprazol é definido em zero.



Para que um fármaco que não traz ganhos razoáveis para o tratamento dos pacientes seja incorporado, ele deveria ser pelo menos tão eficiente quanto os comparadores. O aripiprazol, mesmo com o preço do medicamento definido em zero, proporcionou valores mais altos de RCE que os outros medicamentos não dominados: \$8.303 [\$4.102] vs. \$7.985 [\$3.945] (haloperidol), \$7.320 [\$3,616] (clorpromazina), \$7.380 [\$3,646] (risperidona) e \$7.594 [\$3,752] (olanzapina) BRL/AVAQ [USD/AVAQ] (**Tabela 4**). Dessa forma, não existe preço viável que faça o aripiprazol recomendável para incorporação no SUS.

Tabela 4. Dados de custo-efetividade retirados do modelo quando o preço do aripiprazol é definido como zero.

Medicamento	Custo (BRL 2018)	Custo Incremental (BRL 2018)	Efetividade (AVAQ)	Efetividade Incremental (AVAQ)	RCE (BRL/AVAQ)	RCEI (BRL/AVAQ)
Haloperidol	\$5.364		0,672		\$7.985	
Clorpromazina	\$6.050	\$686	0,827	0,155	\$7.320	\$4.432
Risperidona	\$7.109	\$1.059	0,963	0,137	\$7.380	\$7.741
Aripiprazol	\$7.259		0,874		\$8.303	(Dominado)
Olanzapina	\$8.141	\$1.032	1,072	0,109	\$7.594	\$9.498
Quetiapina	\$9.550		0,675		\$14.143	(Dominado)
Ziprasidona	\$14.133		0,769		\$18.387	(Dominado)

4.5 Discussão

O modelo criado apresenta a olanzapina como medicamento mais custo-efetivo quando

utilizada qualquer definição já proposta para o LCE. Quando é incluída a exigência de que os medicamentos substitutivos sejam pelo menos tão eficientes quando seus comparadores, a olanzapina ainda pode ser considerada custo-efetiva se seu preço for inferior a $\approx \$0,0628$ BRL/mg. Existem compras registradas no BPS com valores abaixo. A fronteira de eficiência foi determinada pelos fármacos haloperidol, clorpromazina, risperidona e olanzapina. O aripiprazol foi dominado absolutamente pela risperidona e, por extensão, por uma mescla de clorpromazina e olanzapina. A quetiapina e a ziprasidona também foram dominadas no modelo pela risperidona, olanzapina, aripiprazol e clorpromazina. A análise de sensibilidade mostra que existe incerteza importante. Há, no entanto, uma separação proeminente entre ziprasidona, quetiapina e a fronteira de eficiência.

A olanzapina já foi considerada custo-efetiva em relação aos comparadores avaliados por vários estudos na literatura internacional [vs. haloperidol (BOUNTHAVONG; OKAMOTO, 2007; GARCIA-RUIZ et al., 2012; LINDSTROM et al., 2011; MOULD-QUEVEDO et al., 2009; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007; ZEIDLER et al., 2013); vs. risperidona (ASCHER-SVANUM et al., 2012; EDWARDS et al., 2008; FURIAK et al., 2009; GEITONA et al., 2008; KIM; AAS, 2011; KNAPP et al., 2008; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007; ROSENHECK et al., 2006; TUNIS et al., 2006); vs. quetiapina (FURIAK et al., 2009; GEITONA et al., 2008; KNAPP et al., 2008; O'DAY et al., 2013; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007; ROSENHECK et al., 2006; ZEIDLER et al., 2013); vs. ziprasidona (EDWARDS et al., 2008; FURIAK et al., 2009; GEITONA et al., 2008; O'DAY et al., 2013; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007; ROSENHECK et al., 2006); vs. aripiprazol (ASCHER-SVANUM et al., 2011, 2012; EDWARDS et al., 2008; FURIAK et al., 2009; GARCIA-RUIZ et al., 2012; GEITONA et al., 2008; LINDSTROM et al., 2011; O'DAY et al., 2013; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007)]. Existem outros estudos, em número menor, que favoreceram os comparadores frente à olanzapina [vs. haloperidol (LINDNER et al., 2009); vs. risperidona (ANH et al., 2015; BOUNTHAVONG; OKAMOTO, 2007; COOPER et al., 2008; DE RIDDER; DE GRAEVE, 2009; GARCIA-RUIZ et al., 2012; LINDNER et al., 2009; LINDSTROM et al., 2011; MCINTYRE et al., 2010; MOULD-QUEVEDO et al., 2009; O'DAY et al., 2013); vs. quetiapina (MCINTYRE et al., 2010; YANG et al., 2009); vs. ziprasidona (MCINTYRE et al., 2010; MOULD-QUEVEDO et al., 2009); vs. aripiprazol (COLOMBO et al., 2008; TREUR et al., 2012)]. De uma forma geral, a literatura internacional tende a favorecer a olanzapina frente aos comparadores, confirmando o resultado encontrado.

Drogas que proporcionam redução na probabilidade de hospitalização e descontinuação tendem a apresentar vantagem em termos de custo-efetividade quando comparadas a outros

fármacos (DALTIO; MARI; FERRAZ, 2007; GENDUSO; HALEY, 1997; JONES et al., 2006; LEUCHT et al., 2013; LIEBERMAN et al., 2005; SANTOS et al., 2017; SANTOS; VIDAL; BRANDÃO, 2016). Essa característica pode ter favorecido a olanzapina frente aos outros medicamentos (ASCHER-SVANUM et al., 2012; BOUNTHAVONG; OKAMOTO, 2007; FURIAK et al., 2009; GEITONA et al., 2008; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007; ROSENHECK et al., 2006; TUNIS et al., 2006), assim como a observação de que os custos de prescrição são pouco representativos frente aos outros custos diretos da esquizofrenia (GENDUSO; HALEY, 1997; JONES et al., 2006). Essa tendência não é observada quando a olanzapina é comparada com a risperidona, caso no qual a literatura é dividida (SANTOS et al., 2017). De certa forma, essa informação também está de acordo com o resultado encontrado, já que se observou dificuldade em dividir as nuvens de dispersão dos dois medicamentos na análise de sensibilidade. Outro estudo de custo-efetividade realizado por este mesmo grupo de pesquisa, sob a perspectiva do SUS, com dados de custo e desfechos diferentes, também encontrou que a olanzapina é o medicamento mais custo-efetivo para o tratamento da esquizofrenia no Brasil e que a ziprasidona e quetiapina foram dominadas pela olanzapina e risperidona (SANTOS; VIDAL; BRANDÃO, 2016).

A maior parte dos estudos de custo-efetividade encontrados na literatura foi financiada pela indústria farmacêutica. A presença das empresas Janssen-Cilag, produtora da risperidona, e Eli Lilly, produtora da olanzapina, é especialmente importante (SANTOS et al., 2017). Estudos sugerem que as pesquisas financiadas pela indústria farmacêutica podem estar gerando vieses nas análises e sendo utilizadas para promoção de novos produtos com eficácia, efetividade, segurança e custo-efetividade questionáveis (BERO et al., 2007; HERES et al., 2006; LEXCHIN et al., 2003; SISMONDO, 2008). Heres et al. (2006) demonstraram que em comparações *head-to-head* de antipsicóticos, 90% dos estudos favorecem o medicamento fabricado pelo financiador dos estudos. Essa tendência também foi observada por Santos et al. (2017) para estudos econômicos. Mas com relação à olanzapina e a risperidona, existem também estudos não financiados que apresentam resultados favorecendo um fármaco ou outro (ANH et al., 2015; BOUNTHAVONG; OKAMOTO, 2007; KIM; AAS, 2011; LINDNER et al., 2009; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007; ROSENHECK et al., 2006; SANTOS; VIDAL; BRANDÃO, 2016). De qualquer forma, os estudos que avaliaram a eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade dos antipsicóticos descobriram que os resultados dependem dos desfechos de escolhas e a métrica em que foram colocados, as doses escolhidas e possíveis variações, contexto e fonte de financiamento, mas demonstraram que pode haver diferenças significativas entre os medicamentos em vários desfechos (ASMAL et al., 2013;

HERES et al., 2006; KHANNA et al., 2013; KOMOSSA et al., 2010a, 2011; PONCE, 2018; SANTOS et al., 2017).

Ao nosso conhecimento, este é o primeiro estudo de custo-efetividade que avaliou a incorporação do aripiprazol no sistema público de saúde no Brasil, apesar da importância do medicamento no número de processos judiciais solicitando o fornecimento de medicamentos (MEDRADO, 2013). Existe uma tendência contra o aripiprazol nos estudos de custo-efetividade da literatura internacional (SANTOS et al., 2017). Alguns estudos favoreceram o aripiprazol frente à quetiapina (FURIAK et al., 2009; OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007), à ziprasidona (OBRADOVIC; MRHAR; KOS, 2007) e à olanzapina (COLOMBO et al., 2008; TREUR et al., 2012), mas a maior parte dos estudos favorecem os outros medicamentos. Particularmente, o aripiprazol foi comparado à risperidona em oito estudos encontrados, dos quais seis consideraram a risperidona dominante (ASCHER-SVANUM et al., 2012; EDWARDS et al., 2008; FURIAK et al., 2009; GEITONA et al., 2008; LINDSTROM et al., 2011; O'DAY et al., 2013), o haloperidol e a olanzapina são usualmente favorecidas frente ao aripiprazol (ASCHER-SVANUM et al., 2012; EDWARDS et al., 2008; FURIAK et al., 2009; GARCIA-RUIZ et al., 2012; GEITONA et al., 2008; LINDSTROM et al., 2011; O'DAY et al., 2013)] e até a ziprasidona e a quetiapina também já foram consideradas dominantes ou favorecidas frente ao aripiprazol (EDWARDS et al., 2008; FURIAK et al., 2009; GEITONA et al., 2008; O'DAY et al., 2013). Com isso, esse estudo propôs-se a avaliar uma redução no preço que permitisse que o aripiprazol fosse considerado adequado para incorporação. Ao nosso conhecimento, essa estratégia não havia sido avaliada por outros estudos na literatura.

O aripiprazol é um fármaco *me too* para o tratamento da esquizofrenia e os medicamentos que tem aripiprazol como princípio ativo não apresentam vantagem anteriormente inexistente quanto à forma de administração ou tempo entre doses. O fármaco é considerado não inovador e questões de equidade possuem pouco valor para a discussão de sua precificação. Não é razoável pensar, nesse cenário, que se deva pagar mais por esse medicamento do que o valor que o torna pelo menos tão eficiente quanto aos outros fármacos da classe. Esse valor, no entanto, não é alcançável. Isso ocorre porque os preços dos medicamentos são pouco relevantes para os custos da esquizofrenia quando comparados aos custos de internação e tratamento ambulatorial. Dessa forma, medicamentos que possibilitam redução maior na ocorrência de recaídas e hospitalizações tendem a apresentar melhor relação de custo-efetividade (SANTOS et al., 2017; SANTOS; VIDAL; BRANDÃO, 2016).

Os estudos de modelagem para esquizofrenia sofrem com a imprecisão e viés dos dados utilizados para parametrização do modelo (HERES et al., 2006; REVICKI, 1997). Para

minimizar essa limitação, os dados utilizados nesse modelo foram retirados de metanálises, estudos clínicos e observacionais da melhor qualidade disponíveis e bases de dados do governo. Mesmo estudos primários têm demonstrado dificuldade em separar os medicamentos quanto a custos e efetividade (COOPER et al., 2008; DE RIDDER; DE GRAEVE, 2009; KNAPP et al., 2008; ROSENHECK et al., 2006; TUNIS et al., 2006). Aparentemente, essa dificuldade está associada a amostras limitadas, diferenças pequenas entre os medicamentos e incapacidade das medidas de desfecho de capturar essas diferenças em efetividade (DE RIDDER; DE GRAEVE, 2009; ROSENHECK et al., 2006; TUNIS et al., 2006). Esse estudo pressupôs a adesão dos pacientes à terapia farmacológica, o que pode não acontecer na prática e diferir entre um tratamento e outro. Os custos estabelecidos para o tratamento ambulatorial foram iguais para todos os medicamentos, o que pode ser considerada uma abordagem conservadora, já que tende a favorecer os medicamentos menos efetivos. O horizonte temporal é relativamente curto, devido ao tempo de acompanhamento dos estudos primários consultados. Não há garantia de que os resultados de efetividade observados na literatura sejam mantidos por tempo superior ao horizonte temporal dos estudos (GARCIA-RUIZ et al., 2012). Esse efeito pode ter favorecido a olanzapina, já que o modelo não aborda os possíveis efeitos adversos de longo prazo do medicamento. Há evidências consistentes de que a olanzapina provoca mais efeitos adversos metabólicos que outros antipsicóticos (ALVAREZ et al., 2012; BREIER et al., 2005; CHIU et al., 2006; KANE et al., 2009; LIEBERMAN et al., 2005; MCQUADE et al., 2004; OU et al., 2013; ROSENHECK et al., 2006; ZHANG; LAN, 2014). Estudos que focam desfechos relacionados a efeitos metabólicos dos medicamentos tendem a desfavorecer a olanzapina frente aos outros tratamentos (COLOMBO et al., 2008; MCINTYRE et al., 2010). De qualquer forma, para minimizar esse efeito, foi computada a desutilidade do ganho de peso (MILLIER et al., 2014). Modelos são simplificações da realidade, incapazes de abranger toda a complexidade do mundo real. Por isso, os resultados desses estudos devem ser lidos com discrição.

Por fim, a olanzapina foi considerada o medicamento mais custo-efetivo para o tratamento da esquizofrenia no Sistema Único de Saúde. O aripiprazol foi dominado pela risperidona e não foi considerado custo-efetivo frente à olanzapina. Esses achados estão de acordo com a tendência da literatura internacional, conforme confirmado por revisão sistemática conduzida *a priori* (SANTOS et al., 2017). Adicionalmente, foi avaliado o preço máximo possível para a incorporação do aripiprazol e observado que não existe preço viável que faça o aripiprazol recomendável para incorporação em primeira linha de tratamento no Sistema Único de Saúde.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A resposta típica de um estudo de custo-efetividade é a recomendação ou não de uma tecnologia, dado que ela fornece ou não um bom valor por dinheiro. Essa resposta, no entanto, sob um sistema de PBV, é incompleta. A partir do momento em que um limiar de custo-efetividade é estabelecido, espera-se uma postura estratégica dos produtores que definirão o preço das tecnologias no limite em que esta pode ser considerada custo-efetiva. A decisão sobre a custo-efetividade de uma tecnologia é feita, usualmente, pela comparação da RCEI com um LCE. O LCE pode ser definido por vários métodos que possibilitam valores muito diferentes (SANTOS et al., 2018). Em um sistema de saúde com orçamento fixo, recomenda-se a determinação de um LCE por custo de oportunidade, *i. e.* a partir da quantidade de saúde deslocada quando uma incorporação é feita (CULYER, 2016; DRUMMOND et al., 2015). Mesmo quando o LCE é determinado por custo de oportunidade (λ), o preço possível por *threshold pricing* é o valor que maximiza o excedente do produtor, dado que o excedente do consumidor não seja negativo. Para que o excedente proporcionado pela incorporação de uma tecnologia seja dividido, o LCE deve ser estabelecido em um valor abaixo de λ (PAULDEN, 2018).

O aumento dos gastos em saúde no mundo inteiro tem chamado a atenção dos tomadores de decisão. O alto custo dos novos fármacos sendo incorporados é um dos motivos para o aumento crescente desses gastos (BRASIL, 2014b; GODMAN et al., 2016; GODMAN; WILD; HAYCOX, 2017; HOWARD et al., 2015; KANTARJIAN et al., 2014; KELLY; SMITH, 2014; NEWHOUSE, 1992). As indústrias justificam os altos preços cobrados por alguns medicamentos pelos custos de P&D, proteção patentária e mercados limitados. Esta postura tem inclusive sido encorajada pelo FDA como forma de estimular pesquisas para doenças órfãs (PATEL, 2017), mas não é razoável para precificação de medicamentos substitutos. A PBV pode possibilitar a realocação de recursos para medicamentos de maior valor e possibilitar a redução de preços de alguns medicamentos, mas não soluciona este problema, já que o desenvolvimento de novas drogas com maior benefício tende a possibilitar o aumento dos gastos por PBV (CLAXTON et al., 2008). Uma suposta implicação da redução no preço dos novos produtos é que, com a possibilidade de ganho sendo reduzida, os investimentos em P&D deverão ser mais eficientemente alocados, deixando de fora aquelas pesquisas que as indústrias

consideram menos propensas a gerar bons resultados (PATEL, 2017). A melhor forma de garantir o retorno do investimento é também a mais difícil de alcançar: garantir que as inovações ofereçam valor real aos usuários. Tornar o preço dependente da eficiência dos comparadores pode criar um incentivo para que as indústrias desenvolvam novos medicamentos para áreas em que existe uma baixa eficiência.

A legitimação dos valores a serem pagos a inovações podem diferir entre regiões por preferências individuais e escolha social (PARIS; BELLONI, 2013). Os valores sociais podem influenciar as decisões considerando o apelo por equidade, transparência, gravidade da doença, benefícios sociais abrangentes, condições órfãs, externalidades e inovação (AIROLDI et al., 2014; MARSH et al., 2017; NEUMANN; COHEN, 2017; NORD et al., 1995b, 1995a; SIMOENS, 2011; UBEL et al., 2003). Agindo altruisticamente os indivíduos podem aceitar grandes valores de LCE para possibilitar a incorporação de medicamentos para tratar pacientes com condições graves (PARIS; BELLONI, 2013; SVENSSON; NILSSON; ARNBERG, 2015; THAVORNCHAROENSAP et al., 2013). Existem evidências de que os indivíduos podem estar dispostos a perder bem-estar global para priorizar determinados grupos de pacientes e reduzir inequidades, privilegiando equidade sobre eficiência e rejeitando a típica noção de maximização de saúde como objetivo do sistema (BROUWER et al., 2008; COAST, 2009; NORD, 1993; NORD et al., 1995b, 1995a; SEIXAS, 2017).

Quando tratamos de tecnologias substitutivas, como fármacos *me too* que não tenham benefícios clinicamente consideráveis em termos de eficácia, efetividade, segurança, adesão, esquema posológico, via de administração ou outros, não é razoável pressupor que o sistema de saúde esteja disposto a perder eficiência, dado que não há valor de inovação ou critérios éticos relevantes para a tomada de decisão. Foi demonstrado no capítulo 1.4 que, quando os critérios éticos e o valor da inovação têm peso zero na análise, (i) a RCE do medicamento entrante não pode ser superior a do comparador para os casos em que a RCE do comparador é maior que o λ e (ii) a RCE do comparador está contida entre o LCE que maximiza o excedente do consumidor (β) e o limiar que maximiza o excedente do produtor (λ) quando a RCE do comparador é menor que λ . Dessa forma, este trabalho considera que a RCE do comparador é uma estimativa razoável do limiar para ser utilizada na precificação de medicamentos em áreas com alta eficiência técnica e é um limite de preço útil quando a eficiência da área é baixa, já que o limiar determinado por custo de oportunidade não é realmente conhecido. A avaliação dos medicamentos utilizados para o tratamento da esquizofrenia no Brasil é um exemplo da situação *ii*. Algumas observações importantes podem ser feitas a partir deste estudo.

5.1 Antipsicóticos padronizados para o tratamento da esquizofrenia no Brasil

O primeiro antipsicótico descoberto e introduzido no mercado mundial foi a clorpromazina, na década de 1950 (ADAMS et al., 2014; SAHA et al., 2016). O medicamento foi um marco no tratamento de transtornos psicóticos por possibilitar a desospitalização de pacientes crônicos. Em 1957, Paul Janssen descobriu o haloperidol, que viria a se tornar o medicamento mais utilizado no mundo para o tratamento de transtornos psicóticos (DOLD et al., 2015; TARDY et al., 2014). O primeiro antipsicótico de segunda geração foi a clozapina, desenvolvida pela Novartis Biociências em 1959 e colocada no mercado no princípio da década de 1960. Os antipsicóticos de segunda geração são caracterizados por um antagonismo mais acentuado a receptores 5-HT_{2A} serotoninérgicos do que D₂ dopaminérgicos. Porém, a ocupação máxima de receptores serotoninérgicos acontece em doses inferiores as terapêuticas e aparentemente todos os medicamentos atuam em doses que possibilitam antagonismo similar a receptores dopaminérgicos, o que reforça a hipótese de que os medicamentos atuam pela mesma via (CITROME, 2012; NETO; BRESSAN; FILHO, 2007; WEINBERGER; HARRISON, 2011). Em 1975, a clozapina foi retirada de boa parte do mercado mundial por causa de relatos de agranulocitose causada pelo medicamento. No entanto, estudos mais recentes demonstram que a clozapina pode ser mais efetiva do que outros antipsicóticos para o tratamento de pacientes com esquizofrenia refratária (ASENJO LOBOS et al., 2010; ESSALI et al., 2009).

Com a reintrodução da clozapina no arsenal terapêutico da esquizofrenia, na década de 1990, foram desenvolvidos e introduzidos no mercado outros antipsicóticos de segunda geração (CITROME, 2012; RAZZOUK, 2017). Dentre esses, destacam-se a risperidona (1993 – Janssen-Cilag), quetiapina (1997 – AstraZeneca), ziprasidona (2001 – Pfizer) e olanzapina (1996 – Eli Lilly) (CITROME, 2012; KOMOSSA et al., 2011). Após a descoberta do aripiprazol, um agonista parcial de receptores dopaminérgicos (2002 – Bristol-Myers Squibb e Otsuka Pharmaceutical), alguns autores começaram a falar em uma classe de antipsicóticos de terceira geração (EL-SAYEH et al., 2006). No entanto, como pode ser percebido pelas evidências, o medicamento também não é um avanço significativo em relação aos que já existiam no mercado (EL-SAYEH et al., 2006; KHANNA et al., 2014). Até o presente, a clozapina é considerada o medicamento mais efetivo para o tratamento da esquizofrenia e a principal escolha para o tratamento de pacientes refratários (ASENJO LOBOS et al., 2010; BRASIL, 2013b; ESSALI et al., 2009).

Em maio de 2002, foi publicado um protocolo para tratamento da esquizofrenia

refratária no Brasil (BRASIL, 2002a). O protocolo considerava refratário o paciente que não apresentasse melhora superior a 30% na Escala Psiquiátrica Breve Ancorada (BPRS-A), utilizando a maior dose tolerável de (i) clorpromazina ou tioridazina e (ii) haloperidol. Os pacientes refratários deveriam fazer uso de risperidona. Caracterizada a falha terapêutica ou intolerância à risperidona, era recomendado o uso de clozapina. No caso de falha terapêutica ou intolerância à clozapina, era então recomendado o uso de quetiapina ou olanzapina (BRASIL, 2002a). Em novembro de 2002, o Ministério da Saúde publicou um novo protocolo para o tratamento da esquizofrenia refratária (BRASIL, 2002b). Os critérios de inclusão sofreram uma pequena modificação na qual seriam considerados refratários os pacientes que não apresentassem melhora superior a 30% na Escala Psiquiátrica Breve Ancorada (BPRS-A), utilizando a maior dose tolerável de pelo menos duas classes diferentes de antipsicóticos: (i) clorpromazina ou tioridazina, (ii) haloperidol e/ou (iii) risperidona. Os pacientes que fossem irresponsivos ou intolerantes à clorpromazina ou tioridazina e haloperidol, deveriam fazer uso da risperidona. Os pacientes que apresentassem falha terapêutica ou intolerância com o uso da risperidona deveriam fazer uso da clozapina. Descontinuada a clozapina, os pacientes poderiam fazer uso de quetiapina, olanzapina ou ziprasidona. Poderiam ser incluídos nesses protocolos, adicionalmente, pacientes que apresentassem discinesia tardia, distonias graves, acatisia com risco de suicídio, síndrome neuroléptica maligna, diagnóstico de prolactinomas e câncer de mama prolactino-dependente.

Em abril de 2013, foi publicado o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para o tratamento da esquizofrenia no Brasil. Foram padronizados sete antipsicóticos, dos quais seis podem ser utilizados em primeira fase de tratamento – haloperidol, clorpromazina, risperidona, quetiapina, ziprasidona e olanzapina. Esse protocolo recomenda a monoterapia, mas não estabelece relação de prioridade entre os medicamentos disponíveis para o tratamento da esquizofrenia, com exceção da clozapina, que é reservada para o tratamento de pacientes refratários a outros tratamentos (BRASIL, 2013b). Apesar de existir a recomendação de que um medicamento de segunda geração seja utilizado nos casos de ineficácia terapêutica, existe pouca evidência para auxiliar os tomadores de decisão sobre qual alternativa adotar (STROUP et al., 2006). Como demonstrado no **Artigo 2 (Capítulo 4)** os medicamentos têm RCE diferentes. Notadamente, a ziprasidona e quetiapina foram consideradas tecnologias dominadas e, como os outros medicamentos, podem ser utilizadas em primeira fase do tratamento. A literatura internacional tende ao mesmo resultado (SANTOS et al., 2017). Isso não quer dizer que os medicamentos não são úteis ou necessários para o tratamento da doença. A variabilidade da resposta individual aos medicamentos justifica a ampliação do arsenal terapêutico para

possibilitar uma escolha da farmacoterapia mais ajustada ao indivíduo. Argumentamos que deveria ser avaliada a restrição de uso dessas tecnologias e renegociação de preços, através de uma avaliação de desempenho (GUERRA-JUNIOR et al., 2017). A ziprasidona, particularmente, ainda era um medicamento com proteção patentária à época da incorporação (BRASIL, 2018). A análise de eficácia, segurança, preço, custo de tratamento e custo-efetividade da risperidona sugere que a dispensação deste medicamento já poderia estar sob responsabilidade do componente básico da assistência farmacêutica. A olanzapina foi considerada o medicamento mais custo-efetivo avaliado, como também foi demonstrado em uma análise prévia do mesmo grupo (SANTOS, 2016). Uma avaliação anterior a essas considerou a olanzapina como não custo-efetiva, mas ela foi feita em uma época em que a olanzapina ainda tinha proteção patentária (LINDNER et al., 2009) e seu preço no Brasil chegava a 60 vezes o preço do medicamento genérico no mercado internacional (VIEIRA, 2010). Demonstramos que com uma redução de preço possível e que existe na prática, o medicamento se tornaria tão eficiente quanto a clorpromazina.

5.2 Aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil

O modelo construído no **Artigo 2 (Capítulo 4)** resultou na dominância absoluta do aripiprazol pela risperidona e dominância estendida por uma combinação de clorpromazina e olanzapina. Observou-se que não existe preço possível que faça com que o aripiprazol seja recomendado para incorporação sem restrições. Mesmo quando o preço foi determinado em zero, o medicamento não alcançou a fronteira de eficiência. Isso quer dizer que o aripiprazol não é recomendável para a indicação estudada: primeira linha do tratamento da esquizofrenia. O aripiprazol foi avaliado para incorporação à época da publicação do protocolo de tratamento da esquizofrenia pelo Ministério da Saúde e foi considerado semelhante em eficácia aos outros antipsicóticos padronizados, não sendo recomendado (BRASIL, 2013b). De fato, as referências utilizadas para parametrização dos dados do modelo demonstram que o aripiprazol tem um perfil intermediário de eficácia e segurança em relação aos outros medicamentos (KOMOSSA et al., 2010b; LEUCHT et al., 2013; SERRETTI; CHIESA, 2011; WEITOFTE et al., 2014). Esse trabalho não defende a não incorporação do aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil. Essa avaliação depende de critérios adicionais à efetividade, segurança e custo-efetividade. O que está sendo sugerido aqui é que a avaliação econômica dos antipsicóticos pode ser utilizada para a negociação de preços junto aos fornecedores e para a definição de critérios para a dispensação do medicamento.

No Canadá, em 2010, o CEDAC recomendou a não incorporação do aripiprazol para tratamento da esquizofrenia com o argumento de que o medicamento não era melhor do que as tecnologias disponíveis à época e custava mais caro (THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE, 2010). Essa recomendação foi revista em 2011 depois que o preço do medicamento foi reduzido para ficar dentro do intervalo de preço da maior parte dos outros antipsicóticos incorporados. Nesse caso, o medicamento passou a ser recomendado para pacientes com esquizofrenia que tinham contraindicação a outros medicamentos ou que falharam no tratamento com outros antipsicóticos por questões de eficácia ou segurança (THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE, 2011). Essa avaliação, apesar de demonstrar a capacidade de estudos econômicos em direcionar reduções de preço, foi realizada em relação ao custo diário de prescrição e não em relação aos custos de tratamento. O NICE recomenda o uso de aripiprazol em pacientes entre 15 e 17 anos que não sejam tolerantes ao tratamento com risperidona, para os quais a risperidona é contraindicada ou para aqueles que não foram tratados com sucesso com risperidona (NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, 2011). O *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendou a incorporação do aripiprazol para adultos (SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM, 2004) e adolescentes acima de 15 anos (SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM, 2010).

5.3 Antipsicóticos para o tratamento do transtorno bipolar no Brasil

O transtorno afetivo bipolar é um transtorno de humor caracterizado pela alternância de episódios de depressão, mania ou hipomania. O tratamento recomendado para mania é a associação de um estabilizador de humor a um antipsicótico. O protocolo de tratamento de transtorno bipolar recomenda o uso de risperidona, olanzapina, haloperidol e quetiapina, sendo a risperidona utilizada como primeira escolha. A clozapina é indicada para pacientes refratários a outros tratamentos. O aripiprazol, a ziprasidona, a asenapina e a paliperidona não foram recomendadas por não ter apresentado superioridade em termos de eficácia e segurança e custarem mais caro (BRASIL, 2016b).

Nota-se que muitos antipsicóticos são comuns ao tratamento da esquizofrenia e do transtorno bipolar. A precificação de medicamentos na PBV é feita de acordo com a indicação e os medicamentos podem ter níveis de eficiência diferentes entre as indicações. Com isso, o preço relativo dos medicamentos com o método indicado no capítulo 1.4 pode sugerir valores diferentes para esses medicamentos. Existem duas formas de solucionar esse problema: (i) pode-se renegociar os preços no momento em que for solicitada a padronização do

medicamento para uma outra indicação; ou (ii) pode-se pagar preços diferentes entre as indicações. Outro exemplo dessa situação está relacionado ao uso do trastuzumabe para câncer de mama e câncer gástrico. O medicamento se saiu bem para a primeira indicação, mas nem tanto em relação a última. Com isso, há a possibilidade de se aplicar um preço *premium* para os pacientes com câncer de mama e um preço mais baixo quando for utilizado para pacientes com câncer gástrico (PATEL, 2017).

5.4 Conclusões

É provável que a atual organização da assistência farmacêutica no país não favoreça o uso de acordos de preço entre governo e fornecedores. Existem problemas relacionados ao fornecimento a preços diferenciais entre o fabricante do produto e outros fornecedores; quando a proteção patentária prescreve, a multiplicidade de fornecedores poderia baixar o preço mais do que o preço acordado por PBV – mas nada impede que os preços sejam atualizados com o fim das patentes ou o aumento do número de fornecedores; o controle do valor do medicamento para compra por diferentes entes da federação é difícil – em alguns casos específicos, o Ministério da Saúde tem centralizado a compra de tecnologias para facilitar o acordo de preços; a judicialização pode provocar a compra de medicamentos com valores acima dos preconizados pelo Ministério da Saúde – situação que já acontece atualmente. De qualquer forma, essas limitações da assistência farmacêutica terão que ser resolvidas se o Brasil pretende começar a adotar novos métodos para incorporação e precificação de medicamentos. As mesmas limitações que estão descritas acima também impossibilitam a utilização de acordos de compartilhamento de risco. Eventualmente os Estados terão que reportar melhor e de forma contínua e padronizada os desfechos de interesse para avaliação de valor, inclusive com considerações sobre o cuidado personalizado e eficiência dinâmica de longo prazo (GARRISON; TOWSE, 2017; PATEL, 2017).

O resultado desse estudo está em consonância com as avaliações de custo-efetividade encontradas na literatura e com a decisão do Ministério da Saúde em não incorporar o aripiprazol para o tratamento da esquizofrenia no Brasil. Outros sistemas decidiram pela incorporação do medicamento com restrição para casos em que ele é mais útil. À luz do nosso conhecimento atual, nenhum outro estudo farmacoeconômico conduzido sob a perspectiva do SUS avaliou o aripiprazol para incorporação no Brasil. Também não foi observado nenhum estudo na literatura que adotou a mesma definição para o limiar de custo-efetividade ou calculou o preço máximo aceitável para o aripiprazol. No entanto, consideramos esse processo razoável,

já que vincula o preço possível para um medicamento *me too* com a eficiência técnica dos comparadores que não trarão vantagens suficientes para possibilitar que questões éticas e de inovação impactem na disposição a pagar por uma unidade de desfecho.

6 ASPECTOS ÉTICOS

Essa pesquisa não utilizou dados diretamente coletados de pacientes ou prontuários, apenas fontes primárias e secundárias publicadas na literatura. O estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), sob o registro 6373, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig), sob o registro 03616-13 e pelo Centro Colaborador do SUS para Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde (Ccates). André Soares Santos recebeu bolsa de doutorado da Fapemig e apoio financeiro para participação de eventos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes). Nenhuma indústria farmacêutica contribuiu de nenhuma forma com este trabalho.

7 REFERÊNCIAS

ACURCIO, F. **Medicamentos: Políticas, Assistência Farmacêutica, Farmacoepidemiologia e Farmacoeconomia**. Belo Horizonte: Coopmed, 2013.

ADAMS, C. E. et al. **Chlorpromazine versus placebo for schizophrenia** *Cochrane Database of Systematic Reviews* John Wiley & Sons, Ltd, , 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000284.pub3/abstract>>

AIROLDI, M. et al. STAR--people-powered prioritization: a 21st-century solution to allocation headaches. **Med Decis Making**, v. 34, n. 8, p. 965–975, 2014.

ALVAREZ, E. et al. Ziprasidone versus olanzapine in the weight gain associated with the treatment of schizophrenia: a six-month double-blind randomized parallel group study. . **The European Journal of Psychiatry**, v. 26, n. 4, p. 248–259, 2012.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth edition (DSM-5)** Washington American Psychiatric Association, , 2013.

AMORIM, F. F. et al. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Contexto Histórico e Perspectivas. **Com. Ciências Saúde**, v. 21, n. 4, 2010.

ANDREOLI, S. B. et al. Is psychiatric reform a strategy for reducing the mental health budget? The case of Brazil. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 29, n. 1, 2007.

ANGELIS, A.; KANAVOS, P.; MONTIBELLER, G. Resource Allocation and Priority Setting in Health Care: A Multi-criteria Decision Analysis Problem of Value? **Global Policy**, 2017.

ANH, N. Q. et al. Schizophrenia interventions in Vietnam: primary results from a cost-effectiveness study. **Glob Public Health**, v. 10 Suppl, p. S21-39, 2015.

ARROW, K. et al. Report of the NOAA panel on Contingent Valuation. In: **Federal register** 58. [s.l.] National Oceanic and Atmospheric Administration, 1993.

ARROW, K. J. **Social choice and individual values**. 2d. ed. New York,: Wiley, 1963.

ARROW, K. J.; LIND, R. C. Uncertainty and the Evaluation of Public Investment Decisions. **The American Economic Review**, v. 60, n. 3, p. 364–378, 1970.

ASCHER-SVANUM, H. et al. Cost-effectiveness of olanzapine vs. aripiprazole in the treatment of schizophrenia (Provisional abstract). **Current Medical Research and Opinion**, v. 27, n. 1, p. 115–122, 2011.

ASCHER-SVANUM, H. et al. Cost-effectiveness of several atypical antipsychotics in orally disintegrating tablets compared with standard oral tablets in the treatment of schizophrenia in the United States (Structured abstract). **J Med Econ**, v. 15, n. 3, p. 531–547, 2012.

ASENJO LOBOS, C. et al. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 11, p. Cd006633, 2010.

ASMAL, L. et al. Quetiapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 11, n. 11, p. CD006625, 2013.

BANTA, D.; JONSSON, E. History of HTA: Introduction. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 25, n. S1, p. 1–6, 8 jul. 2009.

BARBOSA, W. B. et al. Costs in the Treatment of Schizophrenia in Adults Receiving Atypical Antipsychotics: An 11-Year Cohort in Brazil. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 16, n. 5, p. 697–709, 27 out. 2018.

BARRETT, A. et al. How much will Herceptin really cost? **BMJ**, v. 333, n. 7578, p. 1118–1120, 2006.

BEHAN, C.; KENNELLY, B.; O'CALLAGHAN, E. The economic cost of schizophrenia in Ireland: a cost of illness study. **Irish Journal of Psychological Medicine**, v. 25, n. 3, p. 80–87, 2008.

BERO, L. et al. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. **PLoS Med**, v. 4, n. 6, p. e184, 2007.

BERTRAM, M. **Response of Melanie Bertram to Professor Anthony Culyer's open letter to Dr. Tedros**. [s.l.] World Health Organization, 2017. Disponível em: <<https://www.cgdev.org/sites/default/files/WHO-response-melanie-bertram.pdf>>.

BERTRAM, M. Y. et al. Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. **Bull World Health Organ**, v. 94, n. 12, p. 925–930, 2016.

BITTER, I. et al. Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 28, n. 1, p. 173–180, 2004.

BLOOM, D. E. et al. **The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases**. Geneva: World Economic Forum, 2011. Disponível em: <http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf>.

BLUMSTEIN, J. F. The Oregon experiment: the role of cost-benefit analysis in the allocation of Medicaid funds. **Soc Sci Med**, v. 45, n. 4, p. 545–554, 1997.

BOBINAC, A. et al. Willingness to Pay for a Quality-Adjusted Life-Year: The Individual Perspective. **Value in Health**, v. 13, n. 8, p. 1046–1055, 2010.

BOBINAC, A. et al. The Value of a QALY: Individual Willingness to Pay for Health Gains Under Risk. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 1, p. 75–86, 29 jan. 2014.

BOCHENEK, T. et al. The transparency of published health technology assessment-based recommendations on pharmaceutical reimbursement in Poland. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 17, n. 4, p. 385–400, 2017.

BOUNTHAVONG, M.; OKAMOTO, M. P. Decision analysis model evaluating the cost-effectiveness of risperidone, olanzapine and haloperidol in the treatment of schizophrenia. **J Eval Clin Pract**, v. 13, n. 3, p. 453–460, 2007.

BRAITHWAITE, R. S. et al. What does the value of modern medicine say about the \$50,000 per quality-adjusted life-year decision rule? **Med Care**, v. 46, n. 4, p. 349–356, 2008.

BRASIL. **Portaria SAS/MS nº 345, de 15 de Maio de 2002** Brasília Ministério da Saúde, , 2002a.

BRASIL. **Portaria nº 846 de 06 de Novembro de 2002**. Brasília Ministério da Saúde, , 2002b.

BRASIL. **Resolução nº 3, de 29 de julho de 2003** (Camara de Regulação do Mercado de Medicamentos, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2003a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/resolucao-n-3-de-29-de-julho-de-2003->>

BRASIL. **Lei n. 10.742, de 6 de outubro de 2003**. (Presidência da República, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2003b.

BRASIL. **Decreto nº 4.766, de 26 de junho de 2003**. (Presidência da República, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2003c.

BRASIL. **Resolução CMED nº 2, de 5 de março de 2004** (Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2006. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2932039/Resolucao+nº+2+de+5+de+março+d e+2004+%28PDF%29.pdf/b6d68347-a134-4465-a2f1-e5ed0cab747>>

BRASIL. **Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009a.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2009b.

BRASIL. **Decreto no. 7.646 de 21 de dezembro de 2011** Brasília Imprensa Nacional, , 2011a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm>

BRASIL. **Lei no. 12.401 de 28 de abril de 2011** Brasília Imprensa Nacional, , 2011b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/112401.htm>

BRASIL. **Portaria No. 2.009, de 13 de setembro de 2012.** (Ministério da Saúde, Ed.) Brasília Ministério da Saúde, , 2012.

BRASIL. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2013.** 8. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013a.

BRASIL. **Portaria nº. 364, de 9 de abril de 2013** (Ministério da Saúde, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2013b.

BRASIL. **Palmitato de paliperidona para o tratamento de esquizofrenia.** Brasília: CONITEC, 2013c. Disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/PalminatodePaliperidona-final.pdf>>.

BRASIL. **Diretrizes Metodológicas: diretriz de avaliação econômica.** Brasília: Ministério da Saúde, 2014a.

BRASIL. **Portaria nº 1.203, de 4 de novembro de 2014.** (Ministério da Saúde, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2014b.

BRASIL. **Projeto de Lei do Senado nº 415, de 2015** (Senado Federal, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2015. Disponível em: <<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/122071>>

BRASIL. **Decreto nº 8.901, de 10 de novembro de 2016** (Presidência da República, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2016a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2016/Decreto/D8901.htm#art9>

BRASIL. **Portaria Nº 315, de 30 de março de 2016.** Brasília Ministério da Saúde, , 2016b. Disponível em: <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>>

BRASIL. **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) No. 200 de 26 de dezembro de 2017** Brasília Ministério da Saúde, , 2017a.

BRASIL. **Comunicado n. 06, de 30 de março de 2017** (Câmara de Regulação do preço de medicamentos, Ed.) Brasília Imprensa Nacional, , 2017b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3399629/Comunicado+n.+06%2C+de+30+de+março+de+2017+-+CAP_2017+-+D.O.U.pdf/1876c635-1155-490a-88fa-20f64395d3e3>

BRASIL. **Trastuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento.** Brasília: Imprensa Nacional, 2017c. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama_CP13_2017.pdf>.

BRASIL. **Pertuzumabe para o tratamento do câncer de mama HER2-positivo metastático em primeira linha de tratamento associado ao trastuzumabe e docetaxel.** Brasília: [s.n.].

Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2017/Relatorio_PertuzumabeTrastuzumabe_CA_Mama_CP13_2017.pdf.

BRASIL. CONITEC participa de audiência no Senado sobre limiar de custo-efetividade. Disponível em: <http://conitec.gov.br/ultimas-noticias-3/16770-conitec-participa-de-audiencia-no-senado-sobre-limiar-de-custo-efetividade>.

BRASIL. Resolução nº. 18, de 20 de junho de 2017 Brasília Imprensa Nacional, , 2017f. Disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/junho/26/Resolucao-CIT-n-18.pdf>

BRASIL. Consulta à Base de Dados do INPI. Disponível em: <https://gru.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>. Acesso em: 23 set. 2018.

BREIER, A. et al. Olanzapine versus ziprasidone: results of a 28-week double-blind study in patients with schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 162, n. 10, p. 1879–1887, 2005.

BRENNER, M. K. et al. Mudanças na clientela de internados em hospital psiquiátrico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 48, n. 9, p. 415–420, 1999.

BROUWER, W. et al. When is it too expensive? Cost-effectiveness thresholds and health care decision-making. **The European Journal of Health Economics**, p. 1–6, 5 set. 2018.

BROUWER, W. B. et al. Welfarism vs. extra-welfarism. **J Health Econ**, v. 27, n. 2, p. 325–338, 2008.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**. 12. ed. [s.l.] McGraw-Hill Education, 2011.

BURGER, E. A. et al. Prevention of HPV-related cancers in Norway: cost-effectiveness of expanding the HPV vaccination program to include pre-adolescent boys. **PLoS One**, v. 9, n. 3, p. e89974, 2014.

CAIRNS, J. Using Cost-Effectiveness Evidence to Inform Decisions as to which Health Services to Provid. **Health Systems & Reform**, v. 2, n. 1, 2016.

CARO, J. J. et al. The efficiency frontier approach to economic evaluation of health-care interventions. **Health Econ**, v. 19, n. 10, p. 1117–1127, 2010.

CHAMBERS, J. D.; NEUMANN, P. J.; BUXTON, M. J. Does Medicare have an implicit cost-effectiveness threshold? **Med Decis Making**, v. 30, n. 4, p. E14-27, 2010.

CHAVES, G. C. et al. Estratégias de redução de preços de medicamentos para aids em situação de monopólio no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 49, n. 86, 2015.

CHAVES, G. C.; HASENCLEVER, L.; OLIVEIRA, M. A. Redução de preço de medicamento em situação de monopólio no Sistema Único de Saúde: o caso do Tenofovir. **Revista de Saúde Coletiva**, v. 28, n. 1, 2018.

CHAVES, G. C.; OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S.; OLIVEIRA, M. A. Compras públicas de medicamentos para hepatite C no Brasil no período de 2005 a 2015. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p. 2527–2538, 2017.

CHIU, C. C. et al. The early effect of olanzapine and risperidone on insulin secretion in atypical-

naive schizophrenic patients. **J Clin Psychopharmacol**, v. 26, n. 5, p. 504–507, 2006.

CHONG, H. Y. et al. Global economic burden of schizophrenia: a systematic review. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 12, p. 357–373, 2016.

CITROME, L. A systematic review of meta-analyses of the efficacy of oral atypical antipsychotics for the treatment of adult patients with schizophrenia. **Expert Opin Pharmacother**, v. 13, n. 11, p. 1545–1573, 2012.

CLAXTON, K. Oft, Vbp: Qed? **Health Econ**, v. 16, n. 6, p. 545–558, 2007.

CLAXTON, K. et al. Value based pricing for NHS drugs: an opportunity not to be missed? **BMJ**, v. 336, n. 7638, p. 251–254, 2008.

CLAXTON, K. et al. Causes for concern: is NICE failing to uphold its responsibilities to all NHS patients? **Health Econ**, v. 24, n. 1, p. 1–7, 2015a.

CLAXTON, K. et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. **Health Technol Assess**, v. 19, n. 14, p. 1–503, v–vi, 2015b.

CLEEMPUT, I. et al. Using threshold values for cost per quality-adjusted life-year gained in healthcare decisions. **Int J Technol Assess Health Care**, v. 27, n. 1, p. 71–76, 2011.

COAST, J. Maximisation in extra-welfarism: A critique of the current position in health economics. **Soc Sci Med**, v. 69, n. 5, p. 786–792, 2009.

COLOMBO, G. L. et al. An economic evaluation of aripiprazole vs olanzapine adapted to the Italian setting using outcomes of metabolic syndrome and risk for diabetes in patients with schizophrenia. **Neuropsychiatr Dis Treat**, v. 4, n. 5, p. 967–976, 2008.

CONLEY, R. R. et al. Treatment-resistant schizophrenic patients respond to clozapine after olanzapine non-response. **Biol Psychiatry**, v. 46, n. 1, p. 73–77, 1999.

COOPER, D. et al. A population-based cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone among ambulatory patients with schizophrenia. **Can J Clin Pharmacol**, v. 15, n. 3, p. e385-97, 2008.

CULYER, A. et al. Searching for a threshold, not setting one: the role of the National Institute for Health and Clinical Excellence. **J Health Serv Res Policy**, v. 12, n. 1, p. 56–58, 2007.

CULYER, A. J. Cost-effectiveness thresholds in health care: a bookshelf guide to their meaning and use. **Health Econ Policy Law**, v. 11, n. 4, p. 415–432, 2016.

CUSTÓDIO, P. A. G. **Estudo descritivo dos medicamentos avaliados para incorporação no período de 2012 a 2016 pela Conitec Departamento de Farmácia Social** Belo Horizonte Universidade Federal de Minas Gerais, , 2017.

DALTIO, C. S.; MARI, J. DE J.; FERRAZ, M. B. Overview about pharmacoeconomics analysis and burden-of-illness in schizophrenia. **Rev. psiquiatr. clín. (São Paulo)**, v. 34, n. supl.2, p. 208–212, 2007.

DALTIO, C. S.; MARI, J. J.; FERRAZ, M. B. Direct medical costs associated with schizophrenia relapses in health care services in the city of Sao Paulo. **Rev Saude Publica**, v. 45, n. 1, p. 14–23, 2011.

DANIELS, N. Decisions about access to health care and accountability for reasonableness. **J Urban Health**, v. 76, n. 2, p. 176–191, 1999.

DE JONG, L. A. et al. Cost-effectiveness Analysis for Apixaban in the Acute Treatment and Prevention of Venous Thromboembolism in the Netherlands. **Clin Ther**, v. 39, n. 2, p. 288–302 e4, 2017.

DE POUVOURVILLE, G. Risk-sharing agreements for innovative drugs: a new solution to old problems? **Eur J Health Econ**, v. 7, n. 3, p. 155–157, 2006.

DE RIDDER, A.; DE GRAEVE, D. Comparing the cost effectiveness of risperidone and olanzapine in the treatment of schizophrenia using the net-benefit regression approach. **Pharmacoeconomics**, v. 27, n. 1, p. 69–80, 2009.

DHADPHALE, M.; SHAIKH, S. P. Psychiatric diagnosis of 236 admissions seen at Ndola, Zambia. **East African Medical Journal**, v. 58, n. 1, p. 65–71, 1981.

DIMASI, J. A. **Price trends for prescription pharmaceuticals: 1995-1999**. Washington, DC: Office of the assistant secretary for planning and evaluation, 2000. Disponível em: <<https://aspe.hhs.gov/price-trends-prescription-pharmaceuticals-1995-1999>>.

DIMASI, J. A.; PAQUETTE, C. The economics of follow-on drug research and development: trends in entry rates and the timing of development. **Pharmacoeconomics**, v. 22, n. 2 Suppl 2, p. 1–14, 2004.

DOLD, M. et al. Haloperidol versus first-generation antipsychotics for the treatment of schizophrenia and other psychotic disorders. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, p. CD009831, 2015.

DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the economic evaluation of health care programme**. 3rd. ed. [s.l.: s.n.].

DRUMMOND, M. F. et al. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 4. ed. United Kingdom: Oxford University Press, 2015.

DRUMMOND, M.; TORRANCE, G.; MASON, J. Cost-effectiveness league tables: more harm than good? **Soc Sci Med**, v. 37, n. 1, p. 33–40, 1993.

EAGLSTEIN, W. H. Me-too drugs and me-too people. **JAMA Dermatol**, v. 149, n. 12, p. 1375–1376, 2013.

ECKERMANN, S.; PEKARSKY, B. Can the real opportunity cost stand up: displaced services, the straw man outside the room. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 4, p. 319–325, 2014.

EDWARDS, N. C. et al. One-year clinical and economic consequences of oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia. **Current Medical Research and Opinion**, v. 24, n. 12, p. 3341–3355, 2008.

EICHLER, H.-G. et al. Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge? **Value in Health**, v. 7, n. 5, p. 518–528, 2004.

EICHLER, H. G. et al. Drug Regulation and Pricing--Can Regulators Influence Affordability? **N Engl J Med**, v. 374, n. 19, p. 1807–1809, 2016.

EL-SAYEH, H. G. et al. Aripiprazole for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 2, p. Cd004578, 2006.

ELKIS, H.; BUCKLEY, P. F. Treatment-Resistant Schizophrenia. **Psychiatr Clin North Am**, v. 39, n. 2, p. 239–265, 2016.

ERMISCH, M. et al. Payers' Views of the Changes Arising through the Possible Adoption of Adaptive Pathways. **Front Pharmacol**, v. 7, p. 305, 2016.

ESSALI, A. et al. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 1, p. CD000059, 2009.

EXPERTS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. **Blood**, v. 121, n. 22, p. 4439–4442, 2013.

FALEIROS, D. R. **Análise de impacto orçamentário: diferenças entre evidências do mundo real e modelo teórico**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2016.

FLEURY, S.; OUVENEY, A. M. Política de Saúde: uma política social. In: **Políticas e Sistema de Saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2008.

FOJO, T. Cancer therapies and the problem of me too many. **Semin Oncol**, v. 44, n. 2, p. 113, 2017.

FOREIT, K. G. F.; FOREIT, J. R. **Willingness to pay surveys for setting prices for reproductive health products and services: a user's manual**. [s.l.] Population Council, 2004.

FRANKEN, M.; KOOPMANSCHAP, M.; STEENHOEK, A. Health economic evaluations in reimbursement decision making in the Netherlands: Time to take it seriously? **Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes**, v. 108, n. 7, p. 383–389, 2014.

FURIAK, N. M. et al. Cost-effectiveness model comparing olanzapine and other oral atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia in the United States. **Cost effectiveness and resource allocation : C/E**, v. 7, p. 4, 7 abr. 2009.

GAFNI, A.; BIRCH, S. Inclusion of drugs in provincial drug benefit programs: Should “reasonable decisions” lead to uncontrolled growth in expenditures? **CMAJ**, v. 168, n. 7, p. 849–851, 2003.

GAFNI, A.; BIRCH, S. Incremental cost-effectiveness ratios (ICERs): The silence of the lambda. **Social Science & Medicine**, v. 62, n. 9, p. 2091–2100, 2006.

GAGNE, J. J.; CHOUDHRY, N. K. How Many “Me-Too” Drugs Is Too Many? **Journal of the American Medical Association**, v. 305, n. 7, p. 711–712, 2011.

GARCIA-RUIZ, A. J. et al. Cost-effectiveness analysis of antipsychotics in reducing schizophrenia relapses. **Health Econ Rev**, v. 2, n. 1, p. 8, 2012.

GARRISON-JR., L. P. et al. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks-Summary and Recommendations of the ISPOR Special Task Force Report [7]. **Value Health**, v. 21, n. 2, p. 161–165, 2018.

GARRISON, L. P.; TOWSE, A. Value-Based Pricing and Reimbursement in Personalised Healthcare: Introduction to the Basic Health Economics. **J Pers Med**, v. 7, n. 3, 2017.

GASTALA, N. M. et al. Medicare Part D: Patients Bear The Cost Of “Me Too” Brand-Name Drugs. **Health Affairs**, v. 35, n. 7, p. 1237–1240, 2016.

GEITONA, M. et al. Costs and effects of paliperidone extended release compared with alternative oral antipsychotic agents in patients with schizophrenia in Greece: a cost effectiveness study. **Annals of general psychiatry**, v. 7, p. 16, 28 ago. 2008.

GENDUSO, L. A.; HALEY, J. C. Cost of illness studies for schizophrenia: components, benefits, results, and implications. **Am J Manag Care**, v. 3, n. 6, p. 873–877, 1997.

GERARD, K.; MOONEY, G. QALY league tables: handle with care. **Health Econ**, v. 2, n. 1, p. 59–64, 1993.

GHIJBEN, P. et al. Revealed and Stated Preferences of Decision Makers for Priority Setting in Health Technology Assessment: A Systematic Review. **Pharmacoeconomics**, 2017.

GHINEA, N.; KERRIDGE, I.; LIPWORTH, W. If we don’t talk about value, cancer drugs will become terminal for health systems. **The Conversation**, 2015.

GODMAN, B. et al. Improving the managed entry of new medicines: sharing experiences across Europe. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 12, n. 4, p. 439–441, 2012.

GODMAN, B. et al. Are new models needed to optimize the utilization of new medicines to sustain healthcare systems? **Expert Rev Clin Pharmacol**, v. 8, n. 1, p. 77–94, 2015.

GODMAN, B. et al. **Links between Pharmaceutical R&D Models and Access to Affordable Medicines**. Brussels: European Parliament, 2016. Disponível em: <[http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587321/IPOL_STU\(2016\)587321_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2016/587321/IPOL_STU(2016)587321_EN.pdf)>.

GODMAN, B.; WILD, C.; HAYCOX, A. Patent expiry and costs for anti-cancer medicines for clinical use. **Generics and Biosimilars Initiative journal**, p. 1–3, 2017.

GODOI, I. P. et al. Consumer Willingness to Pay for Dengue Vaccine (CYD-TDV, Dengvaxia(R)) in Brazil; Implications for Future Pricing Considerations. **Front Pharmacol**, v. 8, p. 41, 2017.

GOLDNER, E. M. et al. Prevalence and incidence studies of schizophrenic disorders: a systematic review of the literature. **Can J Psychiatry**, v. 47, n. 9, p. 833–843, 2002.

GOMES, M. P. C. et al. Censo dos pacientes internados em uma instituição asilar no Estado do Rio de Janeiro: dados preliminares. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 18, n. 6, p. 1803–1807, 2002.

GRIFFITHS, E. A.; VADLAMUDI, N. K. PHP278 - Cadth’s \$50,000 Cost-Effectiveness Threshold: Fact or Fiction? **Value in Health**, v. 19, n. 7, p. A488–A489, 2016.

GROSSE, S. D. Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 8, n. 2, p. 165–178, 2008.

GRZYWACZ, K. et al. PHP277 - The Cost-Effectiveness Threshold For Orphan Designations in Poland Based on Reimbursement Decisions. **Value Health**, v. 17, n. 7, p. A450, 2014.

GUERRA-JUNIOR, A. A. et al. Health Technology Performance Assessment: Real-World Evidence for Public Healthcare Sustainability. **Int J Technol Assess Health Care**, p. 1–9,

2017.

GUIMARÃES, R. Incorporação tecnológica no SUS: o problema e seus desafios. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 12, 2014.

HAAB, T. C.; MCCONNELL, K. E. **Valuing environmental and natural resources : the econometrics of non-market valuation**. Cheltenham, U.K. ; Northampton, Mass., USA: E. Elgar Pub., 2002.

HAJI ALI AFZALI, H.; KARNON, J.; SCULPHER, M. Should the Lambda (lambda) Remain Silent? **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 4, p. 323–329, 2016.

HARRIS, A. H. et al. The role of value for money in public insurance coverage decisions for drugs in Australia: a retrospective analysis 1994-2004. **Med Decis Making**, v. 28, n. 5, p. 713–722, 2008.

HARVEY, R. C.; JAMES, A. C.; SHIELDS, G. E. A Systematic Review and Network Meta-Analysis to Assess the Relative Efficacy of Antipsychotics for the Treatment of Positive and Negative Symptoms in Early-Onset Schizophrenia. **CNS Drugs**, v. 30, n. 1, p. 27–39, 22 jan. 2016.

HAYCOX, A. Why Cancer? **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 7, p. 625–627, 2016.

HEALTHCARE FINANCIAL MANAGEMENT ASSOCIATION. **Value in Health Care: Current State and Future Directions**. Westchester: Healthcare Financial Management Association, 2011.

HELSPER, C. W. et al. Effectiveness and cost-effectiveness of nationwide campaigns for awareness and case finding of hepatitis C targeted at people who inject drugs and the general population in the Netherlands. / **International Journal of Drug Policy**, v. 47, p. 117–125, 2017.

HERES, S. et al. Why Olanzapine Beats Risperidone, Risperidone Beats Quetiapine, and Quetiapine Beats Olanzapine: An Exploratory Analysis of Head-to-Head Comparison Studies of Second-Generation Antipsychotics. **The American journal of psychiatry**, v. 163, n. 2, p. 185–194, 2006.

HERNANDEZ, I.; ZHANG, Y. Comparing Adoption of Breakthrough and “Me-too” Drugs among Medicare Beneficiaries: A Case Study of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. **J Pharm Innov**, v. 12, n. 2, p. 105–109, 2017.

HIBBERD, T.; TRIMBOLI, F. Correlates of successful short-term psychiatric hospitalization. **Hosp Community Psychiatry**, v. 33, n. 10, p. 829–833, 1982.

HIRTH, R. A. et al. Willingness to Pay for a Quality-adjusted Life Year. **Medical Decision Making**, v. 20, n. 3, p. 332–342, 1 jul. 2000.

HJORTHJ, C. et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 4, n. 4, p. 295–301, 2017.

HOWARD, D. H. et al. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. **J Econ Perspect**, v. 29, n. 1, p. 139–162, 2015.

INSTITUTE FOR HEALTH METRICS AND EVALUATION. **Global Burden of Disease**.

Disponível em: <<https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>>.

INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE. **General Methods for the Assessment of the Relation of Benefits to Costs** Cologne Institute for Quality and Efficiency in Health Care, , 2009. Disponível em: <https://www.iqwig.de/download/General_Methods_for_the_Assessment_of_the_Relation_of_Benefits_to_Costs.pdf>

JAKUBIAK-LASOCKA, J.; JAKUBCZYK, M. Cost-effectiveness versus Cost-Utility Analyses: What Are the Motives Behind Using Each and How Do Their Results Differ?—A Polish Example. **Value in Health Regional Issues**, v. 4c, p. 66–74, 2014.

JIMÉNEZ, E.; TORKILSENG, E. B.; KLEMP, M. **Cost-effectiveness of HPV-vaccination of boys aged 12 in a Norwegian setting**. Oslo: Norwegian Knowledge Centre for the Health Service, 2015.

JIN, H.; MOSWEU, I. The Societal Cost of Schizophrenia: A Systematic Review. **Pharmacoeconomics**, 2016.

JONES, P. B. et al. Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). **Arch Gen Psychiatry**, v. 63, n. 10, p. 1079–1087, 2006.

KAHNEMAN, D.; KNETSCH, J. L.; THALER, R. H. Experimental Tests of the Endowment Effect and the Coase Theorem. **Journal of Political Economy**, v. 98, n. 6, 1990.

KAHNEMAN, D.; KNETSCH, J. L.; THALER, R. H. The Endowment Effect, Loss Aversion, and Status Quo Bias. **Journal of Economic Perspectives**, v. 5, n. 1, p. 193–206, 1991.

KALÓ, Z. et al. HTA Implementation Roadmap in Central and Eastern European Countries. **Health Econ**, v. 25, 2016.

KAMAE, I.; SUGIMOTO, T. PHP41 - Experience Seeking Appropriate Standards of Cost-Effectiveness Ratio: Updates and Challenges in Japanese Setting. **Value in Health**, v. 19, n. 7, p. A821, 2016.

KANE, J. M. et al. A 28-week, randomized, double-blind study of olanzapine versus aripiprazole in the treatment of schizophrenia. **J Clin Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 572–581, 2009.

KANTARJIAN, H. et al. High cancer drug prices in the United States: reasons and proposed solutions. **J Oncol Pract**, v. 10, n. 4, p. e208-11, 2014.

KELLY, R. J.; SMITH, T. J. Delivering maximum clinical benefit at an affordable price: engaging stakeholders in cancer care. **Lancet Oncol**, v. 15, n. 3, p. e112-8, 2014.

KENNEDY, J. L. et al. The social and economic burden of treatment-resistant schizophrenia: a systematic literature review. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 29, n. 2, p. 63–76, 2014.

KESSLER, D. A. et al. Therapeutic-class wars--drug promotion in a competitive marketplace. **N Engl J Med**, v. 331, n. 20, p. 1350–1353, 1994.

KHANNA, P. et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 2, n. 2, p. CD006569, 2013.

- KHANNA, P. et al. Aripiprazole versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 1, n. 1, p. CD006569, 2014.
- KIM, K.; AAS, E. Cost-effectiveness analysis of olanzapine and risperidone in Norway. **J Ment Health Policy Econ**, v. 14, n. 3, p. 125–135, 2011.
- KIRKDALE, R. et al. The cost of a QALY. **QJM**, v. 103, n. 9, p. 715–720, 2010.
- KLINGLER, C. et al. Regulatory space and the contextual mediation of common functional pressures: analyzing the factors that led to the German Efficiency Frontier approach. **Health Policy**, v. 109, n. 3, p. 270–280, 2013.
- KNAPP, M. et al. Cost-utility analysis of treatment with olanzapine compared with other antipsychotic treatments in patients with schizophrenia in the pan-European SOHO study. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 4, p. 341–358, 2008.
- KNAPP, M.; MANGALORE, R.; SIMON, J. The global costs of schizophrenia. **Schizophr Bull**, v. 30, n. 2, p. 279–293, 2004.
- KOMOSSA, K. et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 3, p. Cd006654, 2010a.
- KOMOSSA, K. et al. Olanzapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, p. CD006654, 17 mar. 2010b.
- KOMOSSA, K. et al. Risperidone versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, p. CD006626, 19 jan. 2011.
- LAING, C. M.; MOULES, N. J. Social Return on Investment: A New Approach to Understanding and Advocating for Value in Healthcare. **J Nurs Adm**, v. 47, n. 12, p. 623–628, 2017.
- LEE, J.-S. et al. A Multi-country Study of the Household Willingness-to-Pay for Dengue Vaccines: Household Surveys in Vietnam, Thailand, and Colombia. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 6, p. e0003810, 1 jun. 2015.
- LEE, T. H. “Me-Too” Products — Friend or Foe? **New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 3, p. 211–212, 15 jan. 2004.
- LEECH, A. A. et al. Use and Misuse of Cost-Effectiveness Analysis Thresholds in Low- and Middle-Income Countries: Trends in Cost-per-DALY Studies. **Value in Health**, v. In Press, 2018.
- LEITÃO, R. J. et al. Cost schizophrenia: direct costs and use of resources in the State of São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 2, p. 304–309, 2006.
- LEMMER, T. et al. **Conitec Reimbursement decisions: is there a cost-utility decision threshold? ISPOR 6th Latin America Conference** São Paulo ISPOR, , 2017. Disponível em: <https://www.ispor.org/conferences/2017SaoPaulo/Conference_Research_Abstracts.pdf>
- LENERT, L. A. et al. Public preferences for health states with schizophrenia and a mapping function to estimate utilities from positive and negative symptom scale scores. **Schizophr Res**, v. 71, n. 1, p. 155–165, 2004.
- LESSA, F.; FERRAZ, M. B. Health technology assessment: the process in Brazil. **Rev Panam**

Salud Publica, v. 41, 2017.

LEUCHT, S. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. **Lancet**, v. 382, n. 9896, p. 951–962, 2013.

LEUCHT, S. et al. Dose Equivalents for Second-Generation Antipsychotic Drugs: The Classical Mean Dose Method. **Schizophr Bull**, v. 41, n. 6, p. 1397–1402, nov. 2015.

LEVAGGI, R. Pricing schemes for new drugs: A welfare analysis. **Social Science & Medicine**, v. 102, p. 69–73, 2014.

LEXCHIN, J. et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. **BMJ**, v. 326, n. 7400, p. 1167–1170, 2003.

LI, Y. M. et al. Efficacy and tolerability of ziprasidone vs. olanzapine in naive first-episode schizophrenia: a 6-week, randomized, open-label, flexible-dose study. **Pharmacopsychiatry**, v. 45, n. 5, p. 177–181, 2012.

LIEBERMAN, J. A. et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. **N Engl J Med**, v. 353, n. 12, p. 1209–1223, 2005.

LINDNER, L. M. et al. Economic evaluation of antipsychotic drugs for schizophrenia treatment within the Brazilian Healthcare System. **Rev Saude Publica**, v. 43 Suppl 1, p. 62–69, 2009.

LINDSTROM, E. et al. A pharmaco-economic analysis of sertindole in the treatment of schizophrenia in Sweden. **Nord J Psychiatry**, v. 65, n. 6, p. 403–413, 2011.

LIU-SEIFERT, H. et al. Change in level of productivity in the treatment of schizophrenia with olanzapine or other antipsychotics. **BMC Psychiatry**, v. 11, p. 87, 2011.

LLANO-SEÑARÍS, J. E. DEL; CAMPILLO-ARTERO, C. **Health Technology Assessment and Health Policy Today: A Multifaceted View of their Unstable Crossroads**. Switzerland: Springer International Publishing, 2015.

LUIZA, V. L. et al. Pharmaceutical Policy in Brazil. In: BABAR, Z.-U.-D. (Ed.). **Pharmaceutical policy in countries with developing healthcare systems**. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg, 2017. p. 123–149.

MARI, J. J.; LEITÃO, R. J. A epidemiologia da esquizofrenia. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 22, n. supl. 1, p. 15–17, 2000.

MARSEILLE, E. et al. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. **Bull World Health Organ**, v. 93, n. 2, p. 118–124, 2015.

MARSH, K. et al. **Multi-criteria decision analysis to support healthcare decisions**. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg, 2017.

MARZORATI, C.; PRAVETTONI, G. Value as the key concept in the health care system: how it has influenced medical practice and clinical decision-making processes. **J Multidiscip Healthc**, v. 10, p. 101–106, 2017.

MATUSEWICZ, W. et al. Improving the managed introduction of new medicines: sharing experiences to aid authorities across Europe. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 15, n. 5, p. 755–758, 2015.

MAUSKOPF, J. A. et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. **Value Health**, v. 10, n. 5, p. 336–347, 2007.

MAUSKOPF, J.; RUTTEN, F.; SCHONFELD, W. Cost-effectiveness league tables: valuable guidance for decision makers? **Pharmacoeconomics**, v. 21, n. 14, p. 991–1000, 2003.

MCCABE, C.; CLAXTON, K.; CULYER, A. J. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. **Pharmacoeconomics**, v. 26, n. 9, p. 733–744, 2008.

MCEVOY, J. P. et al. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 4, p. 600–610, 2006.

MCGRATH, J. et al. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. **Epidemiol Rev**, v. 30, p. 67–76, 2008.

MCINTYRE, R. S. et al. Comparison of the metabolic and economic consequences of long-term treatment of schizophrenia using ziprasidone, olanzapine, quetiapine and risperidone in Canada: A cost-effectiveness analysis. **J Eval Clin Pract**, v. 16, n. 4, p. 744–755, 2010.

MCQUADE, R. D. et al. A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study. **J Clin Psychiatry**, v. 65 Suppl 1, p. 47–56, 2004.

MEDRADO, G. C. B. **Judicialização da Saúde: entendimento majoritário do TJMG referente à obrigação do estado para fornecimento de Fortéo® - medicamento para tratamento de osteoporose - em demandas judiciais**. [s.l.: s.n.]. Disponível em: <[https://aplicacao.mpmg.mp.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/1143/R DJ - Comentario Judicializacao da Saude - Georgia.pdf?sequence=1](https://aplicacao.mpmg.mp.br/xmlui/bitstream/handle/123456789/1143/R_DJ_-_Comentario_Judicializacao_da_Saude_-_Georgia.pdf?sequence=1)>. Acesso em: 16 set. 2018.

MENEZES, J. N. R. et al. A autopercepção de idosas sobre o processo de envelhecimento. **Estud. interdiscip. envelhec**, v. 21, n. 1, p. 135–148, 2016.

METCALFE, S. et al. PHARMAC has no cost-effectiveness threshold. **N Z Med J**, v. 125, n. 1350, p. 99–101, 2012.

MILLIER, A. et al. Utility decrements associated with side effects in schizophrenia. **J Med Econ**, v. 17, n. 12, p. 853–861, 2014.

MORRIS, S. E.; VAIDYANATHAN, U.; CUTHBERT, B. N. Changing the Diagnostic Concept of Schizophrenia: The NIMH Research Domain Criteria Initiative. **Nebr Symp Motiv**, v. 63, p. 225–252, 2016.

MOULD-QUEVEDO, J. et al. Cost-effectiveness simulation analysis of schizophrenia at the Instituto Mexicano del Seguro Social: Assessment of typical and atypical antipsychotics. **Rev Psiquiatr Salud Ment**, v. 2, n. 3, p. 108–118, 2009.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Aripiprazole for schizophrenia in people aged 15 to 17 years**. [s.l.] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2011. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta213>>.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Guide to the methods of technology appraisal** (N. I. for H. and C. Excellence, Ed.), 2013. Disponível em:

<<http://nice.org.uk/process/pmg9>>

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Psychosis and schizophrenia in adults: treatment and management**, 2014. Disponível em: <<http://guidance.nice.org.uk/cg178>>

NETO, A. G. D. A. A.; BRESSAN, R. A.; FILHO, G. B. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 34, n. supl. 2, p. 198–203, 2007.

NEUMANN, P. J.; COHEN, J. T. Measuring the Value of Prescription Drugs. **N Engl J Med**, v. 373, n. 27, p. 2595–2597, 2015.

NEUMANN, P. J.; COHEN, J. T. ICER's Revised Value Assessment Framework for 2017-2019: A Critique. **Pharmacoeconomics**, 2017.

NEUMANN, P. J.; COHEN, J. T.; WEINSTEIN, M. C. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. **N Engl J Med**, v. 371, n. 9, p. 796–797, 2014.

NEUMANN, P. J.; WILLKE, R. J.; GARRISON JR., L. P. A Health Economics Approach to US Value Assessment Frameworks-Introduction: An ISPOR Special Task Force Report [1]. **Value Health**, v. 21, n. 2, p. 119–123, 2018.

NEWALL, A. T.; JIT, M.; HUTUBESSY, R. Are current cost-effectiveness thresholds for low- and middle-income countries useful? Examples from the world of vaccines. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 6, p. 525–531, 2014.

NEWCOMER, J. W. et al. A 24-week, multicenter, open-label, randomized study to compare changes in glucose metabolism in patients with schizophrenia receiving treatment with olanzapine, quetiapine, or risperidone. **J Clin Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 487–499, 2009.

NEWHOUSE, J. P. Medical care costs: how much welfare loss? **J Econ Perspect.**, v. 6, n. 3, p. 3–21, 1992.

NIEWADA, M. et al. What Influences Recommendations Issued by the Agency for Health Technology Assessment in Poland? A Glimpse Into Decision Makers' Preferences. **Value in Health Regional Issues**, v. 2, n. 2, p. 267–272, 2013.

NIMDET, K.; NGORSURACHES, S. Willingness to pay per quality-adjusted life year for life-saving treatments in Thailand. **BMJ Open**, v. 5, n. 10, p. e008123, 2015.

NORD, E. The relevance of health state after treatment in prioritising between different patients. **J Med Ethics**, v. 19, n. 1, p. 37–42, 1993.

NORD, E. et al. Maximizing health benefits vs egalitarianism: an Australian survey of health issues. **Soc Sci Med**, v. 41, n. 10, p. 1429–1437, 1995a.

NORD, E. et al. Who cares about cost? Does economic analysis impose or reflect social values? **Health Policy**, v. 34, n. 2, p. 79–94, 1995b.

NOVAES, H. M. D.; SOÁREZ, P. C. DE. Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 32, 2016.

O'DAY, K. et al. Long-term cost-effectiveness of atypical antipsychotics in the treatment of

adults with schizophrenia in the US. **ClinicoEconomics and Outcomes Research**, v. 5, p. 459, set. 2013.

O'MAHONY, J.; COUGHLAN, D. PHP284 - The Irish Cost-Effectiveness Threshold: Does It Support Rational Rationing or Might It Lead To Systematic Damage Of Ireland's Health System? **Value in Health**, v. 17, n. 7, p. A451, 2014.

O'MAHONY, J. F.; COUGHLAN, D. The Irish Cost-Effectiveness Threshold: Does it Support Rational Rationing or Might it Lead to Unintended Harm to Ireland's Health System? **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 1, p. 5–11, 2016.

OBRADOVIC, M.; MRHAR, A.; KOS, M. Cost-effectiveness of antipsychotics for outpatients with chronic schizophrenia. **International Journal of Clinical Practice**, v. 61, n. 12, p. 1979–1988, 7 nov. 2007.

OTTERSEN, T. et al. A new proposal for priority setting in Norway: Open and fair. **Health Policy**, v. 120, n. 3, p. 246–251, 2016.

OU, J. J. et al. Comparison of metabolic effects of ziprasidone versus olanzapine treatment in patients with first-episode schizophrenia. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 225, n. 3, p. 627–635, 2013.

PANDEY, H.; PAULDEN, M.; MCCABE, C. **Theoretical models of the cost-effectiveness threshold, value assessment, and health care system sustainability**. Edmonton: Institute of Health Economics, 2018. Disponível em: <<https://www.ihe.ca/publications/theoretical-models-of-the-cost-effectiveness-threshold-value-assessment-and-health-care-system-sustainability>>.

PARIS, V.; BELLONI, A. **Value in Pharmaceutical Pricing**. France: OECD, 2013. Disponível em: <<http://www.oecd-ilibrary.org/docserver/download/5k43jc9v6knx-en.pdf?expires=1504962928&id=id&accname=guest&checksum=65EAA4C4847F1539809807D3BACC8B41>>.

PARIS, V.; BELLONI, A. **Value in pharmaceutical pricing: country profile - Australia**. [s.l.] OECD, 2014. Disponível em: <<https://www.oecd.org/health/Value-in-Pharmaceutical-Pricing-Australia.pdf>>.

PATEL, N. A. Fee-for-value in the pharmaceutical industry: a policy framework applying data science to negotiate drug prices. **Journal of law and the biosciences**, v. 4, n. 1, p. 205–215, abr. 2017.

PAULDEN, M. et al. Some inconsistencies in NICE's consideration of social values. **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 11, p. 1043–1053, 2014.

PAULDEN, M. **Strategic behavior and the cost-effectiveness threshold: a new conceptual model**. Edmonton: Institute of Health Economics, 2018. Disponível em: <<https://www.ihe.ca/publications/theoretical-models-of-the-cost-effectiveness-threshold-value-assessment-and-health-care-system-sustainability>>.

PAULDEN, M. D. **Opportunity cost and social values in health care resource allocation**. [s.l.] University of Alberta, 2016.

PAULDEN, M.; MCCABE, C.; KARNON, J. Achieving allocative efficiency in healthcare: nice in theory, not so NICE in Practice? **Pharmacoeconomics**, v. 32, n. 4, p. 315–318, 2014.

PAULDEN, M.; O'MAHONY, J.; MCCABE, C. Determinants of Change in the Cost-effectiveness Threshold. **Med Decis Making**, v. 37, n. 2, p. 264–276, 2017.

PEACOCK, S. J. et al. Priority setting in health care using multi-attribute utility theory and programme budgeting and marginal analysis (PBMA). **Soc Sci Med**, v. 64, n. 4, p. 897–910, 2007.

PEREIRA, V. C.; SALOMON, F. C. R.; SOUZA, A. B. DE. Critérios para decisões sobre incorporação de tecnologias em saúde no Brasil e no mundo. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 6, 2015.

PHARMACEUTICAL MANAGEMENT AGENCY. **Cost-Utility Analysis (CUA) Explained**New ZealandPharmaceutical Management Agency, , 2012. Disponível em: <<https://www.pharmac.govt.nz/assets/economic-assessment-guide.pdf>>

PHILLIPS, L. D.; COSTA, C. A. B. E. Transparent prioritisation, budgeting and resource allocation with multi-criteria decision analysis and decision conferencing. **Ann Oper Res**, v. 154, p. 51–68, 2007.

PICHON-RIVIERE, A.; AUGUSTOVSKI, F.; MARTI, S. G. **The efficiency path to universal health coverage: derivation of cost-effectiveness thresholds based on health expenditures and life expectancy. Updated country-level estimates for 194 countries**6th ISPOR Latin AmericaSao PauloISPOR, , 2017. Disponível em: <https://www.ispor.org/conferences/2017SaoPaulo/Conference_Research_Abstracts.pdf>

PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? **J. bras. econ. saúde (Impr.)**, v. 8, n. 1, 2016.

PONCE, M. F. **Medicine's Epistemology: How do doctors know what they know is true? The medical knowledge in the era of Big Pharma-induced knowledge: The Vioxx case**Social Science Research NetworkRochester, NYElsevier, , 2018.

PORTER, M. E. What is value in health care? **N Engl J Med**, v. 363, n. 26, p. 2477–2481, 2010.

PRESCRIRE. New drugs, new indications in 2015: little progress, and threats to access to quality healthcare for all. **Rev Prescrire**, v. 36, n. 388, p. 133–137, 2016.

PYNE, J. M. et al. Comparing the sensitivity of generic effectiveness measures with symptom improvement in persons with schizophrenia. **Med Care**, v. 41, n. 2, p. 208–217, 2003.

RASCATI, K. L. **Essentials of pharmacoeconomics**. Second edi ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

RAZZOUK, D. **Mental health economics : the costs and benefits of psychiatric care**. 1st editio ed. New York, NY: Springer Science+Business Media, 2017.

REGNIER, S. What is the value of “me-too” drugs? **Health Care Manag Sci**, v. 16, n. 4, p. 300–313, 2013.

REMME, M.; MARTINEZ-ALVAREZ, M.; VASSALL, A. Cost-Effectiveness Thresholds in Global Health: Taking a Multisectoral Perspective. **Value Health**, v. 20, n. 4, p. 699–704, 2017.

REVICKI, D. A. Methods of pharmacoeconomic evaluation of psychopharmacologic therapies

for patients with schizophrenia. **J Psychiatry Neurosci**, v. 22, n. 4, p. 256–266, 1997.

REVIL, P. et al. **Using cost-effectiveness thresholds to determine value for money in low- and middle-income country healthcare systems : are current international norms fit for purpose?** York Centre for Health Economics, , 2014.

RIBEIRO, A. A. R. **Perfil de recomendações da Conitec quanto à incorporação de novas tecnologias no SUS** Departamento de Farmácia Social Belo Horizonte Universidade Federal de Minas Gerais, , 2017.

RIBEIRO, R. A. et al. **Cost-effectiveness threshold in brazil through a league-table approach: systematic review** 6th ISPOR Latin America Sao Paulo, 2017. Disponível em: <https://www.ispor.org/conferences/2017SaoPaulo/Conference_Research_Abstracts.pdf>

RIEDEL, M. et al. Efficacy of olanzapine versus quetiapine on cognitive dysfunctions in patients with an acute episode of schizophrenia. **Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci**, v. 257, n. 7, p. 402–412, 2007.

RODRIGUES, L. S. DE M. et al. Hospitalization of schizophrenic patients in the public health system of Minas Gerais, Brazil Hospitalização de pacientes esquizofrênicos no Sistema Único de Saúde em Minas Gerais, Brasil. **Brandão CMR J Bras Econ Saúde**, v. 8, n. 3, p. 197–203, 2016.

ROSENHECK, R. A. et al. Cost-effectiveness of second-generation antipsychotics and perphenazine in a randomized trial of treatment for chronic schizophrenia. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 12, p. 2080–2089, 2006.

RUMBOLD, B. et al. Public Reasoning and Health-Care Priority Setting: The Case of NICE. **Kennedy Inst Ethics J**, v. 27, n. 1, p. 107–134, 2017.

RYEN, L.; SVENSSON, M. The Willingness to Pay for a Quality Adjusted Life Year: A Review of the Empirical Literature. **Health Economics**, v. 24, n. 10, p. 1289–1301, 1 out. 2015.

SACCHETTI, E.; VALSECCHI, P.; PARRINELLO, G. A randomized, flexible-dose, quasi-naturalistic comparison of quetiapine, risperidone, and olanzapine in the short-term treatment of schizophrenia: the QUERISOLA trial. **Schizophr Res**, v. 98, n. 1–3, p. 55–65, 2008.

SAHA, K. et al. Chlorpromazine versus atypical antipsychotic drugs for schizophrenia. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 4, n. 4, p. CD010631, 2016.

SAHA, S. et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. **PLoS Med**, v. 2, n. 5, p. e141, 2005.

SAMARA, M. T. et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 3, p. 199, 1 mar. 2016.

SAMDAL, K. et al. **Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet**. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

SANTOS, A. S. **Custo-efetividade dos medicamentos antipsicóticos utilizados para o tratamento de esquizofrenia**. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais, 2016.

SANTOS, A. S. et al. Economic evaluation of antipsychotics for the treatment of schizophrenia:

- a systematic review. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. 2, p. 207–228, 2017.
- SANTOS, A. S. et al. Cost-Effectiveness Thresholds: methods for setting and examples from around the world. **Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res**, v. 18, n. 9, p. 277–288, 2018.
- SANTOS, A. S.; VIDAL, C. E. L.; BRANDÃO, C. M. R. Cost-effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of schizophrenia. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 3, p. 204–215, 2016.
- SCHWARTZ, B. **The paradox of choice : why more is less**. 1st. ed. New York: Ecco, 2004.
- SCHWARZER, R. et al. Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents. **J Comp Eff Res**, v. 4, n. 5, p. 485–504, 2015.
- SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. **Aripiprazole (Abilify): summary of recommendation**. [s.l: s.n.].
- SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. **Aripiprazol (Abilify): Product Update**. [s.l: s.n.].
- SCULPHER, M.; CLAXTON, K. Sins of omission and obfuscation: IQWiG's guidelines on economic evaluation methods. **Health Econ**, v. 19, n. 10, p. 1132–1136, 2010.
- SEIXAS, B. V. Welfarism and extra-welfarism: a critical overview. **Cad Saude Publica**, v. 33, n. 8, p. e00014317, 2017.
- SERRETTI, A.; CHIESA, A. A meta-analysis of sexual dysfunction in psychiatric patients taking antipsychotics. **Int Clin Psychopharmacol**, v. 26, n. 3, p. 130–140, 2011.
- SHAFTI, S. S.; GILANIPOOR, M. A Comparative Study between Olanzapine and Risperidone in the Management of Schizophrenia. **Schizophr Res Treatment**, 2004.
- SHIROIWA, T. et al. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? **Health Econ**, v. 19, n. 4, p. 422–437, 2010.
- SHIROIWA, T. et al. WTP for a QALY and health states: More money for severer health states? **Cost effectiveness and resource allocation : C/E**, v. 11, p. 22, 2013.
- SIMEONE, J. C. et al. An evaluation of variation in published estimates of schizophrenia prevalence from 1990 horizontal line 2013: a systematic literature review. **BMC Psychiatry**, v. 15, p. 193, 2015.
- SIMOENS, S. Pricing and reimbursement of orphan drugs: the need for more transparency. **Orphanet J Rare Dis**, v. 6, p. 42, 2011.
- SIMOENS, S. et al. Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. **Appl Health Econ Health Policy**, v. 11, n. 1, p. 1–3, 2013.
- SIROTA, P. et al. Quetiapine versus olanzapine for the treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia. **Hum Psychopharmacol**, v. 21, n. 4, p. 227–234, 2006.
- SISMONDO, S. Pharmaceutical company funding and its consequences: a qualitative systematic review. **Contemp Clin Trials**, v. 29, n. 2, p. 109–113, 2008.

SMITH, P. **Measuring value for money in healthcare: concepts and tools**. London: University of York, 2009.

SOAREZ, P. C. DE; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 33, n. 4, 2017.

SONG, H. J.; LEE, E.-K. Evaluation of willingness to pay per quality-adjusted life year for a cure. **Medicine**, v. 97, n. 38, p. e12453, set. 2018.

SOUZA, J. C.; SOUZA, N.; MAGNA, L. A. Tempo médio de hospitalização e categorias diagnósticas em hospital psiquiátrico. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 57, n. 2, p. 112–116, 2008.

STEVENS, A.; MILNE, R.; BURLS, A. Health technology assessment: history and demand. **Journal of public health medicine**, v. 25, n. 2, p. 98–101, jun. 2003.

STOLLENWERK, B. et al. Communicating the parameter uncertainty in the IQWiG efficiency frontier to decision-makers. **Health Econ**, v. 24, n. 4, p. 481–490, 2014.

STROUP, T. S. et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, risperidone, and ziprasidone in patients with chronic schizophrenia following discontinuation of a previous atypical antipsychotic. **Am J Psychiatry**, v. 163, n. 4, p. 611–622, 2006.

STROUP, T. S. et al. Effectiveness of olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia after discontinuing perphenazine: a CATIE study. **Am J Psychiatry**, v. 164, n. 3, p. 415–427, 2007.

SULLIVAN, G. et al. Practical prescribing with aripiprazole in schizophrenia: consensus recommendations of a UK multidisciplinary panel. **Curr Med Res Opin**, v. 23, n. 7, p. 1733–1744, 2007.

SVENSSON, M.; NILSSON, F. O.; ARNBERG, K. Reimbursement Decisions for Pharmaceuticals in Sweden: The Impact of Disease Severity and Cost Effectiveness. **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 11, p. 1229–1236, 2015.

TARDY, M. et al. Perphenazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 10, p. CD009369, 2014.

TAY-TEO, K. et al. O custo da recaída no tratamento da esquizofrenia no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 6, n. 2, p. 102–105, 2014.

TEERAWATTANANON, Y. et al. The use of economic evaluation for guiding the pharmaceutical reimbursement list in Thailand. **Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen**, v. 108, p. 397–404, 2014.

TEERAWATTANANON, Y.; LUZ, A. Health Technology Assessment as a Priority-Setting Tool for Universal Health Coverage: The Call for Global Action at the Prince Mahidol Award Conference 2016. **Pharmacoeconomics**, v. 34, n. 1, p. 1–3, 2016.

THAVORNCHAROENSAP, M. et al. Estimating the willingness to pay for a quality-adjusted life year in Thailand: does the context of health gain matter? **Clinicoecon Outcomes Res**, v. 5, p. 29–36, 2013.

THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE. **CEDAC FINAL**

RECOMMENDATION ARIPIPIRAZOLE (Abilify-Bristol-Myers Squibb Canada)

Indication: Schizophrenia and Related Psychotic Disorders. [s.l: s.n.]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Abilify_April-30-2010_e.pdf>. Acesso em: 20 set. 2018.

THE CANADIAN EXPERT DRUG ADVISORY COMMITTEE. **Common Drug Review CEDAC FINAL RECOMMENDATION ARIPIPIRAZOLE-REQUEST FOR ADVICE (Abilify-Bristol-Myers Squibb Canada) Indication: Schizophrenia and Related Psychotic Disorders.** [s.l: s.n.]. Disponível em:

<https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Abilify_July-20-2011_e.pdf>. Acesso em: 20 set. 2018.

THE ECONOMIST INTELLIGENCE UNIT HEALTHCARE. Value-based healthcare: the implications for pharma strategy. **The Economist**, 2014.

THOKALA, P. et al. Cost-Effectiveness Thresholds: the Past, the Present and the Future. **PharmacoEconomics**, v. 36, n. 5, p. 509–522, 9 maio 2018.

TINLAND, A. et al. Evaluation of the Housing First program in patients with severe mental disorders in France: study protocol for a randomized controlled trial. **Trials**, v. 14, p. 309, 2013.

TOLLEFSON, G. D. et al. Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. **Biol Psychiatry**, v. 49, n. 1, p. 52–63, 2001.

TOMA, T. S. et al. **Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências**. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017.

TREUR, M. et al. The cost-effectiveness of paliperidone extended release in Spain. **J Med Econ**, v. 15 Suppl 1, p. 26–34, 2012.

TSOI, D.; HUNTER, M.; WOODRUFF, P. History, aetiology, and symptomatology of schizophrenia. **Psychiatry**, v. 7, n. 10, 2008.

TUNIS, S. L. et al. Cost-effectiveness of olanzapine as first-line treatment for schizophrenia: results from a randomized, open-label, 1-year trial. **Value Health**, v. 9, n. 2, p. 77–89, 2006.

UBEL, P. A. et al. Cost-effectiveness analysis in a setting of budget constraints--is it equitable? **N Engl J Med**, v. 334, n. 18, p. 1174–1177, 1996.

UBEL, P. A. et al. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? **Arch Intern Med**, v. 163, n. 14, p. 1637–1641, 2003.

VALLEJO-TORRES, L. et al. On the Estimation of the Cost-Effectiveness Threshold: Why, What, How? **Value Health**, v. 19, n. 5, p. 558–566, 2016.

VALLEJO-TORRES, L.; GARCÍA-LORENZO, B.; SERRANO-AGUILAR, P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. **Health Econ**, 2017.

VAN DER POL, S. et al. An Economic Evaluation of Sacubitril/Valsartan for Heart Failure Patients in the Netherlands. **Value Health**, v. 20, n. 3, p. 388–396, 2017.

VAN KAMPEN, R. J. W. et al. Real-world and trial-based cost-effectiveness analysis of bevacizumab in HER2-negative metastatic breast cancer patients: a study of the Southeast

Netherlands Breast Cancer Consortium. **Eur J Cancer**, v. 79, p. 238–246, 2017.

VIEIRA, M. C. F. **Proteção patentária para produtos e processos farmacêuticos: a questão da constitucionalidade das patentes pipeline**. [s.l.] Fundação Armando Álvares Penteado - FAAP, 2010.

WEINBERGER, D. R.; HARRISON, P. J. **Schizophrenia**. 3. ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2011.

WEINSTEIN, M. C.; STASON, W. B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. **N Engl J Med**, v. 296, n. 13, p. 716–721, 1977.

WEINSTEIN, M.; ZECKHAUSER, R. Critical Ratios and Efficient Allocation. **Journal of Public Economics**, v. 2, p. 147–157, 1973.

WEITTOFT, G. R. et al. Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden—a register-based study. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 23, n. 3, p. 290–298, 2014.

WHITTY, J. A.; LITTLEJOHNS, P. Social values and health priority setting in Australia: An analysis applied to the context of health technology assessment. **Health Policy**, v. 119, n. 2, p. 127–136, 2015.

WOLF, J. et al. A prospective, multicentre, open-label study of aripiprazole in the management of patients with schizophrenia in psychiatric practice in Europe: Broad Effectiveness Trial with Aripiprazole in Europe (EU-BETA). **Current Medical Research and Opinion**, v. 23, n. 10, p. 2313–2323, 2007.

WOODS, B. et al. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. **Value in Health**, v. 19, n. 8, p. 929–935, 2016.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Macroeconomics and health: investing in health for economic development** Geneva World Health Organization, , 2001. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42435/1/924154550X.pdf>>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Using health technology assessment for universal health coverage and reimbursement systems**. Geneva: World Health Organization, 2016. Disponível em: <http://www.who.int/health-technology-assessment/HTA_November_meeting_report_Final.pdf?ua=1>.

YANG, L. et al. Cost-Effectiveness of Long-Acting Risperidone Injection versus Alternative Atypical Antipsychotic Agents in Patients with Schizophrenia in China. **Value in Health**, v. 12, p. S66–S69, nov. 2009.

YANG, S. et al. Cost of treating medical conditions in psychiatric inpatients in Zhejiang, China. **Shanghai Arch Psychiatry**, v. 23, n. 6, p. 329–337, 2011.

YUBA, T. Y.; NOVAES, H. M.; DE SOÁREZ, P. C. PHP50 - Use of Incremental Cost-Effectiveness Ratio (Icer) in Recommending Technologies Incorporation in the Brazilian Public Health System (Sus), 2012-2015. **Value in Health**, v. 18, n. 7, p. A523, 2015.

ZEIDLER, J. et al. Cost Effectiveness of Paliperidone Palmitate for the Treatment of Schizophrenia in Germany. **Applied Health Economics and Health Policy**, v. 11, n. 5, p. 509–521, 22 out. 2013.

ZELLE, S. G. et al. Cost-effectiveness analysis of breast cancer control interventions in Peru. **PLoS One**, v. 8, n. 12, p. e82575, 2013.

ZHANG, S.; LAN, G. Prospective 8-week trial on the effect of olanzapine, quetiapine, and aripiprazole on blood glucose and lipids among individuals with first-onset schizophrenia. **Shanghai Arch Psychiatry**, v. 26, n. 6, p. 339–346, 2014.

ZIMMERMANN, I. R. et al. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no sistema único de saúde: uma análise retrospectiva. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**, v. 6, 2015.

APÊNDICES

Apêndice A – Tabela comparativa dos limiares definidos implícita ou explicitamente nos países avaliados

País	Limiar (moeda local)	Limiar (USD)	1 PIB <i>per capita</i> (USD) ^b	3 PIB <i>per capita</i> (USD) ^b	Referências
Austrália	Não definido.	Não definido.	49.927,8	149.783,4	Whitty e Littlejohns, 2015
Brasil	Não definido.	Não definido.	8.649,9	25.949,7	Brasil, 2014b
Canadá	50.000 CAD/AVAQ	37.593,98 USD/AVAQ ^a	42.157,9	126.473,7	Griffiths e Vadlamudi, 2016
Inglaterra	20.000 a 30.000 GBP/AVAQ para a maioria das condições; 50.000 GBP/AVAQ para intervenções que estendem o fim da vida.	27.027,03 a 40.540,54 USD/AVAQ para a maioria das condições ^{a,e} ; 67.567,57 USD/AVAQ para intervenções que estendem o fim da vida ^{a,e} .	39.899,4 ^e	119.698,2 ^e	Paulden <i>et al.</i> , 2014; Claxton <i>et al.</i> , 2015; Bertram <i>et al.</i> , 2016; Pinto <i>et al.</i> , 2016
Alemanha	Variável	Variável	41.936,1	125.808,3	Institute for Quality and Efficiency in Health Care, 2009; Klingler <i>et al.</i> , 2013; Sandmann <i>et al.</i> , 2013
Irlanda	45.000 EUR/AVAQ	50.000 USD/AVAQ ^d	61.606,5	184.819,5	O'mahony e Coughlan, 2014; O'mahony e Coughlan, 2016
Japão	2.000.000 a 8.000.000 JPY/AVAQ	18.384,04 a 73.536,17 USD/AVAQ	38.894,5	116.683,5	Kamae e Sugimoto, 2016
Nova Zelândia	Variável	Variável	39.426,6	118.279,8	Metcalfe <i>et al.</i> , 2012; Pharmaceutical Management Agency, 2012
Polônia	146.241,8 PLN/AVAQ ^a	37.117,2 USD/AVAQ ^b	12.372,4	37.117,2	Grzywacz <i>et al.</i> , 2014; Jakubiak-Lasocka e Jakubczyk, 2014; Matuszewicz <i>et al.</i> , 2015; Bertram <i>et al.</i> , 2016
Suécia	Entre 700.000 e 1.220.000 SEK/AVAQ	Entre 8.775,7 e 142.523,4 USD/AVAQ ^a	51.599,9	154.799,7	Svensson <i>et al.</i> , 2015
Tailândia	160.000 THB/AVAQ (1,2 RNB em 2013)	6.768 USD/AVAQ (1,2 RNB em 2016) ^c	5.907,9	17.723,7	Nimdet e Ngorsuraches, 2015

EUA	Não definido, mas existe uma resiliência de valores entre 50.000 e 150.000 USD/AVAQ na literatura.	Não definido, mas existe uma resiliência de valores entre 50.000 e 150.000 USD/AVAQ na literatura.	57.466,8	172.400,4	Neumann <i>et al.</i> , 2014; Marseille <i>et al.</i> , 2015; Neumann e Cohen, 2017
------------	--	--	----------	-----------	---

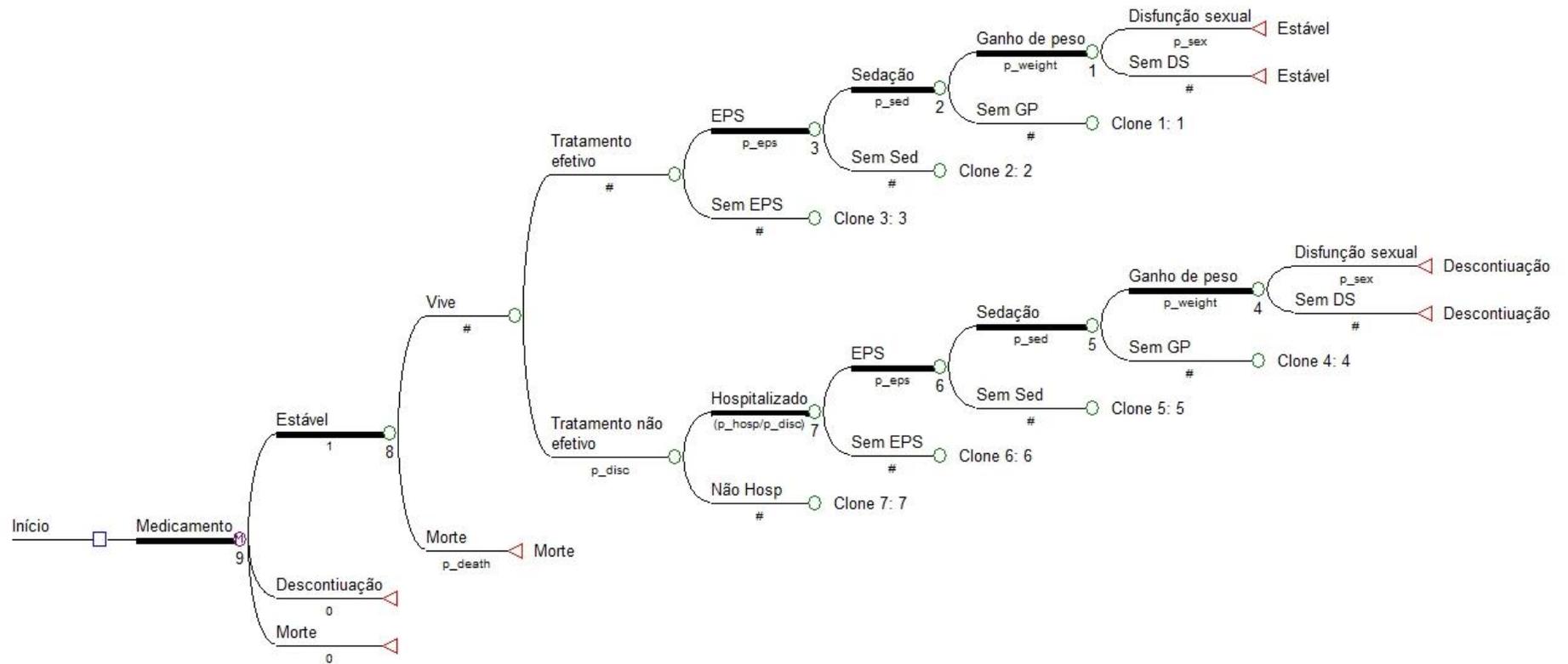
^aTodas as moedas foram convertidas para valores de USD 2016 com a taxa de câmbio oficial do Banco Mundial. Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicador/PA.NUS.FCRF>; ^bDados coletados do Banco Mundial para 2016. Disponíveis em: <http://data.worldbank.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>; ^cDados coletados diretamente do Banco Mundial. Disponível em: <http://data.worldbank.org/country/thailand>. ^dDados não disponíveis para 2016. Estimados a partir de USD 2015 com a taxa de câmbio oficial do Banco Mundial. Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicador/PA.NUS.FCRF>. ^eEstimados de valores do Reino Unido.

Apêndice B – Utilidades e desutilidades utilizadas para cálculo dos Anos de Vida Ajustados pela Qualidade

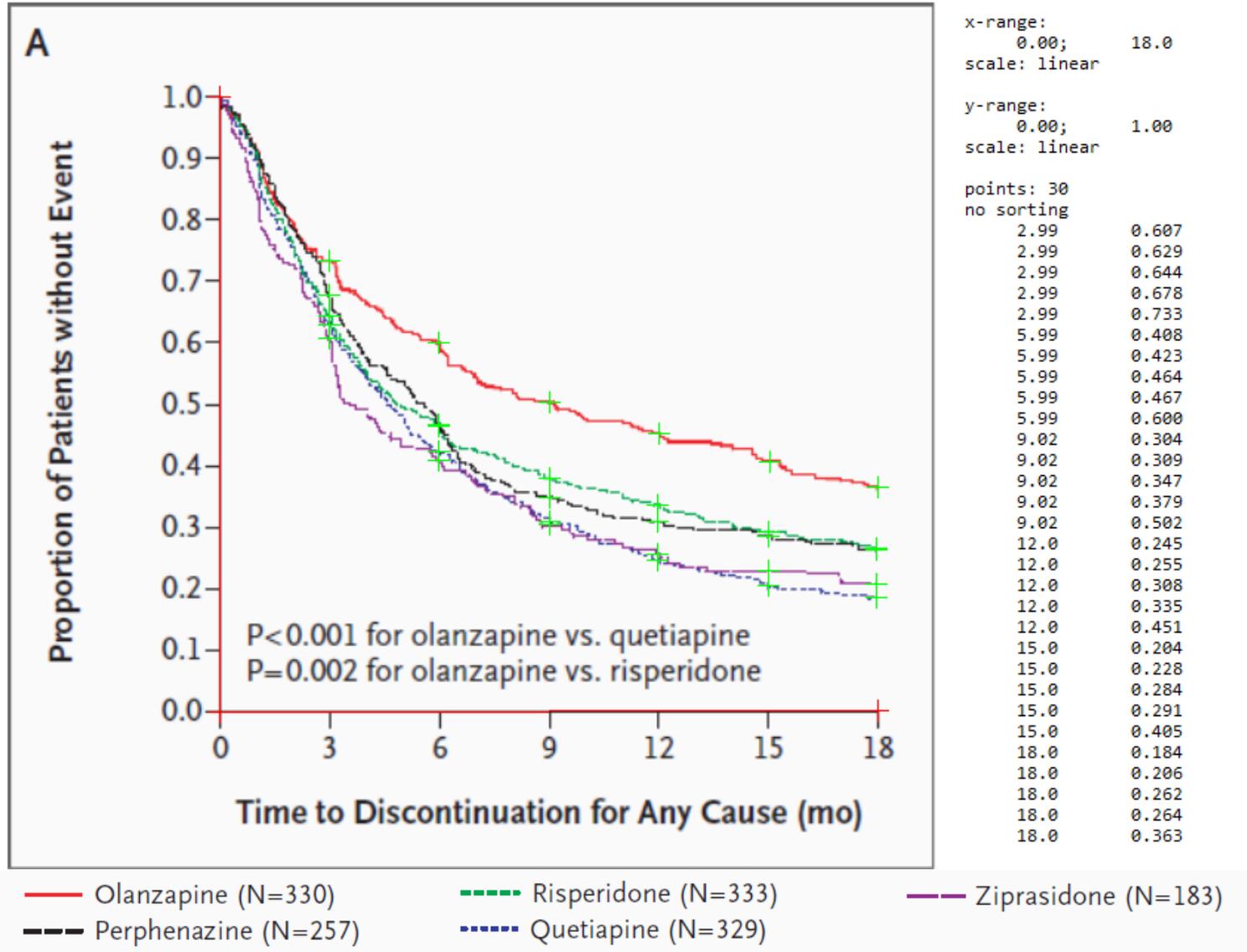
Variável	Descrição	Distribuição	Média	Erro-padrão	Referências
u_esq	Utilidade média dos pacientes com esquizofrenia.	Normal	0,881	0,034	Millier <i>et al.</i> 2014
Variável	Descrição	Distribuição ¹	Valor inferior	Valor superior	Referências
u_est_desc	Desutilidade dos pacientes que descontinuam o tratamento por qualquer motivo.	Linear	0,12	0,45	Lenert <i>et al.</i> 2004
u_hosp	Desutilidade dos pacientes que foram hospitalizados.	Linear	0,23	0,35	Ascher-Svanun <i>et al.</i> 2012
Variável	Descrição	Distribuição	α	$\lambda = 1/\beta$	Referências
u_eps	Desutilidade dos pacientes que apresentam síndrome extrapiramidal.	Gama	27,562	656,25	Millier <i>et al.</i> 2014
u_sex	Desutilidade dos pacientes que apresentam efeitos adversos sexuais.	Gama	5,29	230	Millier <i>et al.</i> 2014
u_weight	Desutilidade dos pacientes que apresentam ganho de peso.	Gama	6,891	328,125	Millier <i>et al.</i> 2014
u_sed	Desutilidade dos pacientes que apresentam sedação.	Gama	5,062	281,25	Millier <i>et al.</i> 2014

¹A distribuição linear foi utilizada aqui somente para representar que os pacientes podem apresentar a descontinuação com a mesma chance nos valores contidos no intervalo.

Apêndice C – Modelo esquemático



Apêndice D – Probabilidade de descontinuação dos medicamentos avaliados pelo CATIE (LIEBERMAN et al., 2005).



Fonte: Lieberman et al., 2005 (modificado)

Apêndice E – Probabilidades de transição utilizadas no modelo final.

Variável	Descrição	Distribuição	r	n	Referências
p_death_hal	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de haloperidol.	Beta	5.260904475	1181	Weitof et al. 2014
p_death_chl	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de clorpromazina.	Beta	5.926448227	1511	Weitof et al. 2014
p_death_ris	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de risperidona.	Beta	10.10746607	3212	Weitof et al. 2014
p_death_que	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de quetiapina.	Beta	3.427433714	736	Weitof et al. 2014
p_death_zip	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de ziprasidona.	Beta	0.723286832	397	Weitof et al. 2014
p_death_ola	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de olanzapina.	Beta	11.83688846	3747	Weitof et al. 2014
p_death_clo	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de clozapina.	Beta	6.113551163	2138	Weitof et al. 2014
p_death_ari	Probabilidade de morte dos pacientes em uso de aripiprazol.	Beta	0.887466701	720	Weitof et al. 2014
p_disc_ola	Probabilidade de descontinuação dos pacientes em uso de olanzapina.	Beta	51.20060677	330	Lieberman et al. 2005
p_eps_ola	Probabilidade de síndrome extrapiramidal em pacientes em uso de olanzapina.	Beta	23	296	Lieberman et al. 2005
p_hosp_hal	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de haloperidol.	Beta	78.64491072	1169.230769	Weitof et al. 2014
p_hosp_chl	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de clorpromazina.	Beta	97.16366489	1492.063492	Weitof et al. 2014
p_hosp_ris	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de risperidona.	Beta	208.8562613	3181.102362	Weitof et al. 2014
p_hosp_que	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de quetiapina.	Beta	77.06815057	730	Weitof et al. 2014
p_hosp_zip	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de ziprasidona.	Beta	26.91230431	396.9465649	Weitof et al. 2014
p_hosp_ola	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de olanzapina.	Beta	225.8723293	3711.864407	Weitof et al. 2014
p_hosp_clo	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de clozapina	Beta	116.196163	2112.149533	Weitof et al. 2014
p_hosp_ari	Probabilidade de hospitalização dos pacientes em uso de aripiprazol.	Beta	56.74514567	717.1052632	Weitof et al. 2014
p_sed_ola	Probabilidade de sedação em pacientes em uso de olanzapina	Beta	104	336	Lieberman et al. 2005
p_sed_chl	Probabilidade de sedação em pacientes em uso de clorpromazina.	Beta	25	73	Leucht et al. 2008
p_sed_clo	Probabilidade de sedação em pacientes em uso de clozapina.	Beta	297	718	Komossa et al. 2010
p_sex_hal	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de haloperidol.	Beta	167.076	364	Serreti et al. 2011
p_sex_chl	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de clorpromazina.	Beta	65.25	261	Serreti et al. 2011
p_sex_ris	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de risperidona.	Beta	831.174	1902	Serreti et al. 2011
p_sex_que	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de quetiapina.	Beta	231.36	1446	Serreti et al. 2011

p_sex_zip	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de ziprasidona.	Beta	46.8	260	Serreti et al. 2011
p_sex_ola	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de olanzapina.	Beta	1426.005	3521	Serreti et al. 2011
p_sex_clo	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de clozapina.	Beta	58.003	110	Serreti et al. 2011
p_sex_ari	Probabilidade de pacientes efeitos adversos sexuais em pacientes em uso de aripiprazol.	Beta	17.05	62	Serreti et al. 2011
p_weight_ola	Probabilidade de ganho de peso > 7% em pacientes em uso de olanzapina.	Beta	92	307	Lieberman et al. 2005
p_weight_chl	Probabilidade de ganho de peso > 7% em pacientes em uso de clorpromazina.	Beta	23	265	Saha et al. 2016

Apêndice F – Riscos relativos e razões de chance utilizadas no modelo final.

Variável	Descrição	Distribuição	LN(RR)	SE(LN(RR))	Referências
or_disc_hal	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e haloperidol.	Lognormal	0.542324291	0.070009399	Leucht et al. 2013
or_disc_chl	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e clorpromazina.	Lognormal	0.329303747	0.142070595	Leucht et al. 2013
or_disc_ris	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e risperidona.	Lognormal	0.139761942	0.073388284	Leucht et al. 2013
or_disc_que	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e quetiapina.	Lognormal	0.542324291	0.093985673	Leucht et al. 2013
or_disc_zip	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e ziprasidona.	Lognormal	0.425267735	0.101418349	Leucht et al. 2013
or_disc_clo	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e clozapina.	Lognormal	0	0.189269731	Leucht et al. 2013
or_disc_ari	Razão de chances de descontinuação por qualquer causa entre pacientes em uso de olanzapina e aripiprazol.	Lognormal	0.277631737	0.086817808	Leucht et al. 2013
or_eps_hal	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e haloperidol.	Lognormal	1.560647748	0.14275913	Leucht et al. 2013
or_eps_chl	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e clorpromazina.	Lognormal	0.867500568	0.343896211	Leucht et al. 2013
or_eps_ris	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e	Lognormal	0.733969175	0.169207709	Leucht et al. 2013

	risperidona.				
or_eps_que	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e quetiapina.	Lognormal	-0.019802627	0.222335418	Leucht et al. 2013
or_eps_zip	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e ziprasidona.	Lognormal	0.446287103	0.217034726	Leucht et al. 2013
or_eps_clo	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e clozapina.	Lognormal	-1.371180723	0.437840742	Leucht et al. 2013
or_eps_ari	Razão de chances para desenvolvimento de síndrome extrapiramidal entre olanzapina e aripiprazol.	Lognormal	0.127833372	0.266276544	Leucht et al. 2013
rr_weight_hal	Risco relativo para desenvolvimento de ganho de peso maior que 7% entre olanzapina e haloperidol.	Lognormal	-1.196948189	0.3020675	Zhang et al. 2013
rr_weight_ris	Risco relativo para desenvolvimento de ganho de peso maior que 7% entre olanzapina e risperidona.	Lognormal	-0.593326845	0.133957036	Komossa 2010
rr_weight_que	Risco relativo para desenvolvimento de ganho de peso maior que 7% entre olanzapina e quetiapina.	Lognormal	-0.385262401	0.152275293	Komossa 2010
rr_weight_zip	Risco relativo para desenvolvimento de ganho de peso maior que 7% entre olanzapina e ziprasidona.	Lognormal	-1.589235205	0.190059188	Komossa 2010
rr_weight_clo	Risco relativo para desenvolvimento de ganho de peso maior que 7% entre olanzapina e clozapina.	Lognormal	-0.122217633	0.242347395	Komossa 2010
rr_weight_ari	Risco relativo para desenvolvimento de ganho de peso maior que 7% entre olanzapina e aripiprazol.	Lognormal	-0.985816795	-0.536493371	Komossa 2010
or_sed_hal	Razão de chances para desenvolvimento de sedação entre pacientes em uso de olanzapina e haloperidol.	Lognormal	-0.198850859	0.160550368	Leucht et al. 2013
rr_sed_ris	Risco relativo para desenvolvimento de sedação entre pacientes em uso de olanzapina e risperidona.	Lognormal	-0.067658648	0.054789618	Komossa et al. 2010
rr_sed_que	Risco relativo para desenvolvimento de sedação entre pacientes em uso de olanzapina e quetiapina.	Lognormal	-0.009950331	0.068264111	Komossa et al. 2010
rr_sed_zip	Risco relativo para desenvolvimento de sedação entre pacientes em uso de olanzapina e ziprasidona.	Lognormal	-0.444685821	0.2492131	Komossa et al. 2010

rr_sed_clo	Risco relativo para desenvolvimento de sedação entre pacientes em uso de olanzapina e clozapina.	Lognormal	0.616186139	0.227121236	Komossa et al. 2010
rr_sed_ari	Risco relativo para desenvolvimento de sedação entre pacientes em uso de olanzapina e aripiprazol.	Lognormal	-1.095273387	0.312280223	Komossa et al. 2010

Apêndice G – Doses diárias estimadas dos medicamentos.

Variável	Descrição	Distribuição ¹	Moda	Mínimo	Máximo	Referências
d_hal	Dose estimada do haloperidol.	Triangular	10	4	15	Leucht et al. 2014; Brasil 2013; Rosenheck et al. 2003.
d_chl	Dose estimada da clorpromazina.	Triangular	450	400	800	Brasil 2013; Saha 2016.
d_ris	Dose estimada da risperidona.	Triangular	4	3	6	Leucht et al. 2014; Lieberman et al. 2005; Stroup et al., 2006; Stroup et al. 2007; McEvoy et al. 2006.
d_que	Dose estimada da quetiapina.	Triangular	550	150	800	Lieberman et al. 2005; Jones et al. 2006; Kahn et al. 2008; Leucht et al. 2014, Brasil 2013.
d_zip	Dose estimada da ziprasidona.	Triangular	120	80	160	Leucht et al. 2014; Brasil 2013; Lieberman et al. 2005; Stroup et al. 2006; Stroup et al. 2007; McEvoy et al. 2006; Newcomer et al. 2009; Sirota et al. 2006; Sacchetti et al. 2008; Riedel et al. 2007.
d_ola	Dose estimada da olanzapina.	Triangular	20	5	30	Leucht et al. 2014; Brasil 2014; Lieberman et al. 2005.
d_clo	Dose estimada da clozapina.	Triangular	330	300	800	Leucht et al. 2014; Brasil 2015; McEvoy 2006.
d_ari	Dose estimada do aripiprazol.	Triangular	20	10	30	Leucht et al. 2014; Wolf et al. 2007.

¹Não foi encontrada nenhuma referência que reportasse adequadamente a dose média dos medicamentos antipsicóticos na população brasileira. Os dados acima foram estimados a partir de vários estudos da literatura. Muitos desses estudos apresentam resultados e doses utilizadas muito diferentes (HERES et al., 2006). A distribuição triangular foi utilizada apenas com o intuito de selecionar valores entre o máximo e o mínimo, sendo que valores mais próximos da moda são mais comuns do que valores extremos.

Apêndice H – Preço pago pelo governo por miligrama dos medicamentos (BRL 2018).

Variável	Descrição	Distribuição ¹	Moda	Valor inferior	Valor superior	Referências
c_med_hal	Preço por miligrama do haloperidol.	Triangular	0.06	0.01272	0.1072	BPS ²
c_med_chl	Preço por miligrama da clorpromazina.	Triangular	0.004	0.001658	0.00646	BPS
c_med_ris	Preço por miligrama da risperidona.	Triangular	0.069	0.04705	0.0938	BPS

c_med_que	Preço por miligrama da quetiapina.	Triangular	0.0116	0.003388	0.029391333	BPS
c_med_zip	Preço por miligrama da ziprasidona.	Triangular	0.197	0.172	0.221445	BPS
c_med_ola	Preço por miligrama da olanzapina.	Triangular	0.097	0.05276	0.14122	BPS
c_med_clo	Preço por miligrama da clozapina	Triangular	0.024	0.022332	0.026364	BPS
c_med_ari	Preço por miligrama do aripiprazol.	Triangular	0.101	0.07193	0.12941	BPS

¹Dado o número de observações, a incerteza em relação aos valores de custo no banco de preços é pouco representativa. No entanto, a dose do paciente pode ser composta por diferentes doses unitárias dos medicamentos. A distribuição triangular foi utilizada apenas com o intuito de selecionar valores entre o máximo e o mínimo, sendo que valores mais próximos da moda são mais comuns do que valores extremos. ²BPS = Banco de Preços em Saúde.

Apêndice I – Custo dos exames laboratoriais realizados em pacientes em uso de medicamentos de segunda geração.

Variável		Coolesterol total e frações	Triglicérides	Glicemia	Hemograma	Total	Unidade	Referência
c_lab	Custo dos exames laboratoriais para os medicamentos avaliados.	8.87	3.51	1.85	0	14.23	[BRL 2018/ano]	SigTap (01/2018)
c_lab_clo	Custo dos exames laboratoriais para a clozapina.	8.87	3.51	1.85	49.32	63.55	[BRL 2018/ano]	SigTap (01/2018)

Apêndice J – Custo estimado do tratamento hospitalar de pacientes com esquizofrenia no SUS (BRL 2018).

Variável	Descrição	Distribuição	Média	Erro-padrão	Referências
t_hosp	Tempo médio de hospitalização	Normal	30.3	0.755305776	Rodrigues et al. 2016
Variável	Descrição	Distribuição	Valor inferior	Valor superior	Referências
c_hosp	Custo da diária de internação	Linear ¹	395.688	593.532	Rodrigues et al. 2016

¹Como a autora do artigo não disponibilizou os dados do desvio-padrão da medida, a distribuição linear foi utilizada para representar uma faixa de valores que tem a mesma chance de ser selecionada pela distribuição através de uma variação de 20% em torno da média.

Apêndice K – Custo estimado do tratamento ambulatorial dos pacientes com esquizofrenia no SUS (BRL 2018).

Variável	Descrição	Distribuição	Média	Erro-padrão	Referências
c_amb	Custo médio do tratamento ambulatorial dos pacientes com esquizofrenia	Normal	1743.1792	0.774994298	Barbosa et al. 2018

Apêndice L – Custo do tratamento da síndrome extrapiramidal.

Variável	Custo total diário	Custo trimestral	Unidade
c_med_bip	0.1	9	BRL 2018

Apêndice M – Razão de custo-efetividade incremental entre todos os medicamentos avaliados.

RCEI	Haloperidol	Clorpromazina	Risperidona	Aripiprazol	Olanzapina	Quetiapina	Ziprasidona
Haloperidol	1						
Clorpromazina	4425.81	1					
Risperidona	5996.56	7786.76	1				
Aripiprazol	13381.19	42914.89	-10764.04	1			
Olanzapina	6942.50	8534.69	9467.89	373.74	1		
Quetiapina	1395333.33	-23026.32	-8475.69	-7452.26	-3549.12	1	
Ziprasidona	90402.06	-139362.07	-36206.19	-57771.43	-19775.58	48755.32	1