



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências Sociais e Humanas

Avaliação económica de terapias biológicas nas doenças inflamatórias do intestino

Diogo Teixeira Montenegro

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Gestão
(2º ciclo de estudos)

Orientador: Prof^a. Doutora Anabela Almeida
Coorientador: Prof. Doutor Ernesto Ferreira

Covilhã, junho de 2019

Dedicatória

Aos meus pais, por todos os sacrifícios e por todo o amor.

Agradecimentos

Gostaria de deixar uma palavra de agradecimento:

À Profª. Doutora Anabela Almeida e ao Prof. Doutor Ernesto Ferreira, enquanto meus orientadores, pela colaboração e disponibilidade. Quero agradecer todos os conselhos, palavras e dedicação em todos os momentos, principalmente nos mais difíceis. Foi um prazer poder trabalhar com os dois e sinto que formamos uma excelente equipa.

Aos meus pais, por serem os meus pilares durante todo este caminho. Sem eles, nada seria possível.

À minha irmã por todos os conselhos e incentivos. Ao meu afilhado Santiago, por ser sempre uma fonte de animação e por me proporcionar momentos únicos.

A toda a minha família, pelos momentos de confraternização que ajudaram a ultrapassar os problemas e seguir sempre com um sorriso.

A todos os meus amigos, pelos incentivos e ajuda sempre pronta. Em especial, ao Fábio e ao Rúben, pela grande amizade e por todos os momentos fantásticos que já partilhamos.

E para terminar, a todas as pessoas que tive o gosto de poder conhecer nesta jornada que chega agora ao seu fim.

Resumo

O abrandamento da economia mundial trouxe consigo restrições e cortes orçamentais em setores determinantes, como é o caso do setor da saúde. Os recursos económicos são bens finitos e a crescente escassez de recursos obriga os decisores a estarem completamente informados na altura das tomadas de decisão, para assegurar uma gestão eficiente e comprometida. As avaliações económicas apresentam-se como aliados para os tomadores de decisão, já que providenciam dados relativamente aos custos e à eficácia de determinado fármaco ou terapia. Estas ferramentas são consideradas cada vez mais esclarecedoras na área da saúde, tornando possível a comparação entre intervenções médicas em diferentes campos da medicina, levando assim a uma maior capacitação na alocação de recursos.

Neste sentido, foi objetivo do presente trabalho identificar e comparar as principais avaliações económicas referentes ao tratamento nas doenças inflamatórias do intestino. Mais ainda, perceber o papel das terapias biológicas na gestão do tratamento das doenças, e qual o seu impacto económico a curto e longo prazo. Fazendo uso, em termos metodológicos, de uma investigação qualitativa, foram identificados vinte e oito estudos de interesse, que foram analisados segundo vários parâmetros.

Os resultados do estudo sugerem que ainda existe alguma disparidade nos diferentes trabalhos de investigação neste tema. Não é possível concluir que as terapias biológicas se apresentam como alternativas com custo-eficácia em relação ao tratamento convencional, porém existem indícios que o indicam. Dentro das terapias biológicas, o infliximab e o adalimumab apresentam-se como as melhores alternativas. Foi possível concluir, com base nos resultados, que o tipo de sistema de saúde do país onde os estudos são desenvolvidos apresenta influência nos resultados finais. Por fim, os custos indiretos são normalmente ignorados, no entanto foram identificados indícios que provam que estes custos são avultados e devem ser considerados em todos os estudos.

É esperado que a presente investigação possa, para além de contribuir para o aumento do conhecimento da temática avaliação económica, servir de referência e recomendação para estudos futuros acerca deste tema, em contexto nacional.

Palavras-Chave

Avaliação económica, doenças inflamatórias do intestino, recursos económicos, custos, eficácia, benefícios, terapias biológicas

Abstract

The slowdown in the world economy has brought with its budgetary restrictions and cuts in key sectors, such as the health sector. Economic resources are finite assets and the growing scarcity of resources forces decision-makers to be fully informed at the time of decision-making to ensure efficient and committed management. Economic evaluations are allied to decision makers as they provide data on the costs and effectiveness of a given drug or therapy. These tools are increasingly enlightening in the area of health, making it possible to compare medical interventions in different fields of medicine, thus leading to a greater capacity to allocate resources.

In this sense, it was the objective of the present study to identify and compare the main economic evaluations regarding treatment in inflammatory bowel diseases. Moreover, to understand the role of biological therapies in disease management, and their short- and long-term economic impact. Methodologically, using qualitative research, twenty-eight studies of interest were identified, which were analysed according to several parameters.

The results of the study suggest that there is still some disparity in the different research papers on this topic. It is not possible to conclude that biological therapies are presented as cost-effective alternatives to conventional treatment, but there are indications that they indicate this. Within the biological therapies, infliximab and adalimumab are presented as the best alternatives. Based on the results, it was possible to conclude that the type of health system in the country where the studies are carried out, has an influence on the results. Finally, indirect costs are usually ignored, however evidence has been found to prove that these costs are large and should be considered in all studies.

It is hoped that this research may, in addition to contributing to the increase of knowledge about the economic evaluation theme, serve as a reference and recommendation for future studies on this topic, in a national context.

Keywords

Economic evaluation, inflammatory bowel diseases, economic resources, costs, effectiveness, benefits, biologic therapies

Índice

1. Introdução	1
2. Revisão de Literatura	3
2.1. Doenças Inflamatórias do Intestino	3
2.1.2. Doença de Crohn	3
2.1.2. Colite Ulcerosa.....	4
2.1.2. Impacto económico	5
2.2. Terapias Biológicas.....	7
2.3. Avaliação económica.....	8
2.3.1. Definição e parâmetros.....	8
2.3.2. Tipos de avaliação económica	14
3. Metodologia	20
3.1. Abordagem de investigação e tipo de pesquisa	20
3.2. Período de pesquisa.....	20
3.3. Bases de dados.....	20
3.4. Critérios de inclusão.....	21
3.5. Parâmetros extraídos.....	22
3.6. Análise de dados	22
4. Análise e discussão dos resultados	23
4.1. Análise descritiva	23
4.2. Terapias biológicas vs Terapias convencionais	24
4.2.1. Infliximab.....	24
4.2.2. Adalimumab.....	29
4.2.3. Outras terapias biológicas.....	30
4.2.4. Exacerbações agudas	30
4.3. Terapias biológicas - Comparação	31
4.4. Tipo de sistema de saúde.....	36
4.5. Inclusão de custos indiretos.....	38
5. Considerações Finais	40
5.1. Linhas futuras de investigação.....	42
6. Bibliografia	43

Lista de Figuras

Figura 1. Representação gráfica simplificada de uma avaliação económica.

Lista de Tabelas

Tabela 1. Valores anuais referentes às DII em diferentes estudos. Todos os valores monetários foram inflacionados para 2018, e convertidos em Euros.

Tabela 2. Análise descritiva dos estudos presentes no trabalho.

Tabela 3. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com doença de Crohn, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais.

Tabela 4. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com colite ulcerosa, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais.

Tabela 5. Descrição de estudos com pacientes com doença de Crohn.

Tabela 6. Descrição de estudos com pacientes com colite ulcerosa.

Tabela 7. Descrição estudos quando ocorre a perda de resposta ao infliximab.

Tabela 8. Descrição de estudo de custo-efetividade (I).

Tabela 9. Descrição de estudo de custo-efetividade (II).

Tabela 10. Descrição estudos da perspetiva da sociedade e do sistema nacional de saúde.

Lista de Acrónimos

ACE- Análise de custo-efetividade
ACU- Análise de custo-utilidade
ADA- Adalimumab
CAN- Canadá
CU- Colite Ulcerosa
DC- Doença de Crohn
DII- Doenças Inflamatórias do Intestino
EUA- Estados Unidos da América
FNT- Factor de necrose tumoral
ICUR- Incremental cost-utility ratio
IFX- Infliximab
I&M- Indução e manutenção
PBAC- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
QALY- Quality-adjusted life years
RU- Reino Unido
SNS- Sistema Nacional de Saúde
TC- Terapias Convencionais
WTP- Willingness to pay
WTR- Willingness to receive

1. Introdução

A crescente busca pela melhoria da qualidade de vida e o desenvolvimento tecnológico que se tem vindo a verificar levaram a que houvesse um aumento significativo da esperança média de vida a nível mundial. Contudo, os ganhos em saúde não podem ser dissociados do aumento de despesas em cuidados de saúde. Para estes aumentos, segundo os relatórios de saúde internacionais, têm contribuído uma maior diversidade de alternativas terapêuticas e uma maior possibilidade de escolha por parte dos utentes e dos profissionais de saúde. É exatamente nesse ponto que entram as avaliações económicas. Este tipo de análise não está circunscrito à área da saúde, sendo transversal a outros ramos da economia, porém apresenta-se como um pilar cada vez mais sólido e preponderante na gestão em saúde.

Embora as medidas de morbilidade e mortalidade sejam considerações fundamentais para estimar o peso de determinada doença nas populações, elas fornecem um quadro incompleto do impacto adverso de uma doença no bem-estar humano. Em particular, as consequências económicas da falta de saúde podem ser substanciais. Em primeira instância, o objetivo da gestão e da economia em saúde passa por maximizar o bem-estar social e o bem-estar individual, tendo em conta que os recursos são uma propriedade limitada (Aniza, Hussein, Otgonbayar e Munkhtul, 2008). A análise do impacto económico de uma doença aborda uma série de questões políticas relativas às consequências dessa mesma doença. Algumas destas questões dizem respeito ao nível microeconómico dos agregados familiares, empresas ou governo - como o impacto de problemas de saúde no rendimento de uma família ou nos lucros de uma empresa - enquanto outros se relacionam com o nível macroeconómico, incluindo o impacto agregado de uma doença no produto interno bruto atual e futuro do país¹.

Tudo isto leva a que os profissionais de saúde tenham de passar por um processo de realização de escolhas, nomeadamente, em relação à prescrição de terapias e fármacos. O crescimento dos encargos económicos resultantes dessa prescrição faz com que, progressivamente, os governos ocidentais tenham começado a sentir a necessidade de avaliar, não só a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos, mas também, a relação entre os seus custos e os benefícios resultantes da sua utilização. Um dos entraves a esta avaliação, foi o facto da comunidade médica e farmacêutica se apresentar reticente à intromissão da economia no seu ramo, no entanto, o paradigma tem vindo a alterar-se, já que os recursos económicos são um bem finito e, por isso, a sua utilização num programa específico implica a sua não utilização noutro projeto (Medeiros, 2002).

As doenças inflamatórias do intestino (DII) são patologias crónicas que atingem cerca de 10 milhões de doentes no mundo². Estas patologias apresentam fases de remissão e fases em que se encontram ativas e os pacientes são afetados pelos sintomas. Na fase ativa, estas doenças

¹ <https://www.who.int/choice/economicburden/en/>

² <https://worldibdday.org/about-us>

podem ser incapacitantes, levando a que existam problemas do foro laboral para os pacientes, já que as crises são imprevisíveis, podendo ocorrer sem aviso prévio (Shanahan, 2002). As terapias biológicas têm vindo a destacar-se como opções altamente eficazes no tratamento de sintomas e na prevenção de episódios graves das DII. Contudo, são alternativas com um custo elevado, quando comparadas com as terapias mais utilizadas neste tipo de situação.

A utilização de avaliações económicas nas DII é relevante em dois campos da gestão: informa e auxilia a escolha das melhores terapias para o controlo e prevenção da doença (importante para a gestão hospitalar e para a gestão de recursos) e, como consequência disso, coadjuva o mercado laboral, ao permitir que os trabalhadores que possuem uma das doenças possam apresentar melhor desempenho e produtividade no trabalho.

Tendo em conta o crescente uso de avaliações económicas no âmbito da gestão em saúde, é conduzida uma investigação sobre este tipo de análises, com um foco no tratamento utilizando terapias biológicas, nas doenças inflamatórias dos intestinos. São analisados vários estudos, realizados um pouco por todo o mundo, com o intuito de perceber o impacto destas terapias na gestão do tratamento, em pacientes com doenças inflamatórias do intestino. O facto de a informação disponível sobre a utilização de avaliações económicas nestas doenças ser diminuta, também serviu de motivação à investigação desenvolvida.

Foram formuladas várias questões centrais da investigação, sendo que o objetivo do trabalho passa por desenvolver conhecimentos e reunir informação, com o intuito de retirar conclusões acerca dessas mesmas questões. De seguida, apresentam-se as questões que foram consideradas pertinentes, em relação a este tema:

- As terapias biológicas apresentam-se como alternativas com custo-eficácia, quando comparadas com as denominadas terapias convencionais?
- Qual a terapia biológica que alia de maneira mais convincente o custo e a eficácia?
- Os diferentes tipos de sistemas de saúde têm influência nas avaliações económicas?
- Qual o papel dos custos indiretos nas avaliações económicas?

A nível estrutural, após a presente introdução é compilada uma revisão de literatura centrada em duas temáticas distintas, porém fundamentais para a investigação: em primeiro lugar, uma revisão de literatura curta acerca das duas doenças inflamatórias do intestino e sobre o seu impacto económico e, em segundo lugar, uma revisão de literatura mais alargada com enfoque nas avaliações económicas. Na secção seguinte é apresentada a metodologia adotada, com a descrição de todos os passos utilizados na obtenção e análise dos estudos. Por último, apresentam-se e discutem-se os principais resultados obtidos, de forma isolada, mas também em conjunto, para que se possam retirar conclusões comparativas e mais representativas acerca das questões centrais da investigação, que serão apontadas na última secção, conjuntamente com as limitações do estudo e com as linhas futuras de investigação que foram formuladas ao longo da realização do estudo, e que têm o potencial de servir de objeto de análise a futuras avaliações relacionadas com este tema, ou outro que utilize as mesmas técnicas de análise.

2. Revisão de literatura

2.1. Doenças Inflamatórias do Intestino

2.1.1. Doença de Crohn

A doença de Crohn é uma patologia crônica que está inserida nas doenças inflamatórias dos intestinos, juntamente com a colite ulcerosa (Shanahan, 2002). Esta doença causa a inflamação crônica do trato digestivo, principalmente do íleo, podendo provocar úlceras e fístulas (Crohn, Ginzburg e Oppenheimer, 1932).

Esta patologia, conhecida como doença de Crohn porque foi Burril B. Crohn que a descreveu pela primeira vez em 1932 (Crohn et al, 1932), é uma doença crônica inflamatória que afeta principalmente o intestino, mais concretamente o intestino delgado, provocando uma qualidade de vida limitada aos seus portadores (Shanahan, 2002). A doença pode aparecer ao longo de todo o tubo digestivo, desde a boca ao ânus (Hanauer, 2006). Ainda não é conhecido o principal causador desta doença, mas existem alguns fatores que indicam uma maior predisposição para a possuir, como é o caso dos fatores genéticos (Orholm et al, 1991; Hanauer, 2006). O tabaco é um potenciador da doença, aumentando para o dobro o seu risco (Cosnes, Beaugerie, Carbonnerl e Gendre, 2001).

Ao contrário do que se pode pensar relativamente à população alvo desta doença, a sua maior incidência é nos países desenvolvidos. O tipo de dieta, a industrialização, fatores genéticos e tabaco são algumas das principais causas desta patologia, que afeta maioritariamente jovens adultos (Hanauer, 2006). A incidência da doença é mais predominante em pacientes até aos 34 anos e em pacientes do sexo feminino, apesar da diferença não ser muito substancial se se considerar estudos mais globais (Orholm et al, 1991; Shivananda et al, 1996).

A importância da descoberta da doença precocemente é grande. É possível, se a doença for descoberta ainda em tenra idade, uma remissão da patologia sem danos nos tecidos, nem nos órgãos. Já em casos em que a doença é descoberta tardiamente, devido a diagnósticos incorretos ou mal aplicados, o tratamento irá ser mais difícil e a probabilidade de remissão da doença aproxima-se de zero. Mesmo assim, ainda é possível a tentativa de cura de lesões já existentes e atenuação dos sintomas associados à doença (Louis, 2012).

Como a doença de Crohn é uma doença remissiva poderia pensar-se que durante os períodos em que não existem sintomas visíveis não ocorresse inflamação do intestino, mas isso nem sempre é verdade. Mesmo quando não existem recaídas, o intestino pode estar a sofrer uma inflamação, revelando assim que está a sofrer uma patologia progressiva e destrutiva (Pariente et al, 2012).

As manifestações mais características da doença em termos fisiológicos são principalmente as úlceras (lesões superficiais em tecido cutâneo ou mucoso) e as fístulas, que são perigosas já que põem em contacto estruturas que em condições normais não estariam.

A doença pode ainda ser dividida, principalmente, em três subtipos que apresentam sintomas diferentes: doença de inflamação ativa, doença penetrante e doença de estenose fibrosa (Leyendecker et al, 2009; Maglinte, Gourtsoyiannis, Rex, Howard e Kelvin, 2003). Cada paciente pode apresentar um ou mais destes subtipos da doença.

Ainda não existe um tratamento definitivo para esta doença, dado que é uma doença crónica. Existem, no entanto, tratamentos biológicos que visam diminuir os sintomas da doença e otimizar o bem-estar dos pacientes. A cirurgia é uma opção de tratamento, removendo assim partes inflamadas do intestino, mas acaba por não ser um tratamento definitivo porque muitas das vezes é necessário realizar outra cirurgia passado alguns anos.

2.1.2. Colite Ulcerosa

A colite ulcerosa (CU) é outra das doenças inflamatórias crónicas do intestino. Embora tenha semelhanças com a doença de Crohn, restringe-se à região terminal do tubo digestivo, o cólon e o reto, e afeta apenas a camada mais interna da parede, com uma inflamação difusa e contínua, de gravidade variável, desde um processo ligeiro até à presença de abscessos e ulcerações associados a alterações importantes da morfologia das regiões afetadas (Ungaro, Mehandru, Allen, Peyrin-Biroulet, Colombel, 2017). Esta doença deve-se ao facto de o sistema imunológico se encontrar desregulado. Normalmente, este sistema ataca os invasores presentes no corpo humano. No entanto, um paciente com colite apresenta erros neste processo, já que o sistema imunológico tem a perceção que a comida, as bactérias do intestino e as células que revestem o cólon são intrusos e, por isso ataca-os (Ordás, Eckmann, Talamini, Baumgart, Sandborn, 2012). Esta é precisamente a função antagónica dos glóbulos brancos. Devido a esta desregulação é contraída a inflamação e as úlceras.

Tal como a Doença de Crohn (DC), esta patologia é caracterizada por períodos em que se encontra ativa, sendo que existem também períodos de remissão dos sintomas, em que o paciente apresenta maior qualidade de vida. No entanto, esta remissão dos sintomas é passageira, sendo que as crises periódicas afetam todos os doentes (Abraham e Cho, 2009). Os sintomas podem incluir incontinência, fadiga, aumento da frequência de evacuações, secreção de muco, defecação noturna e desconforto abdominal. O sintoma principal e mais facilmente detetável é a presença de sangue nas fezes (Ungaro et al, 2017). Apesar das manifestações muitas vezes graves da doença, os pacientes com colite ulcerosa não apresentam risco aumentado de mortalidade em comparação com a população em geral (Ordás et al, 2012).

A colite ulcerosa apresenta um padrão de incidência com dois picos, sendo o pico inicial de idades entre os 15 e os 30 anos (Orholm et al, 1991). Existe ainda outro pico, onde não existem tantos casos de diagnóstico, entre as idades de 50 a 70 anos (Ordás et al, 2012).

Em termos relativos, a colite ulcerosa apresenta uma incidência superior à Doença de Crohn. Geograficamente, a América do Norte e a Europa revelam as maiores taxas de incidência e prevalência da patologia. A incidência é superior em países onde o estilo de vida industrializado está mais presente, o que sugere que os fatores ambientais podem ter um papel fulcral no aparecimento da doença (Ordás et al, 2012).

O principal desafio a que o tratamento da doença pretende responder é a indução e manutenção da remissão nos pacientes. Este objetivo é fundamental para aumentar a qualidade de vida dos pacientes, já que ajuda a prevenir a hospitalização e cirurgia, aumenta a capacidade de cicatrização da mucosa, evita a incapacidade e promove a resolução de sintomas clínicos (Ordás et al, 2012; Ungaro et al, 2017). A seleção da melhor terapia para cada paciente é guiada pela gravidade e extensão da doença. É importante que ocorra uma abordagem rápida, com base na gravidade dos sintomas, e uma monitorização da inflamação intestinal (Kornbluth e Sachar, 2010). Embora a base do tratamento da colite ulcerosa seja médica, cerca de 20 a 30% dos pacientes necessitam de recorrer à cirurgia (Ordás et al, 2012).

2.1.3. Impacto económico

As doenças inflamatórias dos intestinos são patologias que representam fardos económicos pesados, tanto para as instituições públicas de saúde, como para os próprios pacientes. Esta dimensão económica da doença não pode ser ignorada e é um dos pontos mais importantes na gestão hospitalar. O facto de a doença aparecer na adolescência ou início da vida adulta, a cronicidade da doença e a necessidade de hospitalização e cirurgia significam que a doença pode estar associada a custos substanciais de saúde (Bodger, 2002)

Existem vários estudos que procuram perceber os custos diretos e indiretos das doenças inflamatórias. Os custos diretos estão relacionados com todos os tratamentos recebidos pelo paciente, custos de hospitalização, cirurgias, horas dispensadas em análise ao paciente, ou seja, todos os procedimentos médicos necessários no tratamento do paciente (Odes et al, 2006). Os custos indiretos estão relacionados com a perda de produtividade a curto e longo-prazo, devido a impedimentos próprios da doença, com o absentismo, o presentismo e outros inconvenientes que impeçam a vida normal dos trabalhadores (Stark, König e Leidl, 2006). Os pacientes com DC em idade escolar também são prejudicados, visto que estes pacientes têm maior propensão para faltarem à escola e apresentam o triplo de aulas perdidas em relação a crianças e jovens sem a doença, levando por isso a que os seus pais também sejam prejudicados na sua vida laboral (Ganz, Sugarman, Hansen e Håkan-Bloch, 2016).

Na tabela 1, estão concentrados alguns estudos que apresentam o impacto económico das doenças inflamatórias dos intestinos, no período relativo a 1 ano. Todos os valores relativos a custos destes estudos foram inflacionados para 2018 e convertidos em Euros.

Tabela 1. Valores anuais referentes às DII em diferentes estudos. Todos os valores monetários foram inflacionados para 2018, e convertidos em Euros.

REFERÊNCIA (AUTOR, ANO)	VALOR POR ANO (INFLACIONADO PARA 2018, €)
(BODGER, 2002)	DC = 7 417 € - 14 036 €
(STARK ET AL, 2006)	DC = 22 675 € CU = 16 151€
(ODES ET AL, 2006)	DC = 3 119 € CU = 1 865 €
(PENG YU ET AL, 2007)	DC (USA) = 11 025 € - 18915 € DC (EUROPA) = 3 420 € - 7 623 €
(GIBSON ET AL, 2008)	DC = 19 301 € CU = 15 287 €
(BURISCH ET AL, 2015)	DC = 6 185 € CU = 2 865 €
(BOSCHETTI ET AL, 2016)	DC = 7 108 €
(GANZ ET AL, 2016)	DC = 11 807 €

Pegando nos estudos europeus, o valor por ano associado à DC na Europa varia entre o valor mínimo de 3 119€ (Odes et al, 2006) e o valor máximo de 22 675 € (Stark et al, 2006). Se a análise for em relação aos estudos desenvolvidos nos EUA, o valor mínimo anual dispensado na DC é de 11 025 € (Peng Yu, Cabanilla, Qiong, Mulani e Chao, 2008) e o valor máximo de 19 301 € (Gibson et al, 2008). No entanto, se for tida em conta a média dos estudos europeus e americanos, é perceptível que o valor gasto na Europa é menor. Relativamente à CU, o valor mínimo anual gasto situa-se nos 1 865 € (Odes et al, 2006) e o valor máximo nos 16 151 € (Stark et al, 2006). De facto, os custos per capita de pacientes com DII, durante este ano inicial da doença após o diagnóstico, excedem os de outros distúrbios crónicos, como por exemplo a diabetes tipo 1, psoríase e obesidade (Burisch et al, 2014).

Existem também estimativas de valores que ajudam a provar a importância destas doenças para os sistemas nacionais de saúde (SNS). No estudo de Ganz et al (2016), é estimado que, com base nas diferenças nos resultados de custos entre os grupos de pacientes com DC e pacientes sem DC, a DC seja responsável por um valor de custos médicos diretos na ordem dos 2,76 bilhões de Euros por ano. No estudo de Peng Yu et al (2008), foi feita uma reconversão dos valores individuais para se conseguir uma perspectiva mais global. Se for usada a taxa estimada de prevalência da DC na América do Norte, o custo médico total da DC é estimado entre 7,79 e 11,14 bilhões de Euros, por ano. Se for usado um método similar para a Europa, o valor do custo médico total varia entre 2,48 e 19,71 bilhões de Euros. Estas diferenças entre os dois extremos nos valores anteriores devem-se à grande variação nas estimativas de prevalência e custos diretos entre os países europeus.

Os custos diretos associados a esta patologia são os que incorrem de maior preocupação. A seção dos custos que apresenta maior relevância são as despesas relacionadas com hospitalizações médicas e cirúrgicas, sendo os seus custos mais de metade do valor total (Boschetti et al, 2016). Os pacientes que necessitam de cirurgias ou que são dependentes de fármacos administrados apenas no hospital, são os que incorrem mais custos (Burisch et al, 2014; Peng Yu et al, 2008). Os custos totais e os custos de hospitalização são muito elevados no primeiro ano, após o diagnóstico, sendo que posteriormente esses custos diminuem (Odes et al, 2006; Burisch et al, 2014).

Antes da introdução da terapia biológica no tratamento das DII, os custos eram impulsionados principalmente pela cirurgia e hospitalizações, mas estudos recentes indicam que esse perfil de custo mudou e os custos de assistência médica são agora principalmente impulsionados pelo uso de agentes biológicos (Burisch et al, 2014). Estas terapias apresentam custos bastante elevados e ainda não é consensual o seu uso em todos os pacientes, sendo mais aconselhado nos casos mais graves.

A determinação precisa dos custos dos cuidados de saúde nas DII é fundamental para informar aqueles que determinam a alocação de recursos médicos em países europeus e americanos (Burisch et al, 2014). É então necessário perceber se as terapias biológicas são capazes de reduzir as hospitalizações e as cirurgias, e por sua vez se apresentam um custo que seja suportável pelos prestadores de serviços.

2.2. Terapias Biológicas

O tratamento de pacientes com DII não é linear e depende de vários fatores. Como já foi mencionado, o tratamento vai depender da localização da doença, a sua gravidade e as complicações associadas. O tratamento deve ser então individualizado, com base na resposta sintomática prévia do paciente e na tolerância a terapias médicas específicas. O foco da terapia é diminuir os sintomas e de seguida induzir e manter a remissão nos pacientes. A cirurgia é

mais dirigida a problemas graves, como estenoses, lesões cancerígenas ou pré-cancerígenas e doenças clinicamente refratárias (Lichtenstein, Abreu, Cohen e Tremaine, 2006).

As primeiras tentativas de tratamento passam, invariavelmente, pelas denominadas “terapias convencionais”. Essas terapias convencionais (TC) incluem corticosteroides, aminossalicilatos, imunossupressores e antibióticos (Dretzke et al, 2011). Os corticosteroides são, normalmente, a primeira arma usada para combater as doenças, já que apresentam eficácia no curto-prazo, no entanto, estão associados com dependência e efeitos adversos (Hanauer et al, 2002; D’haens et al, 2011). De seguida, são utilizadas novas terapias convencionais, como os imunossupressores azatioprina e 6-mercaptopurina e a ciclosporina (na CU), que apresentam resultados positivos, mas nem sempre em todos os pacientes, pelo que a sua eficácia é posta em causa.

Os fatores de necrose tumoral (FNT) são um grupo de citocinas capaz de provocar a morte de células tumorais, denominada apoptose, e que possuem uma vasta gama de ações pró-inflamatórias. Estas pequenas moléculas atuam como mensageiras celulares e estão envolvidas em processos inflamatórios (Dretzke et al, 2011). Estes fatores desempenham um papel fundamental nas DII (Hanauer et al, 2002). As terapias biológicas têm como objetivo antagonizar esses fatores para que não se criem processos inflamatórios, que nestes casos são os responsáveis pelos sintomas e exacerbações das DII. O termo “biológicos” é aplicado a estes fármacos, já que a sua produção depende de células que foram geneticamente modificadas para produzir uma proteína específica (Dretzke et al, 2011). Vários ensaios clínicos randomizados mostram a eficácia destas terapias biológicas, comprovadamente superior às ditas terapias convencionais e à cirurgia (Hanauer et al, 2002; Colombel et al, 2007).

O Infliximab (IFX) e o Adalimumab (ADA) são as duas terapias biológicas mais utilizadas. O infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico, fabricado a partir de uma linhagem celular recombinante. Liga-se com elevada afinidade às formas solúveis e transmembranares do FNT, inibindo assim a sua atividade funcional. O adalimumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano recombinante e liga-se especificamente ao FNT e neutraliza a sua função biológica (Colombel et al, 2007). Estas terapias são utilizadas no tratamento da doença de Crohn ativa grave, em pacientes que não responderam à terapia com um corticosteroide e/ou um imunossupressor ou que são intolerantes ou têm contra-indicações médicas para tais terapias (Dretzke et al, 2011).

O número de terapias biológicas tem vindo a aumentar, sendo que o princípio subjacente a todas elas é o mesmo, ou seja, anular a atividade do FNT. O Vedolizumab é outro fármaco biológico muito utilizado, tal como o Golimumab, sendo que este último fármaco é apenas utilizado na CU. Os biossimilares dos fármacos biológicos são uma novidade muito importante neste campo, visto que aparentam ter a mesma eficácia que as terapias biológicas, a preços reduzidos.

2.3. Avaliação Económica

2.3.1. Definição e parâmetros

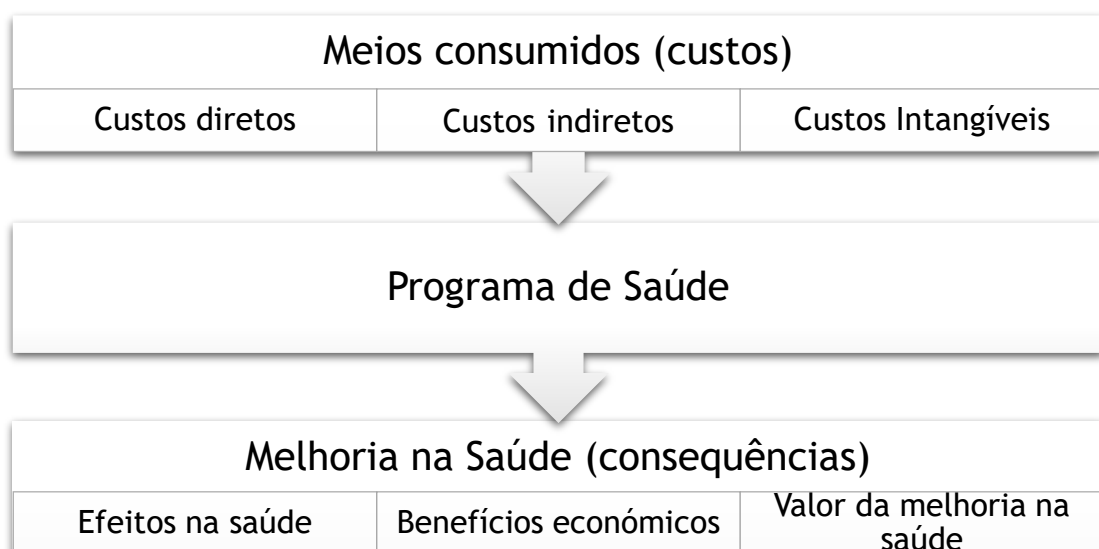
As avaliações económicas são uma ferramenta utilizada em vários ramos da economia, com a finalidade de distribuir os, cada vez mais escassos, recursos de maneira a que não ocorra desperdício e que este processo seja otimizado. Este tipo de avaliações também se encontra disponível no ramo da saúde, sendo que o objetivo de todas as atividades e programas de serviços de saúde é melhorar a saúde da população. Assim, não é surpreendente que, ao longo dos anos, tenha havido considerável interesse e atividade no desenvolvimento de métodos para medir quantitativamente o estado de saúde de indivíduos e populações. Seja qual for o contexto ou decisão específica, uma pergunta comum é colocada: estamos satisfeitos que os recursos adicionais de cuidados de saúde sejam gastos de uma determinada maneira, em vez de outra maneira diferente? (Drummond, Sculpher, Claxton, Stoddart, Torrance, 2015).

O objetivo é desenvolver uma medida geral que permita mudanças no estado de saúde ao longo do tempo e que diferenças no estado de saúde entre os grupos sejam identificadas e quantificadas. Uma aplicação importante de tal medida está na avaliação económica de programas de assistência médica para decisões de alocação de recursos (Torrance, 1986).

Para Torrance (1986), as avaliações económicas de programas de saúde são análises que comparam os recursos consumidos por um programa, também denominados de custos, com as melhorias que esse programa é capaz de produzir, também denominadas de consequências.

A figura 1, adaptada de Torrance (1986), mostra de uma maneira simplificada o processo subjacente às avaliações económicas. Os meios consumidos, ou custos, representam os recursos necessários à criação e implementação de determinado programa, sendo que podem apresentar-se sobre a forma de custos diretos, custos indiretos e custos intangíveis.

Figura 1. Representação gráfica simplificada de uma avaliação económica. Adaptado de Torrance (1986).



A melhoria na saúde dos pacientes são as consequências que são consideradas depois do paciente estar envolvido no programa de saúde. Estas consequências podem ser medidas de 3 maneiras: efeitos na saúde, benefícios económicos e valor da melhoria na saúde. Os efeitos na saúde estão relacionados com consequências naturais que advêm do programa de saúde, como é o exemplo dos casos de doença prevenidos, casos de doença encontradas, dias de incapacidade evitados, dias de hospitalizações evitados ou vidas salvas. Os benefícios económicos são outra forma de mensurar as melhorias na saúde, estando dividido também em benefícios diretos, benefícios indiretos e benefícios intangíveis. Os benefícios diretos estão relacionados com economia subjacente aos serviços de saúde, ou seja, ao fazer com que os pacientes recuperem é possível poupar recursos com esse mesmo paciente. Os benefícios indiretos são os ganhos de produção para a sociedade, ou seja, a melhoria faz com que não existam constrangimentos em termos laborais. Os benefícios intangíveis representam o valor monetário da redução da dor e do sofrimento do paciente e da família (Woronoff-Lemsi, Limat e Husson, 2000). A última forma de medição é o valor da melhoria na saúde, sendo que nesta hipótese não são tidas em contas consequências económicas. Este valor pode ser medido de três formas: com escalas numéricas (utilizando disponibilidades monetárias baseadas nas disposições a pagar ou receber) ou utilizando os anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALYs), baseados em medidas de utilidade (Torrance, 1986).

É após esta análise que os decisores retiram elementos que sustentam a decisão de optar por uma das alternativas em causa, tendo sempre em linha de conta que, tão ou mais importante que os custos, são os resultados em saúde que cada alternativa representa em termos de efetividade e utilidade (Muennig e Khan, 2002). Existem então vários parâmetros que são fundamentais numa avaliação económica. De seguida, estão apresentados esses parâmetros que são a espinha dorsal destas análises:

Perspetiva de análise e fontes de dados. A perspetiva de análise numa avaliação económica está diretamente relacionada com a entidade que é responsável pela formulação da mesma. Assim, os custos e consequências que dela advêm são condicionados e subjetivos. No entanto, a recomendação é que seja adotada uma perspetiva da sociedade (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2013; Hjelmgren, Berggren e Andersson, 2001). Com esta escolha, e apesar de serem analisados mais dados relativos ao custo e às consequências, é possível que, à posteriori, sejam analisadas mais perspetivas relevantes e mais objetivas, visto que a perspetiva da sociedade é a mais abrangente. Os dados essenciais para a realização de uma avaliação económica dividem-se em três tipos: 1) dados epidemiológicos, onde é necessário conhecer a prevalência e a incidência da patologia na região do estudo, preferencialmente; 2) dados relativos à efetividade e eficácia, sendo que os resultados de efetividade são sempre preferenciais, já que representam de maneira mais fidedigna e realista a prática médica e 3)

dados relacionados com a prática médica, ou seja, os estudos devem refletir a prática médica corrente mais utilizadas (Silva, Pinto e Sampaio, 1998).

População em estudo/ Horizonte temporal/ Comparadores. A população abordada pela avaliação económica deve apresentar uma similaridade considerável com o grupo de pacientes que irá ser submetido a terapia ou tecnologia em análise. O grupo populacional em estudo deve ser descrito pormenorizadamente, sendo especificados todos os parâmetros fundamentais (Husereau et al, 2013). O horizonte temporal padece das mesmas especificações da população, ou seja, o período de tempo do estudo deve estar em consonância com a duração da terapêutica e das suas consequências. Já em relação aos comparadores, o número de alternativas à opção em estudo vai depender da efetividade e do custo (Academy of Managed Care Pharmacy, 2016). A alternativa de referência normalmente considerada costuma designar a prática corrente, a dita terapia convencional. No entanto, se essa terapia não for a que apresenta os custos inferiores, a opção mais em conta também deve ser considerada. Se a alternativa de tratamento mais eficaz não for a prática corrente nem a alternativa com os custos inferiores, também deve ser considerada como comparador (Silva et al, 1998).

Avaliação do efeito terapêutico. Existem dois tipos de dados que são admitidos nos estudos de avaliação económica em saúde: dados de efetividade e dados de eficácia. A prática corrente é refletida nos dados de efetividade, visto que são recolhidos em situações reais e não no ambiente controlado de ensaios clínicos. Esses dados, recolhidos em ambientes controlados, são referidos como dados de eficácia, e no caso das avaliações económicas são marginalizados quando existem dados de efetividade. O efeito terapêutico é mensurado tendo em conta quatro tipos de informação: medidas físicas, medidas relacionadas com o doente, medidas de qualidade de vida e unidades monetárias (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017).

Custos e taxa de atualização. Identificar os custos consiste em enumerar todos os recursos relevantes consumidos devido à adoção de cada alternativa terapêutica de forma a possibilitar a sua subsequente medição e valorização. A identificação dos custos das diferentes alternativas deve ter uma relação estrita com a probabilidade de ocorrência de diferentes acontecimentos (Graf von der Schulenburg e Hoffmann, 2000). Por outras palavras, é importante perceber a quantidade de recursos que são necessários dependendo do rumo que tome a intervenção. Os custos principais a ser considerados são divididos em custos diretos e custos indiretos. Existem também os custos intangíveis, no entanto, existe uma grande barreira à sua quantificação (Capri, et al, 2001). Os custos diretos a incluir são os dos cuidados consumidos devido ao tratamento e suas consequências, como é o caso das despesas de hospitalização ou as despesas associadas à realização de consultas, os gastos em meios de diagnóstico e terapêutica, os gastos

em cuidados de enfermagem e de reabilitação e os incorridos por morte do doente (Woronoff-Lemsi et al, 2000). Os custos considerados mais administrativos também se enquadram nos custos diretos, como é o caso das atividades de investigação, formação de pessoal e administração dos serviços, sendo que estas atividades estão destinadas a apoiar as ações de prevenção e tratamento da doença em causa. Existe ainda outra categoria de custos diretos, denominada de custos familiares. Estes são custos decorrentes dos tratamentos que incidam sobre o paciente e a sua família, sendo exemplos o transporte até ao local de prestação de cuidados de saúde, as despesas de alojamento e os custos de manutenção da habitação. Já os custos indiretos estão relacionados com a produtividade do trabalhador, ou seja, com o aumento ou diminuição da sua contribuição à entidade empregadora. Por vezes existem questões como o absentismo, o presentismo e a falta de produtividade, tendo estes valores importância nas avaliações económicas (Silva et al, 1998). Avaliações económicas que envolvem custos e consequências, que ocorrem além de um ano, exigem a aplicação de uma taxa de desconto que reflita as preferências da sociedade ao longo do tempo, ou seja, a taxa de desconto social. A eficiência económica exige que a taxa de desconto social meça o custo de oportunidade social marginal dos recursos alocados ao investimento público, que pode ser aproximado pela taxa real de juros dos títulos de dívida pública (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017).

Medição e valorização dos custos. Para calcular os custos totais numa avaliação económica é necessário mensurar e calcular dois parâmetros: a medição dos custos e a valorização dos custos (Council, 1999). Na medição de custos, o objetivo é perceber qual a quantidade de recursos que são consumidos em média, de uma forma unitária. Ou seja, a mensuração parte de princípio de que são necessários determinados recursos para um único caso. A valorização de custos é realizada com o intuito de calcular o preço unitário dos recursos (Husereau et al, 2013). O princípio económico básico de valorização dos recursos é o de que as unidades de medida devem refletir o custo de oportunidade destes recursos, isto é, o valor sacrificado de não se aplicar os recursos no seu melhor uso alternativo (Silva et al, 1998). Juntando estes dois parâmetros, na forma de um produto, é obtido o custo total unitário, por cada paciente.

Medição das consequências. Nos estudos de minimização dos custos não se põe o problema da escolha da escala para a valorização das consequências. Com efeito, neste caso, as consequências associadas a cada alternativa são rigorosamente idênticas pelo que basta comparar os respetivos custos. Nos estudos custo-efetividade, as consequências devem ser medidas tendo em atenção que o que se pretende avaliar é, em última análise, a contribuição de cada alternativa para a melhoria da saúde dos doentes. Assim, as métricas a considerar devem ser, tanto quanto possível, as que se referem ao impacto das estratégias terapêuticas sobre a duração da vida. Contudo, dada a dificuldade de quantificar este impacto, indicadores como, por exemplo, a diminuição do tempo de incapacidade ou a melhoria de parâmetros

clínicos, ainda que não associados diretamente ao prolongamento da vida, podem ser adotados (Silva et al, 1998). Num estudo custo-utilidade, os anos de vida são ponderados pela qualidade de vida, a qual pode ser medida através de vários instrumentos (Capri et al, 2001). Um *quality-adjusted life year* (QALY) é o resultado recomendado para capturar efeitos na saúde neste tipo de estudo. O QALY leva em consideração o impacto das intervenções tanto no tempo de vida (por exemplo, anos de vida ganhos) quanto na qualidade de vida. O QALY é calculado multiplicando-se o número de anos de vida dentro de um determinado estado de saúde por uma utilidade que reflete a qualidade de vida relacionada com saúde nesse estado, agregada nos vários estados de saúde encontrados ao longo da análise (Weinstein, Torrance e McGuire, 2009). A incorporação de medidas de utilidades nos efeitos à saúde permite que as preferências por estados de saúde e medidas de eficácia sejam reunidas numa única métrica. Esta métrica única reflete a avaliação de diferentes efeitos na saúde e permite comparações entre intervenções de cuidados de saúde (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017). Se a abordagem escolhida for a de custo-benefício, os ganhos associados às terapêuticas são valorizados em unidades monetárias.

Análise incremental e total. Os resultados finais devem basear-se nos custos esperados e nos resultados esperados. Estes devem ser estimados por meio de uma análise probabilística, que fornecerá estimativas menos tendenciosas de custos e resultados do que uma análise determinística. A melhor forma de análise dos custos e consequências de uma nova terapia é comparando-a com a prática corrente. Posto isto, uma análise incremental é, normalmente, realizada para que os custos e consequências de cada alternativa sejam apresentados em termos de acréscimo relativamente à terapia de referência (Husereau et al, 2013). Os resultados devem ser relatados como ICERs (ou seja, a diferença nos custos esperados entre duas intervenções dividida pela diferença nos resultados esperados). Uma intervenção é dominada quando é mais dispendiosa e menos eficaz do que pelo menos uma outra intervenção. Uma intervenção está sujeita à dominância estendida quando esta nunca seria a melhor intervenção, independentemente do limiar de custo-efetividade (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017). Para completar a análise e para que seja possível avaliar os custos e as consequências globais associados a cada alternativa, devem ser também calculados os respetivos totais. De outra forma, corre-se o risco de obscurecer o impacto global das alternativas em análise. Mais, a apresentação dos totais permite que futuros utilizadores possam comparar os resultados com terapêuticas não incluídas no estudo ou com resultados obtidos noutros contextos geográficos (PBAC, 2013).

Análise de sensibilidade. Na esmagadora maioria dos estudos, os resultados refletem, com maior ou menor intensidade, estimativas pouco robustas das variáveis. Tal deve-se quer a insuficiências dos dados estatísticos disponíveis quer a procedimentos metodológicos discutíveis

(Silva et al, 1998). Uma análise de sensibilidade testa o impacto da alteração dos pressupostos do programa em estudo sobre os resultados obtidos. Permite comparar, por exemplo, as consequências da alteração dos critérios de estimativa dos custos e benefícios ou do uso de taxas de desconto diferentes na atualização de custos e benefícios, sobre os resultados do estudo. Se, após a realização de uma análise de sensibilidade, as alterações em causa modificarem significativamente os resultados do estudo, então a validade das suas conclusões terá de ser revista e deverá ser feito um esforço no sentido de reduzir a incerteza e/ou melhorar a precisão das variáveis críticas. Mas, se pelo contrário, as alterações não provocarem modificações significativas nos resultados do estudo, então não estão em causa as conclusões do estudo, sendo estas robustas, ou pelo menos a confiança nos resultados será sem dúvida maior (Ferreira, 2005). As análises de sensibilidade univariadas têm como objetivo variar apenas um parâmetro, de modo a perceber a sua influência. Já as análises de sensibilidade multivariadas são utilizadas para testar os efeitos combinados da incerteza em torno dos valores reais dos parâmetros de entrada, para os quais o resultado de custo-efetividade incremental do caso base mostrou ser sensível nas análises univariadas. Uma análise de sensibilidade probabilística pode ser fornecida além da análise de sensibilidade determinística. Embora esta análise possa caracterizar, com utilidade, a incerteza do parâmetro, ele não pode resolver a incerteza estrutural ou translacional (PBAC, 2013).

2.3.2. Tipos de avaliações económicas

Existem quatro tipos de análise no que toca a avaliações económicas: Análise de Minimização de custos, Análise de Custo-Efetividade, Análise de Custo-Utilidade e Análise de Custo-Benefício.

Análise de minimização de custos

Este é o tipo mais simples e simplificado de análise que pode ser utilizado numa avaliação económica. Neste tipo de análise são comparadas alternativas com as mesmas consequências, sendo o fator diferenciador o custo (Ferreira, 2005). Ou seja, se existir uma equivalência terapêutica em todas as alternativas de escolha, a preferência irá recair na alternativa que apresentar um custo inferior. Caso existam diferenças entre as alternativas, não é possível utilizar esta análise, sendo que os tipos de intervenções que podem ser avaliados com este método são um pouco limitados (Packeiser, 2014). Devido às suas especificações este tipo de análise é muitas vezes considerado uma forma especial de análise de custo-efetividade (Ferreira, 2005). Pode também ser comparada às análises de custo-utilidade e de custo-benefício, no entanto, é bastante raro que as consequências de duas alternativas sejam rigorosamente iguais, sendo então fundamental que os estudo que utilizem esta ferramenta apresentem uma justificação detalhada do porquê da opção por esta análise (Silva et al, 1998).

A maior crítica à análise de minimização de custos é o facto de não ser possível medir a incerteza, não sendo fácil perceber se existem diferenças entre as intervenções em termos de resultados importantes (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017).

Análise de Custo-Efetividade

Na maioria dos casos onde é requerida uma avaliação económica as consequências associadas às diferentes alternativas não são idênticas, logo a análise de minimização de custos torna-se inviável. Apoiada na análise de decisão, e não tanto na teoria económica, a técnica de análise de custo-efetividade tem duas finalidades: perceber que terapêutica é capaz de atingir um nível de efetividade, previamente fixado, ao mais baixo custo e perceber que terapêutica permite maximizar a efetividade havendo um custo global também previamente determinado (Silva et al, 1998). O objetivo desta análise também pode ser descrito como uma forma de avaliar o impacto de alternativas diferentes de uma intervenção de saúde, como o intuito de melhorar os efeitos do tratamento em troca da aplicação de recursos adicionais (Packeiser, 2014). É uma análise comparativa que se destina a escolher a melhor estratégia para que se atinja o mesmo objetivo, podendo ser esse objetivo o diagnóstico, a prevenção ou o tratamento (Abreu, 2008).

A análise de custo-efetividade é normalmente utilizada em situações em que o decisor, com um orçamento estabelecido, está a considerar uma gama limitada de alternativas, dentro de um determinado campo (Drummond et al, 2015). Podem ser utilizadas diversas medidas de efetividade, desde observações clínicas como a redução dos níveis de açúcar no sangue até ao número de casos ou mortes evitadas. Os resultados são então medidos em unidades naturais (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017). A questão fundamental é que a medida de efetividade tem de ser apropriada e comum às terapêuticas em estudo. Daí que seja indispensável justificar a dimensão das consequências escolhida para análise (Silva et al, 1998).

O cálculo neste tipo de análise tem em conta dois parâmetros, que formam um rácio. No numerador estão os custos, ou seja, os recursos necessários para aplicar a terapêutica que está em estudo. Os custos são definidos em unidades monetárias, sendo que é necessário que estes custos sejam atualizados para se encontrarem de acordo com o conceito de preferência temporal. No denominador, encontram-se as consequências da terapêutica em estudo. O facto da atualização destes fatores ainda não é universalmente aceite (Ferreira, 2005). De seguida, encontra-se a fórmula matemática que traduz o cálculo numa análise de custo-efetividade:

$$\sum_{t=1}^n C_t \times \frac{1}{(1+r)^t}$$

Nº de mortes evitadas, nº de anos de vida salvos, etc.

Onde:

r - Taxa de atualização ou desconto,

n - Período de tempo de duração do programa,

C_t - valor dos custos, custos líquidos ou custos económicos líquidos para a sociedade, no ano t. Retirado de Ferreira (2005).

Posto isto, este tipo de análise apresenta algumas limitações documentadas na literatura. A sua maior limitação apontada é que, devido às medidas específicas usadas na avaliação de um dado tratamento ou programa, é difícil avaliar o custo de oportunidade (benefícios perdidos) noutros programas cobertos pelo mesmo orçamento. Ou seja, o decisor irá ter um conflito quando tiver de perceber se pode mover recursos de outra área para aplicar numa nova terapêutica, já que não pode realizar uma comparação direta (Drummond et al, 2015). Por outro lado, a análise custo-efetividade não deve ser utilizada quando se trata de um único programa, porque não há nada com que se possa comparar o rácio custo/efetividade (Ferreira, 2005). Outra das limitações, neste caso tendo em consideração o ramo da saúde, é o facto de apresentar um aspeto pontual, considerando apenas o objetivo final do estudo e deixando de fora da análise a repercussão que a terapêutica terá na qualidade de vida dos pacientes (Packeriser, 2014). Para terminar, uma análise de custo-efetividade, por definição, oferece apenas uma descrição parcial do perfil de uma intervenção e, provavelmente, vai omitir aspetos que podem ser considerados importantes, sendo que existem recomendações para os resultados de uma análise deste tipo poderem ser reportados em adição aos de uma análise de custo-utilidade (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017).

Análise de Custo-Utilidade

Este tipo de análise é, frequentemente, relacionado com a análise de custo-efetividade. A maioria dos autores começam por definir a análise de custo-utilidade como uma variante da análise de custo-efetividade, onde o principal ponto diferenciador é a forma como as consequências são mensuradas (Drummond et al, 2015). Por outras palavras, esta análise tem como objetivo medir a quantidade e qualidade de vida dos pacientes utilizando o conceito de utilidade, sendo que é considerada uma variação da análise de custo-efetividade, onde é

acrescentado o ponto de vista do paciente (Packeiser, 2014). Ou seja, na análise de custo-utilidade a medida de consequências são medidas em QALYs, sendo que a tradução para português nem sempre é pacífica (anos de vida ajustados de qualidade), perdendo-se um pouco o sentido da medida de utilidade. Os QALYs são medidas de utilidade que relacionam a quantidade e a qualidade de vida, representadas pela mortalidade e morbidade, respetivamente. A sua mensuração é feita por intermédio de uma escala que possui dois pontos extremos, sendo que o valor 0 designa a morte, enquanto que o valor 1 designa o estado de saúde perfeito. No entanto, podem também existir valores negativos que correspondem a estados de saúde considerados piores que a morte (Packeiser, 2014). Um ano saudável de um determinado indivíduo corresponde a um QALY, pelo que um ano de vida com um nível de saúde baixo (x), em que $x < 1$, vale x QALYs. Ajustando o valor de um ano de vida futura a um valor corrente, a uma taxa r , é possível calcular o valor corrente dos QALYs esperados por um indivíduo, considerando o seu perfil de saúde e a sua vida futura. Como as intervenções cirúrgicas e os tratamentos alteram o perfil de saúde esperado e a vida futura do indivíduo, geram diferentes QALYs, sendo que a diferença entre os QALYs gerados com ou sem de uma terapêutica, corresponde ao ganho (ou perda) em QALYs provocado por essa terapêutica (Ferreira, 2003).

Neste tipo de análise, os resultados dos programas de saúde são valorizados em unidades físicas, em combinação com elementos qualitativos. Isto é, a comparação entre diferentes programas é feita com base na relação custo/sobrevida, em que esta última é medida por um elemento qualitativo, os QALYs, tendo-se em conta, tanto o tempo, como a qualidade da sobrevivida obtida com o programa (Ferreira, 2005). As consequências são então medidas em termos de anos de vida ganhos ponderados pela variação na qualidade de vida dos pacientes, no entanto, é necessária cautela quanto aos fatores de ponderação, visto que estes devem refletir a agregação de preferências individuais quanto aos resultados da intervenção terapêutica (Silva et al, 1998).

Existem duas situações onde as análises de custo-utilidade devem ser preferenciais em relação às análises de custo-efetividade, sendo uma delas o facto de depois de aplicar uma terapêutica existir uma melhoria na qualidade de vida, mas não na quantidade de vida, para que assim seja possível medir essa melhoria. A outra situação, é quando existe um ganho de anos de vida depois de avaliado um programa. É necessário utilizar a análise de custo-utilidade no sentido de avaliar o impacto da qualidade ajustando esse ganho de sobrevivência (PBAC, 2013).

A vasta utilização deste tipo de análise em saúde está relacionada com o facto de ter em consideração aspetos importantes como a utilidades dos estados de saúde e a qualidade de vida obtida pela aplicação de programas de saúde, e não só o foco central de outras análises em aspetos económicos (Ferreira, 2005). A grande vantagem desta abordagem é, sem dúvida, o potencial que apresenta em comparar terapêuticas diferentes (Packeiser, 2014). É possível comparar todos os tipos de intervenções cirúrgicas e de tratamento, desde que existam dados de utilidade que suportem os resultados. Os decisores podem decidir empregar os recursos

numa nova terapia biológica para o tratamento de uma doença inflamatória do intestino, ou então num novo procedimento cirúrgico para evitar as cataratas. Tudo isto pode ser comparada através de uma avaliação de custo-utilidade. As desvantagens atribuídas a este tipo de análise estão relacionadas com o cálculo das utilidades referentes aos estados de saúde, sendo que por vezes os métodos e instrumentos de medição da qualidade de vida produzem diferenças significativas nas utilidades (Guidelines for the economic evaluation of health technologies, 2017).

Concluindo, quando se procede à comparação entre diferentes programas, deverá calcular-se os valores dos custos por QALYs ganhos por cada programa, devendo ser escolhida a alternativa que apresente valores de custo por QALY mais baixos. Compatível com o tipo de decisão dos gestores na área da saúde, este tipo de análise incorpora expressamente a qualidade de vida associada aos ganhos de saúde (Ferreira, 2003).

Análise de Custo-Benefício

O objetivo principal dos dois tipos de avaliação económica descritos anteriormente é o de maximização, isto é, perceber qual a alternativa que se encaixa num orçamento específico. Uma abordagem possível seria ampliar o conceito de valor e expressar as consequências ou benefícios de uma intervenção em termos monetários, a fim de facilitar a comparação com os custos de determinado programa. Para isso, é necessário que efeitos como anos de vida ganhos, QALYs ganhos, ou outras medidas de utilidade, sejam transformados em componentes monetária. Este é o pressuposto de uma análise de custo-benefício (Drummond et al, 2015). Este tipo de análise baseia-se na teoria económica do bem-estar, tendo, portanto, uma fundamentação teórica mais desenvolvida que as restantes (Silva et al, 1998), sendo por isso que, de todos os tipos de análise já enunciados, este é o que apresenta um uso histórico maior, alargando-se a muitas áreas distintas da economia, como é o caso de projetos sociais, infraestruturas, entre outros ramos (Secoli, Padilha, Litvoc e Maeda, 2005). A comparação entre avaliações de diferentes ramos é possível porque os resultados são apresentados na forma de valores monetários, sendo que o impacto do dinheiro é o mesmo em todos os setores da economia (Abreu, 2008).

Em termos matemáticos esta análise baseia-se numa razão entre os benefícios e os custos. De acordo com o princípio de preferência temporal, é necessário atualizar os dois membros da razão, para ser possível realizar uma comparação tendo em conta os anos futuros. No numerador da fração encontram-se os benefícios do programa, atualizados. Por sua vez, no denominador estão presentes os custos, também atualizados. Se o rácio desta fração for superior a 1, o programa é considerado socialmente eficiente. Antagonicamente, se o rácio da fração for inferior a 1, o programa é considerado socialmente ineficiente (Ferreira, 2005). De seguida, encontra-se a fração descrita anteriormente:

$$\frac{\sum_{t=1}^n B_t \times \frac{1}{(1+r)^t}}{\sum_{t=1}^n C_t \times \frac{1}{(1+r)^t}}$$

onde:

r - Taxa de atualização ou desconto,

n - Período de tempo de duração do programa,

B_t - valor dos benefícios, no ano t,

C_t - valor dos custos, no ano t. Retirado de Ferreira (2005).

As dificuldades com as análises de custo-benefício em um contexto de saúde relacionam-se, principalmente, com os desafios de mensuração dos resultados em saúde em termos monetários e as preocupações éticas associadas às decisões de alocação de recursos (Cookson, 2003). Em geral, a valorização dos benefícios através do método do capital humano é desaconselhada (Silva et al, 1998).

A monetarização dos custos e consequências tornaram-se o grande problema deste tipo de avaliação, e as formas como estes valores são calculados causam muita reserva. Existem três formas de tornar os custos e consequências em valores monetários: o método do capital humano, a *Willingness to Pay* (WTP) e a *Willingness to Receive* (WTR). A utilização de um programa de saúde pode ser vista como um investimento no capital humano de um indivíduo. Na medição do retorno deste investimento, o valor do tempo saudável de vida produzido pode ser quantificado em termos da produção, renovada ou aumentada, do indivíduo no mercado de trabalho. Este método atribui um valor monetário ao tempo de vida saudável através dos valores do mercado de trabalho, mais concretamente os salários (Ferreira, 2005). A WTP é a medida, em valores monetários, que os envolvidos estão dispostos a pagar para usufruir de determinados benefícios de saúde (Cookson, 2003). Por outro lado, a WTR é a quantia que os envolvidos estão dispostos a receber em compensação de uma diminuição da sua saúde, em valores monetários (Pearce e Turner, 1990).

Concluindo, este tipo de análise é cada vez menos utilizado em saúde, já que existe uma grande dificuldade em transformar dimensões intangíveis (sofrimento, dor ou morte) em unidades monetárias (Packeiser, 2014). O facto da monetarização de benefícios clínicos também levanta muitos problemas éticos, o que não acontece com as análises de custo-efetividade e custo-utilidade, as mais utilizadas em saúde.

3. Metodologia

3.1. Abordagem de investigação e tipo de pesquisa

Para atingir os objetivos propostos nesta dissertação foi utilizada uma abordagem de investigação qualitativa. Este foi o tipo de abordagem escolhido devido às singularidades da questão e ao facto da finalidade não ser fazer uma análise do tipo estatístico, mas sim compreender as particularidades e significado deste tema no seio da gestão hospitalar e da gestão de recursos (Parker, 2012). Moreira (2002) citado em Oliveira (2008), revela algumas características, da abordagem qualitativa, que se coadunam com o trabalho proposto: a interpretação é o foco deste tipo de abordagem; a subjetivada é enfatizada; existe flexibilidade no estudo e o interesse centra-se no processo e não no resultado. Em Godoy (1995), é referido que a abordagem qualitativa enquanto exercício de pesquisa, ao não se apresentar como uma proposta rigidamente estruturada, permite um processo criativo por parte dos investigadores, criando e propondo assim trabalhos que explorem questões importantes. Referem também que os artigos e documentos são considerados importantes fontes de dados para outros tipos de estudos qualitativos, reforçando assim a necessidade destes estudos. Este trabalho apresenta um tipo de pesquisa descritiva, uma vez que se procura descrever um fenómeno e o contexto em que o mesmo ocorre (Yin, 2003). Este tipo de pesquisa visa descrever as características de determinada população ou fenómeno, e também a existência de relações entre as variáveis (Silva e Menezes, 2001).

3.2. Período da pesquisa

A pesquisa de artigos relacionada com a temática em estudo dividiu-se em dois subperíodos. O primeiro subperíodo está relacionado com a pesquisa por artigos que fizessem referência apenas a uma das DII, neste caso a Doença de Crohn, e desenrolou-se no mês de janeiro de 2019, mais especificamente entre o dia 11 e o dia 15 de janeiro. Para obter os estudos referentes à outra DII, a colite ulcerosa, foi realizada nova pesquisa, já no mês de fevereiro de 2019, mais especificamente entre 25 e 28 do mês referido. Em maio de 2019 foi feita uma nova pesquisa por artigos que cumprissem o propósito do trabalho, com o objetivo de perceber se existiam novas evidências relativas ao tema em estudo. No entanto, não foi adicionado nenhum estudo de interesse no período subsequente à primeira pesquisa, não sendo então adicionada nenhum novo artigo.

3.3. Bases de dados

Nesta pesquisa foram utilizadas três bases de dados diferentes. A base de dados principal e que forneceu maior informação e detalhe acerca dos estudos a pesquisar foi a SCOPUS, sendo que esta base de dados foi consultada aquando da primeira pesquisa, e subsequentemente na

segunda pesquisa na tentativa de encontrar novas evidências. Outra das bases de dados utilizadas foi o PUBMED. A utilização desta base de dados, mais ligada ao ramo médico e científico, justifica-se com o facto de o tema apresentar ligação com este campo, sendo que esta base de dados também foi utilizada nas duas pesquisas efetuadas. Por fim, foi utilizada também a base de dados Google Scholar, uma base de dados mais geral e com todo o tipo de documentos, para consultar ensaios técnicos, livros e outros artigos que pudessem englobar o trabalho.

3.4. Critérios de inclusão

Foi utilizado o método PICOS na pesquisa bibliográfica de artigos para a revisão, sendo este método utilizado frequentemente quando é necessário encontrar informações acerca de artigos que tenham uma componente médica. Com esta estratégia é possível realizar uma pesquisa mais concreta e onde existam menos vieses. O método PICOS é constituído por cinco parâmetros que estão relacionados com as letras correspondentes ao acrónimo PICOS: o P está relacionado com a População ou Problema, o I corresponde a Intervenção, o C a Comparador, o O está relacionada com os resultados esperados (*Outcome* em inglês) e S com o tipo de estudo (*study design*, em inglês). É recomendável que se crie uma pergunta depois de classificar cada uma das componentes do método PICOS. No caso deste trabalho, a pergunta é a seguinte: As terapias biológicas são alternativas com custo-eficácia no tratamento de pacientes adultos com DII, quando o objetivo é aumentar a qualidade de vida, e o comparador são as terapias convencionais? Neste caso, a população são os doentes com uma DII, com mais de 18 anos. A intervenção em estudo são as terapias biológicas e o comparador as terapias convencionais. Os resultados esperados apresentam-se como o aumento da qualidade de vida, quer seja pela indução e manutenção da remissão (I&M), ou pela minimização de sintomas associadas às doenças.

Os critérios utilizados depois de realizado o método PICOS incidiram nos seguintes pontos: em relação à população, o único critério utilizado foi o facto de apenas serem considerados estudos com pacientes adultos com mais de 18 anos. Em relação à intervenção em estudo, foram consideradas as terapias biológicas mais recorrentes (infliximab e adalimumab), sendo que ainda foram considerados estudos sobre novas terapias biológicas, como o vedolizumab e os biossimilares. Os comparadores pretendidos eram as terapias convencionais, constituídas por imunossuppressores, antibióticos e outras terapias utilizadas na prática clínica. O objetivo era encontrar literatura em que os resultados esperados incidissem na melhoria da qualidade de vida, no entanto, sem descurar a parte económica, querendo isto dizer que os estudos selecionados apresentariam uma análise económica incremental e total, de qualidade. O tipo de estudo pesquisado centrou-se nas avaliações económicas que conduzissem análises de custo-efetividade ou custo-utilidade. A restrição a apenas estes dois tipos de análise deveu-se ao facto de serem as duas mais recomendáveis em avaliações económicas em saúde, já que as

análises de minimização de custos e de custo-benefício não são aconselháveis para este tipo de investigação. Foram também excluídos todos os artigos que não apresentassem uma avaliação económica completa e que estivessem apenas sobre a forma de *abstract*, ou seja apenas estudos com todo o texto disponível foram considerados.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram, na sua maioria, em inglês, já que os estudos aprovados e com capacidade para integrar o trabalho apresentam-se na língua inglesa. As palavras e conjugações de palavras mais utilizadas foram: “health economics”, “inflammatory bowel diseases”, “cost-effectiveness”, “cost-utility”, “economic evaluation”, “cost-benefit”, “crohn disease”, “crohn’s disease” e “ulcerative colitis”. Foi colocado um limite inferior no que diz respeito ao horizonte temporal de pesquisa, sendo que a pesquisa se encontrava circunscrita a artigos após o ano 2000. Foi aplicado este filtro devido à falta de informações acerca de terapias biológicas no século XX e à sua escassa utilização.

3.5. Parâmetros extraídos

A recolha de informação foi feita de maneira livre, no entanto existiram alguns parâmetros que foram recolhidos em todos os estudos, sendo eles: nome dos autores, revista ou jornal, ano de publicação, título, perspectiva da análise, tipo de sistema de saúde associado, horizonte temporal, população em estudo, tratamentos de interesse, comparadores, tipo do modelo, descrição de custos, medidas de resultados, valores de utilidade e os resultados dos estudos.

3.6. Análise de dados

A fim de fornecer uma visão abrangente das avaliações económicas dos tratamentos para DII, as características do estudo foram primeiramente resumidas usando estatística descritiva. Além disso, características, parâmetros e resultados de avaliações económicas para UC e DC e para as diferentes opções de tratamento foram avaliados e comparados.

Para que seja possível uma comparação mais direta, procedeu-se à uniformização de todos os valores monetários. Foram utilizados dados do Eurostat, referentes ao final do ano de 2018. Os valores monetários foram inflacionados para que se traduzam os valores atuais. Para inflacionar os valores foi necessário perceber a que ano diziam respeito os custos nos diversos estudos, aplicando depois a inflação calculada pelo Eurostat³. Quando não existe referência direta ao ano em que os custos são aplicados, nos diferentes estudos, é usado o ano em que o estudo foi publicado. Depois de inflacionados, todos os valores monetários foram convertidos para Euros (€), para que exista uma maior base de comparação. As taxas de conversão são obtidas através

³ <https://ec.europa.eu/eurostat/tgm/table.do?tab=table&init=1&language=en&pcode=tec00118&plugin=1>

do Eurostat⁴ e são referentes às taxas finais de 2018 (1EUR = 1,1810\$; 1EUR = 0,88471£; 1EUR = 1,5294\$ Canadiao; 1EUR = 4,2615 ZLN).

4. Análise e discussão dos resultados

4.1. Análise descritiva

Como foi descrito na metodologia, foi realizada uma pesquisa de artigos e estudos que documentassem avaliações económicas, no âmbito das terapias biológicas, aplicadas ao tratamento das doenças inflamatórias do intestino. No seguimento desta pesquisa, foram selecionados vinte e oito artigos que corresponderam aos critérios de inclusão expostos e que, na opinião do autor deste trabalho, eram adequados e tinham o potencial de ser explorados. Desses estudos, considerados avaliações económicas, foram retirados alguns dados para que fosse possível realizar uma análise descritiva, que está expressa na tabela 2.

Tabela 2. Análise descritiva dos estudos presentes no trabalho.

		Nº de Estudos
Tipo de estudo	ACU	26
	ACE	2
População em estudo	DC	14
	CU	14
Tipo de tratamento	IFX	22
	ADA	9
	Golimumab	3
	Vedolizumab	3
Comparadores	TC	18
	ADA	4
	IFX	3
	Ciclosporina	2
	Golimumab	1
	Cirurgia	1
Horizonte temporal	Sem tratamento	1
	1 ano	13
	5 anos	5
	10 anos	4
	30 anos	3
	60 anos	2
Tipo de sistema de saúde	Lifetime	2
	Beveridge	9
	Bismarck	9
	Misto	10

Passando para as características principais dos estudos analisados, vinte e seis desses estudos correspondem a análises de custo-utilidade, sendo que apenas dois são análises de custo-efetividade. Este indicador é importante, visto que para comparações em termos de avaliações

⁴ http://appsso.eurostat.ec.europa.eu/nui/show.do?dataset=ert_bil_eur_a&lang=en

económicas entre programas de saúde, as análises de custo-utilidade são as mais recomendadas (Silva et al, 1998). Relativamente à população em estudo nos diferentes artigos, catorze deles dizem respeito a avaliações a pacientes com Doença de Crohn, sendo que o número é o mesmo para pacientes com Colite Ulcerosa. Os tipos de tratamentos principais em que os estudos se focam estão divididos em quatro terapias biológicas: o Infiximab, com vinte e dois estudos a utilizar esta terapia; quatro estudos a utilizarem o Adalimumab; três estudos a terem como principal terapia o Golimumab e para terminar, três estudos com o Vedolizumab como terapia biológica. Os comparadores utilizados nos estudos que foram relacionados com as terapias biológicas apresentam diferentes características, sendo a terapia convencional o comparador mais utilizado (dezoito vezes). O infliximab e o adalimumab foram utilizados como comparadores em quatro e três estudos, respetivamente, sendo que a opção “sem tratamento”, a cirurgia e o golimumab foram utilizados em um estudo cada. Por fim, a ciclosporina foi utilizada como comparador em dois estudos. Quanto ao horizonte temporal dos estudos analisados, a maioria utilizou apenas um ano, sendo treze o número de estudos que optaram por esta abordagem. Cinco estudos optaram pelo horizonte temporal de cinco anos e quatro estudos pelo horizonte de dez anos. Alguns estudos também utilizaram horizontes mais alargados, sendo que três deles utilizaram trinta anos e outros dois sessenta anos. Por fim, o horizonte temporal *Lifetime* foi utilizado por duas vezes. Quanto ao tipo de sistema de saúde, este ponto vai ser mencionado numa subsecção posterior. De referir que alguns estudos utilizaram mais que uma das características descritas anteriormente.

4.2. Terapias biológicas vs Terapias convencionais

A comparação das diversas análises económicas relacionadas com as terapias biológicas, no tratamento de pacientes com DII, acarreta diversas dificuldades. As diferenças relacionadas com a perspetiva da análise, o tipo de sistema de saúde associado ao estudo, o horizonte temporal, a obtenção dos dados e outros parâmetros torna a comparação uma tarefa árdua e muitas vezes inconclusiva. No entanto, a maioria dos estudos de avaliação económica das terapias biológicas focam-se na comparação destas com as terapias convencionais. As TC são a primeira opção de tratamento, mas existe a probabilidade de este tipo de tratamento fracassar. Posto isto, é importante perceber o impacto económico que as terapias biológicas terão na gestão hospitalar, e ainda, se estas podem ser, desde logo, a primeira via de tratamento.

Mais de metade dos estudos analisados apresentam a comparação entre terapias biológicas e terapias convencionais, sendo dezanove os que abordam esta temática. As principais terapias biológicas alvo das avaliações económicas são o IFX e o ADA, existindo ainda estudos que apresentam outras terapias biológicas.

4.2.1. Infiximab

O IFX foi a primeira terapia biológica a ser aprovada para o tratamento das DII. Os estudos com o intuito de perceber a viabilidade económica deste fármaco apareceram no início do séc. XXI e prolongam-se até ao presente.

Após a análise dos diferentes estudos, conclui-se que os resultados são amplos e diferenciados. A terapia biológica IFX nunca se apresenta como dominante em relação às TC (menor custo, maior eficácia), porém existem estudos onde apresentam uma relação incremental de custo-utilidade, ou em inglês *Incremental cost-utility ratio* (ICUR) dentro dos limites referentes aos países onde os estudos são desenvolvidos. Dois exemplos desses estudos são Lindsay, Punekar, Morris e Chung-Faye (2008) e Bodger, Kikuchi e Hughes (2009). Ambos foram realizados no Reino Unido (RU) e são referentes à indução e manutenção da remissão em pacientes com DC. Os ICURs referentes a estas comparações estão abaixo do limite definido no RU, podendo assim o IFX ser considerado uma opção economicamente viável, já que apresente uma eficácia muito superior às TC. Na análise conduzida foram ainda descobertos dois estudos, em pacientes com CU, que mostram que o IFX alia a eficácia ao custo. Os estudos de Tsai, Punekar, Morris e Fortun (2008) e Hyde, Bryan, Juarez-Garcia, Andronis e Fry-Smith (2009) foram igualmente conduzidos no RU, com o objetivo de induzir e manter a remissão nos doentes. Os ICURs das duas avaliações são muito semelhantes e encontram-se abaixo do limiar não-oficial, definido no RU, mostrando assim que o IFX também é uma opção economicamente viável na CU. Existe ainda outro estudo, conduzido por Rencz et al (2017), que coloca o IFX com um ICUR que varia entre 38 859€/QALY e 98 166€/QALY. Neste intervalo de valores, encontram-se ICURs relacionados com 9 países europeus (Alemanha, Bélgica, Espanha, França, Holanda, Hungria, Itália, Reino Unido e Suécia), com diferentes sistemas de saúde e limiares de aceitação de novas terapias. Os resultados detalhados acerca destes estudos podem ser consultado na tabela 3 e na tabela 4.

Tabela 3. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com doença de Crohn, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais.

Referência Bibliográfica / País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Arseneau et al (2001) EUA	Tratamento de fístulas perianais consequentes da DC	IFX I	TC	1 ano	11 315,84 €	3 273,82€	0,78	0,76	402 100,90 €/QALY
		IFX II			11 439,15€		0,78		408 266,20 €/QALY
		IFX III			7 538,62€		0,77		426 479,30 €/QALY

Tabela 3. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com doença de Crohn, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais (cont.)

Referência Bibliográfica / País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Marshall et al (2002) CAN	Indução e manutenção da remissão	IFX (A)	TC	1 ano	25 060,11€	19 610,88€	0,6433	0,6281	357 496,20 €/QALY
		IFX (B)			27 086,30€		0,6455		947 223,50 €/QALY
		IFX (C)			42 609,28€		0,6568		1 373 310 €/QALY
Jaisson-Hot et al (2004) França	Doença moderada a grave Manutenção da remissão	IFX (infusões)	Cirurgia+ TC	Lifetime	146 637,20€	87 266,84€	30,38	29,62	77 969,80 €/QALY
		IFX (manutenção)			840 994,40€		30,38		959 686,40 €/QALY
Lindsay et al (2008) RU	DC no lúmen e fistulizante Manutenção da remissão	IFX (lúmen)	TC	5 anos	42 795,72€	36 176,44€	2,145	1,959	35 498,48 €/QALY
		IFX (fístulas)			50 525,01€		42 783,49€		2,449
Ananthakrishnan et al (2009) EUA	Manutenção da remissão Evitar a recorrência pós-cirúrgica	IFX (caso base)	TC	1 ano	21 038,69€	2 698,12€	0,828	0,8209	2 620 081 €/QALY
		IFX (pacientes de alto risco)			21 123,24€		5 343,04€		0,825
Bodger et al (2009) RU	Doença moderada a grave I&M da remissão	IFX (1 ano)	TC	60 anos	68 380,21€	59 087,14€	14,568	14,209	25 882,04 €/QALY
		IFX (2 anos)			75 454,21€		14,901		28 938,97 €/QALY
		ADA (1 ano)			63 489,12€		14,682		9 768,60 €/QALY
		ADA (2 anos)			72 130,05€		15,156		14 067,55 €/QALY

Tabela 3. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com doença de Crohn, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais (cont.)

Referência Bibliográfica / País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Loftus Jr et al (2009) RU	DC ativa I&M da remissão	ADA (doença grave)	TC	1 ano	14 784,69€	12 218,23€	0,8516	0,7339	21 825,15 €/QALY
		ADA (doença moderada a grave)			13 173,35€	9 033,58€	0,8647	0,7743	40 544,66 €/QALY
Blackhouse et al (2012) CAN	DC refratária I&M da remissão	IFX	TC	5 anos	87 182,74€	27 576,27€	2,721	2,555	359 400,70 €/QALY
		ADA			73 313,20€		2,701		311 605,30 €/QALY
Doherty et al (2011) EUA	Prevenção de recorrência após resseção intestinal	IFX	Sem tratamento	1 ano	23 531,30€	1 832,32€	0,87	0,84	1 715 576 €/QALY
		IFX		5 anos	105 041,90€	5 694,82€	3,66	3,55	2 157 045 €/QALY
Rencz et al (2017) EUR	DC moderada a grave I&M da remissão	IFX	TC	5 anos					38 859 - 98 166 €/QALY
		Biossimilar Infliximab							35 790,30 - 79 759,17 €/QALY
		Vedolizumab							170 517,30 - 290 627 €/QALY
		ADA							70 870 - 153 090 €/QALY

Em contrapartida, 8 estudos analisados apresentam resultados antagónicos. Nestas avaliações, a terapia biológica IFX é considerada economicamente inviável, sendo, por vezes, os ICURs na ordem dos milhões de Euros. Existem 5 estudos que demonstram a premissa anterior, em pacientes com DC: Marshall et al (2002), realizado no Canadá (CAN) e com ICURs que variam entre 350 000€/QALY e mais de 1 milhão de euros, dependendo da estratégia de aplicação do IFX; Jaisson-Hot, Flourié, Descos e Colin (2004), um estudo francês com resultados semelhantes; Ananthakrishnan, Hur, Juillerat e Korzenik (2009) e Doherty, Miksad, Cheifetz e Moss (2011),

dois estudos realizados nos Estados Unidos da América (EUA), referentes à prevenção da recorrência pós-cirúrgica, que apresentam valores avultados na ordem dos milhões de Euros e, ainda, Blackhouse et al (2012), realizado no Canadá, com ICURs de 300 000€/QALY. Para complementar, existem 3 estudos com foco em pacientes com CU: Xie et al (2009) e Ung et al (2014), conduzidos no Canadá e Stawowczyk, Kawalec e Pilc (2016a), um estudo polaco, com um ICUR na casa dos 100 000€/QALY. Os resultados detalhados acerca destes estudos podem ser consultados na tabela 3 e na tabela 4. Estas avaliações económicas demonstram que a substituição das terapias convencionais pelas terapias biológicas não seria uma opção economicamente viável.

Tabela 4. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com colite ulcerosa, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais.

Referência Bibliográfica / País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Tsai et al (2008) RU	Manutenção em pacientes CU moderada a grave	IFX	TC	10 anos	71 855,54 €	61 698,88 €	4,154	3,767	26 269,94 €/QALY
Hyde et al (2009) RU	I&M da remissão CU moderada a grave	IFX	TC	10 anos					31 761,10 €/QALY
Punekar et al (2009) RU	Tratamento de exacerbações agudas	IFX	Ciclosporina	1 ano	26 471,34 €	24 170,58 €	+ 0,09		26 068,54 €/QALY
Xie et al (2009) CAN	I&M da remissão CU moderada a grave	IFX (5mg) + ADA	TC	5 anos	60 873,87 €	17 851,11 €	2,178	2,015	263 403,29 €/QALY
		IFX (5mg ou 10mg) + ADA			74 493,91 €		2,149		423 357,19 €/QALY
Chaudary et al (2013) Holanda	Tratamento de exacerbações agudas	IFX	Cirurgia	1 anos	18 870,57 €	15 460,77 €	0,80	0,58	16 190,73 €
			Ciclosporina			16 351,10 €		0,70	26 850,36 €
Ung et al (2014) CAN	I&M da remissão CU moderada a grave	IFX	TC	10 anos	86 382,72 €	75 805,24 €	3,284	3,204	115 470,78 €/QALY
Tappenden et al (2016) RU	I&M da remissão CU moderada a grave	ADA	TC	60 anos	107 336,98 €	86 625,47 €	10,82	10,47	59 159,94 €/QALY

Tabela 4. Detalhes das avaliações económicas, em pacientes com colite ulcerosa, que comparam as terapias biológicas com as terapias convencionais (cont.)

Referência Bibliográfica / País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Stawowczyk et al (2016a) Polónia	I&M da remissão CU moderada a grave	IFX	TC	30 anos	24 171,12 €	7 199,21 €	14,296	14,123	97 736,64 €/QALY
Stawowczyk et al (2016b) Polónia	I&M da remissão CU moderada a grave	ADA (SNS)	TC (SNS)	30 anos	21 318,93 €	10 298,25 €	15,204	15,064	78 784,20 €/QALY
		ADA (sociedade)	TC (sociedade)		97 046,77 €	86 701,95 €			73 957,99 €/QALY
Stawowczyk et al (2016c) Polónia	I&M da remissão CU moderada a grave	Golimumab (SNS)	TC (SNS)	30 anos	22 665,07 €	11 051,17 €	19,241	19,118	95 024,24 €/QALY
		Golimumab (sociedade)	TC (sociedade)		73 553,36 €	62 440,50 €			90 925,77 €/QALY

4.2.2. Adalimumab

Quanto à outra terapia biológica mais utilizada, o ADA, também foram identificadas avaliações que comparam esta alternativa biológica com as TC. Ao todo, seis estudos recorreram a esta comparação, porém, mais uma vez, foram encontrados resultados distintos.

O estudo de Bodger et al (2009), já abordado aquando da comparação do IFX com as TC, faz igualmente uma comparação das TC com o ADA. Os resultados são favoráveis ao ADA em termos de QALYs ganhos e às TC em termos de custos, já que o seu custo é inferior. No entanto, a relação incremental de custo-utilidade é aceitável, apresentando-se assim o ADA como uma terapia com custo-utilidade, em pacientes com DC. O estudo de Loftus Jr et al (2009), realizado também no RU e em pacientes com DC, apresenta resultados semelhantes, com os autores a concluírem que o ADA é uma alternativa economicamente viável às TC. No outro extremo, no que diz respeito aos resultados e conclusões, encontram-se quatro estudos: o estudo de Blackhouse et al (2012), já referido anteriormente, apresenta um custo incremental por QALY de 311 605,30€/QALY, descartando esta terapia; o estudo de Rencz et al (2017), realizado em 9 países europeus e em pacientes com DC, apresenta igualmente ICURs que não são sustentáveis para as economias em causa; Tappenden et al (2016), realizado no RU, que tem como foco pacientes com CU, conclui que o custo incremental por QALY da terapia biológica ADA é de 59 159,94€/QALY, ou seja, superior ao limite aconselhável instaurado nesse país, e o estudo de Stawowczyk, Kawalec e Pilc (2016b), conduzido em pacientes polacos com CU, apresenta um

ICUR superior ao do estudo anterior, por isso os autores apresentam conclusões similares. Todas os detalhes acerca dos estudos mencionados anteriormente estão disponíveis nas tabelas 3 e 4.

Ao confrontar estes resultados, ficam dúvidas acerca da viabilidade económica da terapia biológica ADA, em comparação com as TC, já que existem dois estudos que emitem um parecer positivo acerca da viabilidade económica e quatro estudos em que as conclusões apontam para o facto de esta opção biológica, dificilmente, poder ser considerada ideal, em termos puramente económicos.

4.2.3. Outras terapias biológicas

Para complementar, foram consultados dois estudos que conduzem comparações de três novas terapias biológicas com as terapias convencionais. O estudo de Rencz et al (2017), conduzido em 9 países europeus, em pacientes com DC, analisa duas dessas terapias biológicas. Esta é a única avaliação acerca de biossimilares, sendo neste caso o biossimilar em estudo é do IFX. Este fármaco apresenta as mesmas características que o IFX, com um custo substancialmente inferior, podendo ser comparada a um genérico. O seu custo incremental por QALY, tendo as TC como comparador, varia entre 35 790,30€/QALY e 79 759,17€/QALY, dependendo dos custos associados a cada país. A título de exemplo, a Bélgica é o país onde o ICUR é mais baixo, estando no eixo oposto a Suécia, apresentando o valor mais elevado. Este estudo avalia ainda o vedolizumab, porém esta terapia biológica apresenta ICURs muito elevados, tornando esta terapia economicamente inviável. Os detalhes deste estudo estão presentes na tabela 3.

O último estudo referente a esta questão analisado, pertence a Stawowczyk, Kawalec e Pilc (2016c), onde foi conduzida uma análise de custo-utilidade, na Polónia, em pacientes com CU, com o objetivo de comparar o golimumab com as TC. Os resultados mostram custos incrementais por QALY na ordem dos 90 000€/QALY, levando os autores a concluir que esta terapia não apresenta uma relação satisfatória de custo-utilidade. Todos os detalhes referentes a este e a outros estudos relacionados com a CU estão representados na tabela 4.

4.2.4. Exacerbações agudas

As exacerbações agudas são agravamentos e irritações que acontecem nas DII. Na análise, foram encontrados três artigos que avaliam a utilização do IFX, no tratamento destas exacerbações, usando como tratamento comparador as TC.

Os estudos de Punekar e Hawjins (2009) e Chaudary e Fan (2012) são avaliações de custo-utilidade, em pacientes com CU. A investigação de Punekar e Hawkins (2009) foi conduzida no RU e a de Chaudary e Fan (2013) na Holanda. Os resultados de ambas as análises conferem à terapia biológica IFX o estatuto de boa alternativa às TC, no tratamento de exacerbações agudas, sendo os ICURs aceitáveis. Em contrapartida, o estudo de Arseneau, Cohn, Corninelli e Connors Jr. (2001), realizado nos EUA, e focado em pacientes com DC, conclui que a terapia

com IFX não é economicamente viável, nas condições do estudo em causa. Os ICURs situam-se por volta dos 400 000€/QALY, um valor muito elevado e incomportável. Posto isto, o uso de IFX parece ser uma mais-valia na CU, enquanto que na DC, no único estudo existente, a abordagem não apresente uma relação de custo-utilidade. Os detalhes dos estudos estão representados nas tabelas 3 e 4.

4.3. Terapias biológicas - Comparação

As duas principais terapias utilizadas no tratamento das DII são o IFX e o ADA. Existem alguns estudos que abordam a comparação entre as duas opções de tratamento. O IFX é considerada a terapia biológica de eleição, no entanto, se forem considerados alguns resultados, esta premissa pode ser posta em causa.

Dos estudos analisados, foram identificados cinco que realizam análises comparativas de custo-utilidade entre as duas terapias biológicas. Pacientes com DC aparecem representados em três desses estudos, sendo os outros dois centrados em pacientes com CU.

Nos estudos onde a população em estudo é composta por pacientes com DC existem diferenças significativas nos resultados. O estudo de Tang, Armstrong e Lee (2012), mostra que o IFX é dominante em relação ao ADA, já que apresenta um custo menor e um valor de QALYs similar. No estudo de Andrew et al (2009), os resultados são opostos, com os autores a concluírem que o ADA é dominante em relação ao IFX, pelas mesmas razões invocadas no caso anterior. Por fim, o estudo de Blackhouse et al (2012), conclui que o IFX é mais eficaz que o ADA, apresentando um valor superior no que diz respeito aos QALYs, mas o seu custo também é superior ao seu comparador. Estes valores combinados resultam num ICUR muito elevado, tornando a alternativa de tratamento IFX economicamente inviável. Os valores estão representados na tabela 5.

Tabela 5. Descrição de estudos com pacientes com doença de Crohn.

Referência Bibliográfica/ País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Tang et al (2012) EUA	DC moderada a grave Terapia inicial	IFX	Certolizumab	1 ano	22 552,66€	27 701,33€	0,796	0,800	Dominante
			ADA			26 184,12€		0,799	Dominante
			Natalizumab			29 707,82€		0,790	Dominante

Tabela 5. Descrição de estudos com pacientes com doença de Crohn (cont.)

Referência Bibliográfica/ País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Andrew et al (2009) EUA	DC moderada a grave Tratamento de manutenção	ADA	IFX	1 ano	34 801,01€	39 793,28€	0,865	0,851	Dominante
Blackhouse et al (2012) CAN	DC refratária I&M da remissão	IFX	ADA	5 anos	87 102,74€	73 313,20€	2,721	2,701	727 272,40 €/QALY

Quando a população dos estudos se centra em pacientes com CU, também existem disparidades entre os dois estudos analisados. O estudo de Tappenden et al (2016), apresenta uma análise de custo-utilidade onde a terapia ADA é dominante em relação ao IFX, sendo o seu custo inferior, com um maior valor de QALYs. O estudo de Trigo-Vicente, Gimeno-Ballester, Montoiro-Allué e López-Del Val (2017), por sua vez, apresenta o IFX como a alternativa com maior valor de QALYs e também mais dispendiosa. O ICUR associado a esta terapia, em relação ao ADA, é de 45 582,07 €/QALY. Os valores estão representados na tabela 6.

Tabela 6. Descrição de estudos com pacientes com colite ulcerosa.

Referência Bibliográfica/ País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Tappenden et al (2016) RU	I&M da remissão CU moderada a grave	ADA	TC	60 anos	107 336,98 €	86 625,47 €	10,82	10,47	59 159,94 €/QALY
			IFX			113 659,15 €		10,81	Dominante
			Golimumab			106 001,47 €		10,63	Dominante
Trigo-Vicente et al (2017) Espanha	I&M da remissão CU moderada a grave	IFX	ADA	10 anos	103 802,74 €	62 767,03 €	5,070		45 582,07 €/QALY
		Vedolizumab			146 985,13 €			6,000	90 531,79 €/QALY
		Golimumab			65 378,22 €			5,071	2 175 992 €/QALY

Tabela 6. Descrição de estudos com pacientes com colite ulcerosa (cont.)

Referência Bibliográfica/ País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Wilson et al (2018) RU	I&M da remissão CU moderada a grave	Vedolizumab	IFX	Lifetime	237 592,46 €	245 496,78 €	14,077	13,788	Dominante
			ADA			232 033,12 €		13,872	27 133,01 €/QALY
			Golimumab			238 291,98 €		13,809	Dominante

Como a amostra é pequena, estas disparidades apresentam-se como um fator de preocupação, dado que os resultados aparentam diferenças significativas. Estas disparidades nos resultados podem ser explicadas pela estratégia escolhida em cada estudo, para a obtenção de dados relativamente a dois parâmetros chave: custos e eficácia. Em relação aos estudos da DC, existem várias fontes de dados para os custos: no estudo de Tang et al (2012) (realizado nos EUA), os custos dos fármacos são provenientes dos preços de prescrição online; no estudo de Andrew et al (2009) (realizado nos EUA), esses mesmos custos são obtidos através do *Wholesale acquisition cost* e de outro estudo publicado e no estudo de Blackhouse et al (2012) (realizado no Canadá), os custos são obtidos através dos fabricantes dos fármacos e de painéis de peritos. No que diz respeito à eficácia os três estudos também apresentam diferentes fontes: Tang et al (2012) utiliza 6 estudos acerca da eficácia das terapias biológicas; Andrew et al (2009) utiliza apenas os ensaios clínicos CHARM e ACCENT I, e Blackhouse et al (2012) foca-se nos valores de eficácia de outra análise económica e num ensaio clínico, Classic I. Nos estudos da CU, estas diferenças na obtenção de dados também se refletem. Em termos de custos, o estudo de Tappenden et al (2016) (realizado no Reino Unido), utiliza o Formulário Nacional Britânico, enquanto que o estudo de Trigo-Vicente et al (2017) (realizado em Espanha), obtém os dados referentes aos custos do próprio sistema nacional de saúde. Em termos de eficácia as proveniências também são diferentes: Tappenden et al (2016) retira dados de uma meta-análise realizada pelo mesmo autor e Trigo-Vicente et al (2017), recolhe os dados de quatro ensaios clínicos randomizados.

Tendo em conta todas estas informações relativas às diferentes proveniências dos dados referentes aos custos e eficácia, é possível justificar as diferenças entre os vários estudos. Em ambas as DII, é de notar a diferença nos resultados obtidos, não sendo possível concluir qual das duas terapias biológicas (IFX ou ADA) é mais benéfica para a saúde dos pacientes e para a economia.

O Vedolizumab é mais um exemplo de terapia biológica utilizada no tratamento de pacientes com DC e CU. Como é uma terapia recente, ainda não existem estudos de custo-efetividade,

nem de custo-utilidade desta terapia na DC, porém, dos estudos analisados, foi possível encontrar duas análises de custo-utilidade e uma de custo-efetividade, relacionados com a CU.

O estudo de Trigo-Vicente et al (2017), realizado em Espanha, tem como objetivo perceber se as diferentes terapias biológicas são economicamente viáveis para serem prática comum no tratamento de pacientes com CU. Neste caso, o vedolizumab é comparado diretamente com o ADA, tendo em conta um horizonte temporal de 10 anos. O vedolizumab é um fármaco que não pode ser injetado pelo próprio doente, ao contrário do ADA, logo aos custos hospitalares, custos dos fármacos e demais custos diretos, ainda tem de ser adicionado os custos relacionados com as injeções em meio hospitalar. Posto isto, este estudo mostra que o vedolizumab, apesar de mais eficaz que o ADA, apresenta um custo duas vezes superior ao seu comparador, tornando assim a relação incremental de custo-utilidade elevada para os padrões europeus. O estudo de Wilson et al (2018), desenvolvido no Reino Unido, também está assente numa análise de custo-utilidade ao vedolizumab, sendo desta feita os comparadores várias terapias biológicas (IFX, ADA e Golimumab). O horizonte temporal deste estudo é a vida inteira dos pacientes, e é relativo a um tratamento de indução e manutenção da remissão em pacientes com CU. Os resultados mostram que o vedolizumab é dominante em relação ao IFX e ao golimumab (menor custo e maior valor de QALYs), sendo que o ADA apresenta valores inferiores. No entanto, o custo incremental por QALY associado ao vedolizumab, quando comparado com o ADA, é relativamente baixo, apresentando-se como uma alternativa economicamente viável. Os valores estão representados na tabela 6.

Existem ainda 2 estudos que desenvolvem uma comparação entre o ADA e o golimumab, sendo esta outra terapia biológica para o tratamento das DII. Estes dois estudos têm em consideração pacientes com CU. O estudo de Tappenden et al (2016) compara o ADA ao golimumab, e conclui que existe dominância por parte do ADA, sendo o custo das duas terapias muito semelhante e os QALYs associados à terapia com golimumab inferiores. No estudo de Trigo-Vicente (2017), apesar do valor de QALYs do golimumab ser superior ao do ADA (+0,001), o custo é superior, resultando assim num custo incremental por QALY na ordem dos milhões de Euros, tornando esta opção impraticável. Os valores estão representados na tabela 6. Com as conclusões destes dois estudos é possível perceber que, pelo menos para já e tendo em conta os resultados, esta terapia não deve ser considerada como tratamento biológico principal na indução e manutenção da remissão em pacientes com CU.

Perda de resposta ao Infliximab

O IFX é a terapia biológica mais utilizada quando a opção terapêutica passa pela indução e manutenção da remissão nas DII. Porém, em alguns casos é possível que os pacientes percam a resposta à dose normal desta terapia. Quando isso acontece, na maioria dos casos, existe um aumento da dose do IFX, para nova indução da remissão. Nem sempre este tratamento resulta, e existe a preocupação de perceber qual a melhor alternativa quando o caso de perda de

resposta acontece. Nos estudos analisados, existem dois que abordam esta situação específica. No estudo de Kaplan, Hur, Sandborn e Feagan (2007), é comparada a opção de aumento da dose de IFX para o dobro, com a mudança de terapia biológica, neste caso o ADA. No estudo de Velayos, Kahn, Sandborn e Feagan (2013), a abordagem é diferente, sendo que a opção de terapia que está em estudo refere-se à realização de testes e exames, para perceber o porquê da perda de resposta à terapia biológica, antes do aumento da dose de IFX, que é o comparador. Nos dois casos, o aumento da dose de IFX não se apresenta como uma opção viável: no primeiro caso apresenta um ICUR demasiado elevado, e no segundo é dominado pela estratégia baseada em testes. Estes resultados estão expressos na tabela 7.

Tabela 7. Descrição estudos quando ocorre a perda de resposta ao infliximab.

Referência Bibliográfica/ País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Kaplan et al (2007) EUA	Perda de resposta ao IFX em pacientes com DC	Aumento da dose infliximab (10mg/kg)	Adalimumab	1 ano	28 871,41€	18 395,38€	0,79	0,76	338 953,80 €/QALY
Velayos et al (2013) EUA	Doentes DC com perda de resposta Infliximab	Estratégia baseada em teste	Aumento da dose Infliximab	1 ano	28 442,83€	33 258,56€	0,801	0,800	Dominante

Tendo em conta estes resultados, o aumento da dose do IFX, após a perda de resposta à dose normal, não se apresenta como uma estratégia que alie o custo à eficácia, sendo que existem opções, como a mudança de terapia, mais eficazes e com custos inferiores.

Foram encontradas ainda duas avaliações de custo-efetividade que não apresentam como unidade de medida os QALYs. No estudo de Yokomizo, Limketkai e Park (2016), conduzido nos EUA, a unidade de medida de saúde é a cicatrização da mucosa, sendo que o objetivo é perceber qual o valor despendido com cada terapia biológica para que se atinja uma cicatrização da mucosa. Os resultados mostram que o IFX é a terapia que acarreta menos custos, sendo o vedolizumab a que obriga a uma maior despesa. Os detalhes do estudo estão representados na tabela 8.

Tabela 8. Descrição de estudo de custo-efetividade (i).

<i>Referência Bibliográfica/ País do estudo</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Terapia Biológica</i>	<i>Duração</i>	<i>Custo por cicatrização da mucosa</i>
Yokomizo et al (2016) EUA	Induzir remissão clínica CU	IFX	1 ano	87 414,91 €
		Golimumab		278 873,40 €
		Vedolizumab		266 172,50 €

O outro estudo de custo-efetividade, conduzido por Toor, Druyts, Jansen e Thorlund (2015) no Canadá, tem como unidade de medida de saúde o custo por remissão e resposta adicional. Neste estudo, são comparadas três terapias biológicas com as TC, sendo que o golimumab é a terapia que apresenta um custo incremental inferior, o IFX um custo incremental médio e o ADA o custo incremental superior, entre as três alternativas. Os detalhes estão representados na tabela 9.

Tabela 9. Descrição de estudo de custo-efetividade (II).

<i>Referência Bibliográfica/ País do estudo</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Terapia Biológica</i>	<i>Comparador</i>	<i>Duração</i>	<i>Custo por remissão adicional</i>	<i>Custo por resposta adicional</i>
Toor et al (2015) CAN	Induzir remissão e resposta CU	Golimumab	TC	1 ano	722,23 €	530,65 €
		IFX			1 261,09 €	903,49 €
		ADA			5120,45 €	1 627,11 €

4.4. Tipos de sistema de saúde

Neste trabalho são analisadas avaliações económicas de treze países distintos. As similaridades entre os sistemas sociais e de saúde existem quando comparados alguns desses países, no entanto, é de ressaltar que existem países com organização institucional e pública totalmente antagónica.

Como foi demonstrado nas duas subsecções anteriores, as terapias biológicas apresentam, maioritariamente, maior eficácia que as terapias convencionais. Porém, o grande entrave ao estabelecimento destes fármacos como primeiras opções de tratamento prende-se com o seu custo elevado. Através da análise dos resultados, é perceptível que os custos associados às

terapias biológicas são muito superiores aos dos seus comparadores e, por vezes, a sua elevada eficácia acaba por não prevalecer na decisão. No entanto, também é possível constatar que a localização do estudo influencia os possíveis resultados finais das avaliações económicas, ou seja, no caso em estudo, o custo incremental por QALY das terapias biológicas.

Segundo Barros e Gomes (2002), existem três categorias de países, tendo em conta a forma como obtêm o financiamento dos cuidados de saúde: 1) sistemas de cuidados de saúde baseados no modelo de Bismarck (dependem predominantemente dos seguros sociais); 2) sistemas de cuidados de saúde baseados no modelo de Beveridge (dependem predominantemente dos impostos) e 3) sistemas de cuidados de saúde mistos, ou seja, aplicam os dois conceitos. Dos treze países correspondentes às avaliações económicas em estudo, conclui-se que cinco desses países pertencem ao primeiro grupo (Alemanha, Bélgica, EUA, França e Holanda), cinco deles pertencem ao grupo 3 (Canadá, Espanha, Hungria, Itália e Polónia), sendo que apenas dois seguem um modelo de Beveridge, pertencendo ao grupo 2 (RU e Suécia).

Tendo em conta que o modelo de Bismarck e o modelo de Beveridge são sistemas de proteção social opostos, é possível realizar uma análise comparativa entre as avaliações económicas em países tipo de cada sistema. Dos estudos analisados, os EUA e o RU apresentam-se com a maior representatividade. Estes dois estados soberanos são muitas vezes apontados como estandartes do sistema de Bismarck e Beveridge, respetivamente, sendo por isso possível recorrer à comparação dos resultados dos estudos apresentados nas duas nações.

A comparação principal e que tem maior destaque é a diferença entre os custos incrementais por QALY, nos dois países. Dos estudos analisados nos EUA, os custos incrementais por QALY, das terapias biológicas quando comparadas com as terapias convencionais, variam entre os 400 000 €/QALY e os 2 milhões de Euros por QALY (Ananthakrishnan et al, 2009; Doherty et al, 2011). Apesar de, neste país, o limiar de aceitação de novas terapias e tecnologias ser elevado, estes valores estão bem fora dos limites. Por outro lado, as avaliações económicas conduzidas no RU, apresentam valores incrementais entre 9 000€/QALY e 60 000 €/QALY (Bodger et al, 2009; Tappenden et al, 2016). Estes valores são muito inferiores, no entanto é importante ressaltar que o limiar de aceitação no RU é cerca de um terço do limiar presente nos EUA.

Os custos referentes às terapias biológicas também foram motivo de análise. Nos estudos conduzidos nos EUA, as terapias biológicas apresentam custos anuais entre os 20 000€ e os 40 000€ (Tang et al, 2012; Andrew et al, 2009), sendo que estes valores estão acima da média dos outros países. Já no RU, a média de custos das terapias biológicas, no prazo de 1 ano, situa-se por volta dos 10 000€/anuais. Através destes resultados, é possível verificar que os custos referentes às terapias biológicas são duas a quatro vezes superiores nos EUA, comparando com o RU.

Esta diferença entre os ICURs e os custos das terapias biológicas nas duas regiões têm várias causas prováveis. Uma das situações que podem desencadear esta diferença é a disparidade dos princípios em que assentam os sistemas de proteção social nos dois países. A ausência de

um sistema nacional de saúde nos EUA é um assunto muito discutido, no entanto o sistema político e as tradições culturais do país tornam esta questão desafiadora. No que diz respeito a cuidados de saúde, os EUA têm um gasto per capita superior ao de outros países, mas mantêm-se medianos quando o tema em questão são as métricas de desempenho na saúde (Neumann e Saret, 2014). Décadas após a promoção generalizada da análise de custo-eficácia para a comunidade médica dos EUA, um dos desenvolvimentos mais notáveis é a relutância dos decisores políticos americanos e das organizações privadas de cuidados de saúde em utilizar formalmente a abordagem. O programa de saúde Medicare, que é um sistema de seguros de saúde gerido pelo governo dos Estados Unidos da América e destinado às pessoas de idade igual ou maior que 65 anos ou que verifiquem certos critérios de rendimento, mantém a política de não utilizar estudos de avaliação económica, ao considerar a possibilidade de novas terapias.

Em 1989, ainda houve um pedido formal para que se utilizassem as avaliações económicas como um critério para implementação de novas terapias, mas foi recusada. Outro exemplo é o Projeto de Revisão da Eficácia dos Fármacos, que é constituído por uma aliança de 15 estados e organizações privadas, e tem como função a revisão de evidências clínicas de novos medicamentos prescritos, no entanto deixa de lado o impacto económico destas novas terapias (Neumann e Sullivan, 2006). Com o passar dos anos, foram criados incentivos para que os pacientes e os prestadores de serviço mudem de mentalidade e que comecem a utilizar opções que apresentem custo-eficácia (Neumann e Saret, 2014).

Por outro lado, em nações como o RU, o uso de avaliações económicas é extenso e o QALY é a principal medida de ganho de saúde. O Instituto Nacional de Saúde e Excelência em Cuidados do RU é o organismo responsável pelas instruções e validações referentes às avaliações económicas, essenciais para o bom funcionamento do SNS, já que são estas avaliações têm como objetivo orientar e nortear os cuidados de saúde (Torbica, Tarricone e Drummond, 2018). Como apresentam orientações específicas e conferem uma maior importância a estas avaliações, visto que seguem os resultados para a mudança de políticas públicas, é presumível que exista um maior valor incremental em termos de informação nestes estudos, quando comparados com outros países.

4.5. Inclusão de custos indiretos

Dos vinte e oito estudos analisados, vinte e seis deles apresentam as avaliações económicas na perspetiva do Sistema Nacional do país correspondente ou então da perspetiva do terceiro pagador. No entanto, dois estudos realizados na Polónia, do mesmo autor, optaram por utilizar a perspetiva da sociedade, em complemento com a perspetiva do sistema nacional de saúde. Os cuidados de saúde na Polónia são assegurados por um fundo de saúde nacional denominado por *Narodowy Fundusz Zdrowia*.

Como foi dito, os dois estudos apresentam a avaliação económica da perspectiva do sistema nacional de saúde, onde são apenas contabilizados os custos diretos, que incluem os custos de iniciação e manutenção do tratamento com as terapias biológicas (custos do fármaco e de administração), tratamento convencional, custos de monitorização e hospitalização, custos de cirurgia e os custos de tratamento de complicações após a cirurgia. A outra perspectiva abordada nos estudos é a perspectiva da sociedade, sendo que em avaliações onde é utilizado este tipo de perspectiva é necessário considerar os custos indiretos ligados à terapêutica, em adição aos custos diretos. Neste caso, os custos indiretos incluem o absentismo, o presentismo e os custos associados ao abandono antecipado dos doentes do mercado laboral (Stawowczyk et al, 2016b; Stawowczyk et al, 2016c).

Posto isto, com os dados recolhidos é possível realizar uma comparação com o objetivo de perceber o impacto dos custos indiretos, neste tipo de avaliação económica. O estudo de Stawowczyk et al (2016b), representa uma análise de custo-utilidade da terapia ADA. Esta terapia é utilizada durante 1 ano, para indução e manutenção da remissão, sendo que nos restantes 29 anos da análise os pacientes estão sujeitos ao tratamento convencional. Da perspectiva do sistema nacional de saúde polaco, este tratamento apresentaria um impacto financeiro, em 30 anos, de 21 318,93€, representando este valor apenas os custos diretos. Se os pacientes forem tratados apenas com as TC o custo desce para os 10 298,25€. Passando agora para a inovação deste estudo, se analisarmos os resultados através da perspectiva da sociedade, os custos sobem. Com a estratégia com ADA durante 1 ano, os custos diretos e indiretos ascendem a um valor de 97 046,77€. A estratégia apenas com as TC apresenta um custo de 86 701,95€. Se estes resultados forem colocados em termos de percentagem, é possível visualizar de maneira mais clara a diferença entre as duas perspectivas: na estratégia com ADA, os custos indiretos representam 78% dos custos totais (custos diretos=22%), sendo que quando é utilizada a perspectiva da sociedade os custos sofrem um aumento de 4,55 vezes; na estratégia apenas com terapias convencionais os custos indiretos resultam em 88,1% dos custos totais, sendo que o aumento de custos, em relação à perspectiva do sistema nacional de saúde, é de 8,42 vezes.

O outro estudo de Stawowczyk (2016c), é idêntico ao exposto anteriormente, apenas com a particularidade de a terapia biológica em estudo ser o Golimumab. Mais uma vez, ao observar os resultados referentes às duas perspectivas, é possível denotar um aumento exponencial. Na estratégia com Golimumab os custos indiretos têm um peso nos custos totais de 69,2%, e na estratégia só com terapias convencionais apresenta um valor de 82,3%. Os dados referentes aos dois estudos estão expressos na tabela 10.

Tabela 10. Descrição estudos da perspectiva da sociedade e do sistema nacional de saúde.

Referência Bibliográfica/ País do estudo	Pacientes	Terapia Biológica	Comparador	Duração	Custo (€/2018)		QALYs		ICUR
Stawowczyk et al (2016b) Polónia	I&M da remissão CU moderada a grave	ADA (SNS)	TC (SNS)	30 anos	21 318,93 €	10 298,25 €	15,204	15,064	78 784,20 €/QALY
		ADA (sociedade)	TC (sociedade)		97 046,77 €	86 701,95 €			73 957,99 €/QALY
Stawowczyk et al (2016c) Polónia	I&M da remissão CU moderada a grave	Golimumab (SNS)	TC (SNS)	30 anos	22 665,07 €	11 051,17 €	19,241	19,118	95 024,24 €/QALY
		Golimumab (sociedade)	TC (sociedade)		73 553,36 €	62 440,50 €			90 925,77 €/QALY

Como foi referido anteriormente, na revisão de literatura, as recomendações são para que seja adotada uma perspectiva da sociedade, nas avaliações económicas de programas de saúde. No entanto, os custos indiretos são sempre difíceis de calcular, e por essa razão a maioria dos estudos utilizam perspectivas mais restritas. Como é possível de concluir, depois de analisados estes dois estudos, os custos indiretos refletem uma percentagem importante e até maioritária dos custos totais, referentes às diferentes terapêuticas. Por outro lado, esta diferença nos custos não parece ter influência nos ICURs das terapias biológicas, sendo as diferenças entre as duas perspectivas mínimas.

5. Considerações Finais

A gestão do tratamento em pacientes com DII tem vindo a tornar-se um importante pilar na economia em saúde, já que o impacto destas doenças está a aumentar, aumentando também o fardo económico subjacente. Este trabalho tem como objetivo mostrar alguns resultados e criticá-los, com o intuito de tornar mais sustentável a gestão dos, cada vez mais escassos, recursos económicos. No início do trabalho foram elaboradas algumas questões centrais de investigação, e ao longo do mesmo, essas questões foram abordadas, sempre com o intuito de realizar uma crítica construtiva.

Um dos pontos onde existe mais preocupação e debate prende-se com o facto de perceber se as terapias biológicas são alternativas com custo-eficácia, em relação às terapias convencionais. Contudo, ainda não é possível responder de forma clara a esta questão. Os resultados apontam para uma alta eficácia das terapias biológicas, porém apresentam um custo muito elevado. Existem análises onde estas terapias aliam os dois fatores (custo e eficácia), mas por outro lado, foram encontrados casos economicamente insustentáveis. É de grande

importância que sejam conduzidos mais estudos acerca desta questão em particular, para que seja possível retirar conclusões gerais e sustentadas.

Quando é analisada a comparação entre diferentes terapias biológicas, a falta de harmonia dos resultados também acontece. Mais uma vez, devido à limitação de estudos que existe acerca da comparação direta, não é possível retirar conclusões definitas. A disparidade de métodos de recolha de dados, tanto ao nível dos custos, como ao nível da eficácia, entre as várias avaliações económicas torna a comparação entre elas pouco rigorosa e infrutífera.

Durante o processo de composição da revisão de literatura deste trabalho, foi possível perceber que os países que mais utilizam as avaliações económicas possuem recomendações específicas para a sua realização. Aliás, Portugal também apresenta essas recomendações, presentes num artigo do Infarmed. Quando comparados os resultados relativos a duas nações, que apresentam sistemas de proteção social e de saúde bastante distintos, como é o caso do RU (modelo de Beveridge) e dos EUA (modelo de Bismarck), foi possível formular duas conclusões mais aprofundadas. A relação incremental de custo-utilidade, ou por outras palavras, o custo incremental por QALY, apresenta um valor muito inferior no RU, quando comparado com os EUA. Mais ainda, os custos referentes às terapias biológicas também apresentam o mesmo comportamento, ou seja, os custos destas terapias são consideravelmente inferiores no RU. Posto isto, é possível estabelecer uma ligação entre os custos e os custos incrementais e o modelo base de proteção social em vigor em cada país. No entanto, é necessária uma maior base de dados e investigação para que esta ligação possa ser considerada ainda mais representativa.

A última questão levantada no início do trabalho é referente ao papel dos custos indiretos, aquando da realização de avaliações económicas. A dificuldade que existe no cálculo deste tipo de custos é apontado como um entrave na maioria dos estudos analisados, levando a que não sejam considerados, ao invés dos custos diretos. Contudo, duas das avaliações económicas identificadas, apesar dos entraves, incluíram os custos indiretos nos resultados, criando assim um possível debate relativo à importância da sua inclusão. Partindo das análises desses estudos, foi possível retirar algumas ilações importantes, que podem servir como recomendações para futuros estudos nesta temática. Em termos gerais, os custos indiretos representam cerca de 80% dos custos totais avaliados nesses estudos. Pode ainda ser concluído que, neste caso particular, não ocorreram diferenças nos custos incrementais por QALY quando foi utilizada a perspetiva da sociedade (custos indiretos incluídos).

O trabalho apresenta algumas limitações. A primeira limitação que deve ser referida está relacionada com a escassez de estudos que abordam a temática do trabalho. Foram analisados cerca de uma centena de avaliações económicas, referentes às DII, mas só foram consideradas vinte e oito avaliações para fazerem parte do trabalho final. Esta seleção deveu-se ao facto de o objeto de análise apresentar um contexto específico, ou seja, restringido aos estudos acerca das terapias biológicas. E por isso, a nível de sugestões de estudo futuro, surge o alargamento

do leque de terapias abordadas, para que exista uma maior abrangência de resultados. A comparação entre os diferentes estudos também pode ser apontada como uma limitação. Como não existe um guia universal sobre como realizar avaliações económicas, sendo as recomendações diferentes em cada país, as escolhas dos parâmetros é da inteira responsabilidade dos autores das análises. Posto isto, nem sempre os indicadores e parâmetros dos diferentes estudos coincidem, levando a que seja feita uma comparação indireta, com validade científica questionável.

Por fim, a metodologia pode também ser apontada como uma limitação. É usado um método qualitativo, pouco complexo, e que pode ser considerado demasiado subjetivo, sendo que uma metodologia mista poderia enriquecer o trabalho.

5.1. Linhas futuras de investigação

Toda a pesquisa e conhecimento acumulado acerca desta temática permitiu que, com algum espírito crítico, se pudessem evidenciar algumas linhas futuras de investigação no âmbito das avaliações económicas nas DII. A primeira linha de investigação sugeridas é a uniformização das *Guidelines* para a realização de avaliações económicas, por parte de um organismo competente, como é o caso da Organização Mundial de Saúde. Esta uniformização abriria a possibilidade de uma maior capacidade de comparação de resultados entre estudos, levando a que os gestores estivessem mais informados aquando da tomada de decisão.

Outra linha futura de investigação recomendada passa pelo encorajamento na utilização de avaliações económicas em que o tipo de análise seja de custo-utilidade. A maior parte das avaliações já utilizam este tipo de análise, e faz todo o sentido que todas possam seguir este caminho, visto que a comparação entre diferentes programas se torna direta, levando a um maior controlo dos recursos destinados à saúde. Em terceiro lugar, tal como ficou provado nos resultados, rever a importância dos custos indiretos nas avaliações económicas. Estes custos não são normalmente contabilizados, porém correspondem a uma grande parcela dos custos totais e representam, de maneira mais fiel, a realidade.

Por último, mas não menos importante, seria de grande interesse estratégico um estudo de âmbito nacional relacionado com este tema, já que existe uma população de cerca de 15 000 pacientes afetados por este tipo de doença.

6. Bibliografia

- Abraham, C., & Cho, J. H. (2009). Mechanisms of disease. *N Engl J Med*, 361, 2066-78.
- Academy of Managed Care Pharmacy. (2016). The AMCP format for formulary submissions. Version 4.0. *Journal of Managed Care Pharmacy*, 16, 1-32.
- Ananthakrishnan, A. N., Hur, C., Juillerat, P., & Korzenik, J. R. (2011). Strategies for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: results of a decision analysis. *The American journal of gastroenterology*, 106(11).
- Andrew, P. Y., Johnson, S., Wang, S. T., Atanasov, P., Tang, J., Wu, E., ... & Mulani, P. M. (2009). Cost utility of adalimumab versus infliximab maintenance therapies in the United States for moderately to severely active Crohn's disease. *Pharmacoeconomics*, 27(7), 609-621.
- Aniza, I., Hossein, M., Otgonbayar, R., & Munkhtuul, Y. (2008). Importance of economic evaluation in health care decision making. *Journal of Community Health*, 14(1).
- Arseneau, K. O., Cohn, S. M., Cominelli, F., & Connors Jr, A. F. (2001). Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterology*, 120(7), 1640-1656.
- Barros, P. P., & Gomes, J. P. (2002). Os sistemas nacionais de saúde da União Europeia, principais modelos de gestão hospitalar e eficiência no sistema hospitalar português. *Lisboa: Gabinete de Análise Económica. Faculdade de Economia. Universidade Nova de Lisboa*.
- Blackhouse, G., Assasi, N., Xie, F., Marshall, J., Irvine, E. J., Gaebel, K., ... & Goeree, R. (2012). Canadian cost-utility analysis of initiation and maintenance treatment with anti-TNF- α drugs for refractory Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(1), 77-85.
- Bodger, K. (2002). Cost of illness of Crohn's disease. *Pharmacoeconomics*, 20(10), 639-652.
- Bodger, K., Kikuchi, T., & Hughes, D. (2009). Cost-effectiveness of biological therapy for Crohn's disease: Markov cohort analyses incorporating United Kingdom patient-level cost data. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 30(3), 265-274.
- Boschetti, G., Nancey, S., Daniel, F., Pariente, B., Lerebours, E., Duclos, B., ... & Marteau, P. (2016). Costs of Crohn's Disease According to Severity States in France: A Prospective Observational Study and Statistical Modeling over 10 Years. *Inflammatory bowel diseases*, 22(12), 2924-2932.
- Burisch, J., Vardi, H., Pedersen, N., Brinar, M., Cukovic-Cavka, S., Kaimakliotis, I., ... & Avnstrøm, S. (2014). Costs and resource utilization for diagnosis and treatment during the initial

year in a European inflammatory bowel disease inception cohort: an ECCO-EpiCom Study. *Inflammatory bowel diseases*, 21(1), 121-131.

Capri, S., Ceci, A., Terranova, L., Merlo, F., Mantovani, L., & Members of the Italian Group for Pharmacoeconomic. (2001). Guidelines for economic evaluations in Italy: recommendations from the Italian group of pharmacoeconomic studies. *Drug information journal*, 35(1), 189-201.

Chaudhary, M. A., & Fan, T. (2013). Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis in the Netherlands. *Biologics in therapy*, 3(1), 45-60.

Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Rutgeerts, P., Enns, R., Hanauer, S. B., Panaccione, R., ... & Pollack, P. F. (2007). Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*, 132(1), 52-65.

Cookson, R. (2003). Willingness to pay methods in health care: a sceptical view. *Health economics*, 12(11), 891-894.

Cosnes, J., Beaugerie, L., Carbonnel, F., & Gendre, J. P. (2001). Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology*, 120(5), 1093-1099.

Council, S. F. (1999). Dutch guidelines for pharmacoeconomic research. *Amstelveen: Ziekenfondsraad*.

Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (1932). Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*, 99(16), 1323-1329.

D'haens, G. R., Panaccione, R., Higgins, P. D., Vermeire, S., Gassull, M., Chowers, Y., ... & Löfberg, R. (2011). The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *The American journal of gastroenterology*, 106(2), 199.

Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., ... & Travis, S. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(10), 965-990.

Doherty, G. A., Miksad, R. A., Cheifetz, A. S., & Moss, A. C. (2011). Comparative cost-effectiveness of strategies to prevent postoperative clinical recurrence of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 18(9), 1608-1616.

Dretzke, J., Edlin, R., Round, J., Connock, M., Hulme, C., Czczot, J., ... & Meads, C. (2011). A systematic review and economic evaluation of the use of tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors, adalimumab and infliximab, for Crohn's disease. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 15(6), 1.

- Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., & Torrance, G. W. (2015). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press.
- Ferreira, L. N. (2005). Avaliação económica no sector da saúde. *Dos Algarves*, 13, 42-49.
- Ferreira, L. D. N. (2003). Utilidades, QALYs e medição da qualidade de vida. *Rev Port Saúde Públ*, 3, 51-63.
- Ganz, M. L., Sugarman, R., Wang, R., Hansen, B. B., & Håkan-Bloch, J. (2016). The economic and health-related impact of Crohn's disease in the United States: evidence from a nationally representative survey. *Inflammatory bowel diseases*, 22(5), 1032-1041.
- Gibson, T. B., Ng, E., Ozminkowski, R. J., Wang, S., Burton, W. N., Goetzel, R. Z., & Maclean, R. (2008). The direct and indirect cost burden of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 50(11), 1261-1272.
- Godoy, A. S. (1995). Pesquisa qualitativa: tipos fundamentais. *Revista de Administração de empresas*, 35(3), 20-29.
- Graf von der Schulenburg, J. M., & Hoffmann, C. (2000). Review of European guidelines for economic evaluation of medical technologies and pharmaceuticals. *HEPAC Health Economics in Prevention and Care*, 1(1), 2-8.
- Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. 4th ed. Ottawa: CADTH; 2017 Mar.
- Halme, L., Paavola-Sakki, P., Turunen, U., Lappalainen, M., Färkkilä, M., & Kontula, K. (2006). Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(23), 3668.
- Hanauer, S. B. (2006). Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory bowel diseases*, 12(suppl_1), S3-S9.
- Hanauer, S. B., Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F., ... & Rutgeerts, P. (2002). Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *The Lancet*, 359(9317), 1541-1549.
- Hjelmgren, J., Berggren, F., & Andersson, F. (2001). Health economic guidelines—similarities, differences and some implications. *Value in Health*, 4(3), 225-250.
- Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., Greenberg, D., ... & Loder, E. (2013). Consolidated health economic evaluation reporting standards (CHEERS) statement. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 11(1), 6.
- Hyde, C., Bryan, S., Juarez-Garcia, A., Andronis, L., & Fry-Smith, A. (2009). Infliximab for the treatment of ulcerative colitis. *Health Technol Assess*, 13(Suppl 3), 7-11.

- Jaisson-Hot, I., Flourié, B., Descos, L., & Colin, C. (2004). Management for severe Crohn's disease: a lifetime cost-utility analysis. *International journal of technology assessment in health care*, 20(3), 274-279.
- Kaplan, G. G., Hur, C., Korzenik, J., & Sands, B. E. (2007). Infliximab dose escalation vs. initiation of adalimumab for loss of response in Crohn's disease: a cost-effectiveness analysis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 26(11-12), 1509-1520.
- Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (2010). Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *The American journal of gastroenterology*, 105(3), 501.
- Leyendecker, J. R., Bloomfeld, R. S., DiSantis, D. J., Waters, G. S., Mott, R., & Bechtold, R. E. (2009). MR enterography in the management of patients with Crohn disease. *Radiographics*, 29(6), 1827-1846.
- Lichtenstein, G. R., Abreu, M. T., Cohen, R., & Tremaine, W. (2006). American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 130(3), 940-987.
- Lindsay, J., Puneekar, Y. S., Morris, J., & Chung-Faye, G. (2008). Health-economic analysis: cost-effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for Crohn's disease-modelling outcomes in active luminal and fistulizing disease in adults. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28(1), 76-87.
- Loftus Jr, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504-1517.
- Loftus Jr, E. V., Johnson, S. J., Andrew, P. Y., Wu, E. Q., Chao, J., & Mulani, P. M. (2009). Cost-effectiveness of adalimumab for the maintenance of remission in patients with Crohn's disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 21(11), 1302-1309.
- Louis, E. (2012). Epidemiology of the transition from early to late Crohn's disease. *Digestive Diseases*, 30(4), 376-379.
- Maglinte, D. D., Gourtsoyiannis, N., Rex, D., Howard, T. J., & Kelvin, F. M. (2003). Classification of small bowel Crohn's subtypes based on multimodality imaging. *Radiologic Clinics*, 41(2), 285-303.
- Marshall, J., Blackhouse, G., Goeree, R., Brazier, N., Irvine, E., Faulkner, L., ... & O'Brien, B. (2002). Infliximab for the treatment of Crohn's disease: a systematic review and cost-utility analysis. *Technology report*, (24), 2.
- Medeiros, A. (2002). Avaliação económica dos medicamentos. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 18(6), 375-80.

- Muenning, P., & Khan, K. (2002). *Designing and Conducting Cost Effectiveness Analyses in Medicine and Health Care*. Jossey-bass.
- Neumann, P. J., & Sullivan, S. D. (2006). Economic Evaluation in the US. *Pharmacoeconomics*, 24(11), 1163-1168.
- Neumann, P. J., & Saret, C. J. (2014). Is the US “leading from behind” on health policy?. *The European Journal of Health Economics*. 15(2), 113-116.
- Odes, S., Vardi, H., Friger, M., Wolters, F., Russel, M. G., Riis, L., ... & Vermeire, S. (2006). Cost analysis and cost determinants in a European inflammatory bowel disease inception cohort with 10 years of follow-up evaluation. *Gastroenterology*, 131(3), 719-728.
- Oliveira, C. L. (2008). Um apanhado teórico-conceitual sobre a pesquisa qualitativa: tipos, técnicas e características. *Travessias*, 2(3).
- Ordás, I., Eckmann, L., Talamini, M., Baumgart, D.C., Sandborn, W.J. (2012). Ulcerative Colitis. *Lancet*; 380: 1606-19.
- Orholm, M., Munkholm, P., Langholz, E., Nielsen, O. H., Sørensen, T. I., & Binder, V. (1991). Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New England journal of medicine*, 324(2), 84-88.
- Packeiser, P. B. (2014). *Farmacoeconomia: uma ferramenta para a gestão dos gastos com medicamentos em hospitais públicos*.
- Pariante, B., Cosnes, J., Danese, S., Sandborn, W. J., Lewin, M., Fletcher, J. G., ... & Hommes, D. W. (2010). Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lemann score. *Inflammatory bowel diseases*, 17(6), 1415-1422.
- Parker, L. D. (2012). Qualitative management accounting research: Assessing deliverables and relevance. *Critical perspectives on accounting*, 23(1), 54-70.
- Pearce, D. W., & Turner, R. K. (1990). *Economics of natural resources and the environment*. JHU Press.
- Peng Yu, A., Cabanilla, L. A., Qiong Wu, E., Mulani, P. M., & Chao, J. (2008). The costs of Crohn's disease in the United States and other Western countries: a systematic review. *Current medical research and opinion*, 24(2), 319-328.
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. (2013). Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Canberra: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.
- Punekar, Y. S., & Hawkins, N. (2010). Cost-effectiveness of infliximab for the treatment of acute exacerbations of ulcerative colitis. *The European Journal of Health Economics*, 11(1), 67-76.

- Rencz, F., Gulácsi, L., Péntek, M., Gecse, K. B., Dignass, A., Halfvarson, J., ... & Brodsky, V. (2017). Cost-utility of biological treatment sequences for luminal Crohn's disease in Europe. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 17(6), 597-606.
- Secoli, S. R., Padilha, K. G., Litvoc, J., & Maeda, S. T. (2005). Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. *Ciência & Saúde Coletiva*, 10, 287-296.
- Silva, E. L. D., & Menezes, E. M. (2001). Metodologia da pesquisa e elaboração de dissertação.
- Silva, E., Pinto, C., & Sampaio, C. (1998). Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de medicamentos. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP.
- Shanahan, F. (2002). Crohn's disease. *The Lancet*, 359(9300), 62-69.
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., & Van Blankenstein, M. (1996). Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5), 690-697.
- Stark, R., König, H. H., & Leidl, R. (2006). Costs of inflammatory bowel disease in Germany. *Pharmacoeconomics*, 24(8), 797-814.
- Stawowczyk, E., Kawalec, P., & Pilc, A. (2016a). Cost-Utility Analysis of Infliximab with Standard Care versus Standard Care Alone for Induction and Maintenance Treatment of Patients with Ulcerative Colitis in Poland. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 36(5), 472-481.
- Stawowczyk, E., Kawalec, P., & Pilc, A. (2016b). Cost-utility analysis of 1-year treatment with adalimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland. *European journal of clinical pharmacology*, 72(11), 1319-1325.
- Stawowczyk, E., Kawalec, P., & Pilc, A. (2016c). Cost-effectiveness analysis of 1-year treatment with golimumab/standard care and standard care alone for ulcerative colitis in Poland. *PLoS one*, 11(8), e0160444.
- Tang, D. H., Armstrong, E. P., & Lee, J. K. (2012). Cost-Utility Analysis of Biologic Treatments for Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 32(6), 515-526.
- Tappenden, P., Ren, S., Archer, R., Harvey, R., Martyn-St James, M., Basarir, H., ... & Hoque, S. (2016). A model-based economic evaluation of biologic and non-biologic options for the treatment of adults with moderately-to-severely active ulcerative colitis after the failure of conventional therapy. *Pharmacoeconomics*, 34(10), 1023-1038.
- Toor, K., Druyts, E., Jansen, J. P., & Thorlund, K. (2015). Cost per remission and cost per response with infliximab, adalimumab, and golimumab for the treatment of moderately-to-severely active ulcerative colitis. *Journal of medical economics*, 18(6), 437-446.

- Torbica, A., Tarricone, R., & Drummond, M. (2018). Does the approach to economic evaluation in health care depend on culture, values, and institutional context?. *The European Journal of Health Economics*, 19(6), 769-774.
- Trigo-Vicente, C., Gimeno-Ballester, V., Montoiro-Allué, R., & López-Del Val, A. (2018). Cost-effectiveness analysis of infliximab, adalimumab, golimumab and vedolizumab for moderate to severe ulcerative colitis in Spain. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*, 18(3), 321-329.
- Tsai, H. H., Puneekar, Y. S., Morris, J., & Fortun, P. (2008). A model of the long-term cost effectiveness of scheduled maintenance treatment with infliximab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 28(10), 1230-1239.
- Ungaro, R. Mehandru, S., Allen, P.B., Peyrin-Biroulet, L., Colombel, J. (2017). Ulcerative Colitis. *Lancet*; 389: 1756-70.
- Ung, V., Thanh, N. X., Wong, K., Kroeker, K. I., Lee, T., Wang, H., ... & Fedorak, R. N. (2014). Real-life treatment paradigms show infliximab is cost-effective for management of ulcerative colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 12(11), 1871-1878.
- Velayos, F. S., Kahn, J. G., Sandborn, W. J., & Feagan, B. G. (2013). A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 11(6), 654-666.
- Weinstein, M. C., Torrance, G., & McGuire, A. (2009). QALYs: the basics. *Value in health*, 12, S5-S9.
- Wilson, M. R., Bergman, A., Chevrou-Severac, H., Selby, R., Smyth, M., & Kerrigan, M. C. (2018). Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *The European Journal of Health Economics*, 19(2), 229-240.
- Woronoff-Lemsi, M. C., Limat, S., & Husson, M. C. (2000). Approche pharmacoéconomique: évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques: éléments de méthodologie. *Dossier du CNHIM*, 1, 40-51.
- Xie, F., Blackhouse, G., Assasi, N., Gaebel, K., Robertson, D., & Goeree, R. (2009). Cost-utility analysis of infliximab and adalimumab for refractory ulcerative colitis. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, 7(1), 20.
- Yin, R. K. (2003). Case study research design and methods third edition. *Applied social research methods series*, 5.
- Yokomizo, L., Limketkai, B., & Park, K. T. (2016). Cost-effectiveness of adalimumab, infliximab or vedolizumab as first-line biological therapy in moderate-to-severe ulcerative colitis. *BMJ open gastroenterology*, 3(1), e000093.