

# Escolhas metodológicas aplicadas aos modelos analíticos e sua influência nos resultados de avaliações econômicas e na tomada de decisão em saúde: um estudo de casos

*Methodological choices applied to analytical models and their influence on the results of economic evaluations and health decision making: a case study*

Marisa Santos<sup>1</sup>, Anete Trajman<sup>2</sup>, Márcia Pinto<sup>3</sup>

DOI: 10.21115/JBES.v10.n3.p298-301

## Palavras-chave:

custo-efetividade, avaliação de tecnologias em saúde, avaliação econômica em saúde

## Keywords:

cost-effectiveness, evaluation of health technologies, economic evaluation in health

## RESUMO

As avaliações econômicas são elaboradas com base em modelos teóricos que procuram representar a realidade. Seu objetivo é a alocação eficiente dos recursos disponíveis para a saúde, sendo, portanto, uma exigência para a incorporação de tecnologias em saúde. A literatura sobre falhas e diferenças de métodos que mudem os resultados de estudos de custo-efetividade é escassa. Neste artigo, foi utilizado o desenho de estudo de caso para ilustrar como a escolha de parâmetros e a definição de pressupostos incorporados aos modelos de análise de decisão podem influenciar os resultados e as conclusões das análises de custo-efetividade e custo-utilidade e, por consequência, a alocação de recursos de saúde. Para tanto, pautamo-nos na discussão de três casos, nos quais observamos que a escolha da estimativa da prevalência, da especificidade de um teste e do horizonte temporal gerou resultados de custo-efetividade divergentes. O que motiva as diferentes escolhas pode ser muito diverso; alertamos para o risco das escolhas baseadas em interesses de promover a nova tecnologia.

## ABSTRACT

Economic evaluations are based on theoretical models that seek to represent reality. Its objective is the efficient allocation of resources available for health, and it is therefore a requirement for the incorporation of health technologies. There is scarce literature on flaws and methodological choices that can change the results of cost-effectiveness analyses. In this article, we discuss how the choice of parameters and the definition of assumptions incorporated into decision analysis models can influence the results and conclusions of the cost-effectiveness and cost-utility analyzes and, consequently, the allocation of health resources. In order to do so, we discuss three cases, where we observed that the choice of prevalence estimation, test specificity and the time horizon generated divergent cost-effectiveness results. What motivates the different choices can be very diverse; we here warn of the risk of interest-based choices of promoting a new technology.

**Recebido em:** 18/10/2018. **Aprovado para publicação em:** 21/11/2018.

1. Médica, coordenadora do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) – Instituto Nacional de Cardiologia/Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2. Professora da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, Brasil.

3. Economista do Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS) – Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

**Instituição onde o trabalho foi executado:** O tema em questão foi debatido no Grupo de Discussão em ATS (GRUDA).

**Financiamento:** Este estudo não recebeu fundos para sua realização.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

**Autor correspondente:** Marisa Santos. Rua das Laranjeiras, 374, 5º andar, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22040-004.

Telefone: +55 (21) 3037-2421. E-mail: marisacch@gmail.com

## Introdução

As avaliações econômicas são elaboradas com base em modelos teóricos que procuram representar a realidade. Para tanto, devem levar em conta, além dos custos diretos e indiretos, o custo de oportunidade. Seu objetivo é a alocação eficiente dos recursos disponíveis para a saúde, sendo, portanto, uma exigência para a incorporação de tecnologias em saúde (Taylor *et al.*, 2004). A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec), coordenada pelo Ministério da Saúde do Brasil (MS), utiliza critérios de avaliação econômica, de forma que a discussão sobre os métodos dessas avaliações no Brasil é necessária. Essa discussão ainda é incipiente entre profissionais de saúde, órgãos de classe e da sociedade civil.

Embora seja bem conhecida a associação entre os interesses de empresas e indústrias e os resultados dos estudos (Jurić *et al.*, 2018; Parker *et al.*, 2018; Steel, 2018), poucas análises se debruçaram sobre as escolhas metodológicas que podem gerar resultados econômicos favoráveis, muitas vezes distorcidos, do uso das tecnologias. Este artigo pretende discutir como a escolha de parâmetros e a definição de pressupostos incorporados aos modelos de análise de decisão podem influenciar os resultados e as conclusões das análises de custo-efetividade e custo-utilidade e, por consequência, a alocação de recursos de saúde, com o intuito de generalizar o debate para não especialistas. Para pautar o debate, selecionamos três exemplos de avaliações econômicas no Brasil: i) estratégias de vacinação universal infantil contra a hepatite A; ii) estratégias diagnósticas para o diagnóstico da infecção latente por tuberculose (ILTb), incorporando os ensaios de liberação de interferon (IGRA, da sigla em inglês *interferon-gamma release assay*); e iii) uso do brometo de tiotrópio para o tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). A seguir, descrevemos brevemente as avaliações, comparamos seus resultados e procuramos entender como a escolha dos parâmetros e pressupostos incorporados aos modelos pode ter influenciado os resultados e as conclusões.

### Vacina contra a hepatite A

O calendário de vacinação atualmente recomendado pelo MS inclui uma dose da vacina contra a hepatite A aos 15 meses de idade (Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações, s.d.). Dois estudos de custo-efetividade da estratégia de vacinação universal contra a hepatite A realizados no Brasil encontraram resultados opostos. Sartori *et al.* (2012) comparam a vacinação universal com duas doses *versus* vacinação apenas de grupos de alto risco, tendo como desfecho anos de vida ganhos, e concluíram que a estratégia universal foi *cost-saving* sob a perspectiva da sociedade. Já Santos Jr. (2015) comparou, por meio de modelo de Markov, o uso de uma ou duas doses *versus* nenhuma vacinação e encontrou

uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 199.893,45 por ano de vida ajustado por qualidade (QALY, da sigla em inglês *quality-adjusted life years*) para o Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro. No entanto, o horizonte temporal e o ano de referência dos custos são bem próximos. As diferenças estão na modelagem, nas escolhas do comparador e no desfecho.

Ambos os estudos possuem boa qualidade metodológica e de relato, de acordo com as recomendações propostas no *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) (Husereau *et al.*, 2013). O principal determinante da diferença nos resultados não foi a modelagem, e sim a ausência de dados de base populacional sobre a incidência de hepatite A em crianças menores que 5 anos. A maioria das infecções nessa faixa etária é oligossintomática, e os inquiridos raramente incluem crianças pequenas. Esse parâmetro é fundamental para o resultado da modelagem, uma vez que os “naturalmente imunizados” pela infecção prévia não obterão nenhuma vantagem da vacinação.

Os dois estudos utilizaram como base para a extrapolação do modelo os dados do estudo de soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras, realizado em 2009 (Ximenes *et al.*, 2010). Para a faixa de 1 a 5 anos, Santos Jr. utilizou uma modelagem paramétrica proposta por Struchiner (Struchiner *et al.*, 1999), que se baseou em uma generalização da função de Weibull descrita por Grummer-Strawn (1993). A incidência de infecção sintomática foi estimada a partir do número de casos notificados constantes no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan). O modelo estimou a soroprevalência de hepatite A em crianças de 1 ano em 17,8%. Já Sartori considerou um modelo dinâmico, no qual o aumento da prevalência nas crianças com idade inferior a 5 anos era praticamente linear partindo de zero, o que gerou valores muito menores de prevalência de imunidade e elevou a efetividade da vacina.

### IGRA para o diagnóstico da ILTB

A prova tuberculínica é utilizada para o diagnóstico da ILTB há mais de 100 anos. Por apresentar algumas limitações na sua realização e acurácia (Trajman *et al.*, 2013) nas últimas décadas, alguns países incorporaram os IGRA para complementar ou substituir a prova tuberculínica nessa indicação. Uma avaliação econômica concluiu que a prova tuberculínica, para adultos imunocompetentes, é mais custo-efetiva no Brasil do que um dos IGRA comercializados no país, o Quantiferon-TB-Gold-in-Tube® sob a perspectiva do SUS, com uma razão incremental de US\$ 227.977 por caso de tuberculose evitado (Steffen *et al.*, 2013). Em outros países e considerando outros casos-base, os resultados foram muito diferentes. Uma revisão sistemática que incluiu 13 estudos de avaliação econômica comparando o IGRA com a prova tuberculínica em países de alta e média rendas mostrou uma variação considerável nos valores de parâmetros incorporados a cada

um dos modelos de análise de decisão (Oxlade *et al.*, 2013). Nesse caso, é interessante observar que a taxa de reativação anual na ausência de tratamento para a ILTB variou de 0,02% a 1,25%, diferença que poderia ser justificada conforme a população estudada (contatos, imunodeprimidos etc.). Porém, 11 de 13 estudos utilizaram a população geral. Outro ponto que pode justificar as diferenças nos resultados é a acurácia estimada dos testes em comparação, destacadamente, a especificidade da prova tuberculínica, que variou de 15% a 99% nos estudos, comparada com a do IGRA, que variou de 96% a 100%. Não há evidências na literatura que justifiquem premissas de especificidade tão baixa da prova tuberculínica (Trajman *et al.*, 2013).

### **Brometo de tiotrópio para o tratamento da DPOC**

Os dados aqui apresentados também são parte de uma revisão sistemática de avaliações econômicas que incluiu 17 análises de custo-efetividade e custo-utilidade realizadas, em sua maioria, em países de alta renda (Salomon, 2013). Em 15 estudos, o brometo de tiotrópio, em monoterapia ou como terapia adicional, foi avaliado como caso-base. Como a DPOC é uma condição crônica, espera-se que os modelos de análise de decisão possam representar a história natural da doença. No entanto, a maioria dos estudos utilizou um horizonte temporal de um ano e, portanto, não aplicou taxas de desconto aos desfechos de eficácia e custo. Ademais, de nove estudos que aplicaram o modelo de Markov, cinco usaram horizontes temporais de um ano, um, de três anos e um, de cinco anos. Somente dois estudos consideraram horizontes mais longos, i.e., por toda a vida. Finalmente, as características dos pacientes não foram apresentadas em todos os estudos.

### **Debate**

A discussão acerca da ausência de um padrão para a realização de estudos de avaliação econômica deve ser fortalecida no Brasil, destacadamente, pelo fato de o custo-efetividade ser um dos critérios mais importantes para a incorporação de novas tecnologias no SUS.

As divergências nos métodos podem afetar a tomada de decisão, o que eventualmente leva à orientação acerca da eficiência da alocação de recursos que pode ser equivocada. As principais falhas nos modelos que podem enviesar as estimativas são os relatos seletivos, a escolha seletiva (*cherry-pick*) de parâmetros de custos e benefícios, os comparadores inadequados, a extrapolação errônea e os pressupostos falhos (Drummond & Sculpher, 2005). Merece destaque o fato de que muitos estudos de custo-efetividade preferem ignorar as incertezas inerentes à modelagem econômica com foco excessivo na estimativa pontual do ICER (de Neeling, 2004) e no uso de parâmetros de limiar não oficiais, com o valor de três vezes o valor produto interno bruto (PIB) *per capita* na-

cional. As escolhas dos métodos de preferências em saúde e utilidade também geram incertezas e necessitam de análises de sensibilidade (McDonough & Tosteson, 2007).

Iniciativas para padronizar as avaliações econômicas são antigas, como o *Panel on Cost Effectiveness in Health and Medicine*, publicado em 1996 nos EUA (Weinstein *et al.*, 1996) e revisto recentemente, em uma iniciativa que gerou o *Second Panel* (Sanders *et al.*, 2016). Este último destaca uma revisão do caso-base a fim de melhorar a qualidade e permitir a comparabilidade entre estudos de avaliação econômica. No Brasil, as diretrizes de avaliação econômica em saúde (Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, 2014) também foram uma boa iniciativa para definir um caso de referência, mas ainda temos que avançar em diversos aspectos.

Nos estudos de caso discutidos acima, observamos diferentes aspectos que geraram resultados divergentes. A insuficiência de informação sobre a soroprevalência da hepatite A levou a diferentes métodos de extrapolação no primeiro caso. O uso injustificado de parâmetros de especificidade da prova tuberculínica no segundo caso e o horizonte temporal curto considerado nos modelos no terceiro caso, da mesma forma, levaram a resultados contraditórios.

O que motiva as diferentes escolhas pode ser muito diverso (Brisson & Edmunds, 2006). Enquanto nos exemplos citados muitas vezes as opções metodológicas se pautaram em decisões técnicas subjetivas ou de diferentes correntes, em outros, corremos o risco de as escolhas poderem ser baseadas em interesses de promover a nova tecnologia (Bilcke *et al.*, 2018). Nesse sentido, ganham importância a incorporação nos modelos de parâmetros oriundos de estudos de boa qualidade, sempre com justificativas para sua escolha (Schackman *et al.*, 2004), e a realização de criteriosas análises de sensibilidade, com destaque para resultados favoráveis e desfavoráveis, bem como a validação interna e externa que propiciem transparência dos estudos e maior robustez e credibilidade dos resultados. Estudos financiados pela indústria tendem a usar casos-base mais favoráveis, mesmo utilizando as mesmas fontes de dados (Bilcke *et al.*, 2018).

Finalmente, não poderíamos deixar de ressaltar a importância de estudos como o presente que comparem os métodos e os resultados de avaliações econômicas da mesma tecnologia. Sugerimos que esse debate seja ampliado na sociedade e entre os gestores de saúde pública, a fim de que se desenvolva uma visão crítica desses modelos e que decisões de incorporação de tecnologias mais isentas possam ser tomadas.

### **Contribuição dos autores**

Todos os autores contribuíram igualmente para a redação do manuscrito e aprovaram a versão final da versão submetida.

Não houve coleta de dados em campo ou análise de resultados. Trata-se de relato de três casos publicados com debate.

## Referências bibliográficas

- Bilcke J, Verelst F, Beutels P. Sponsorship Bias in Base-Case Values and Uncertainty Bounds of Health Economic Evaluations? A Systematic Review of Herpes Zoster Vaccination. *Med Decis Making*. 2018;38(6):730-45.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica, 2ª ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014.
- Brisson M, Edmunds WJ. Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Med Decis Making*. 2006;26(5):434-46.
- de Neeling JN. [Cost-utility analysis; uncertainties restrict applicability]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2004;148(22):1106-10.
- Drummond M, Sculpher M. Common methodological flaws in economic evaluations. *Med Care*. 2005;43(7 Suppl):5-14.
- Grummer-strawn LM. Regression analysis of current-status data: an application to breast-feeding. *J Am Stat Assoc*. 1993;88(423):758-65.
- Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al.; ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines-CHEERS Good Reporting Practices Task Force. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16(2):231-50.
- Jurić D, Pranić S, Tokalić R, Milat AM, Mudnić I, Pavličević I, et al. Clinical trials on drug-drug interactions registered in ClinicalTrials.gov reported incongruent safety data in published articles: an observational study. *J Clin Epidemiol*. 2018;104:35-45.
- McDonough CM, Tosteson AN. Measuring preferences for cost-utility analysis: how choice of method may influence decision-making. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(2):93-106.
- Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Calendário Nacional de Vacinação. s.d. Disponível em: <http://portalms.saude.gov.br/acoes-e-programas/vacinacao/calendario-nacional-de-vacinacao>. Acesso em: 2 jul. 2018.
- Oxlade O, Pinto M, Trajman A, Menzies D. How methodologic differences affect results of economic analyses: a systematic review of interferon gamma release assays for the diagnosis of LTBI. *PLoS One*. 2013;8(3):e56044.
- Parker L, Grundy Q, Bero L. Interpreting evidence in general practice: Bias and conflicts of interest. *Aust J Gen Pract*. 2018;47(6):337-40.
- Salomon FCR. Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica sobre o uso do brometo de tiotrópio para tratamento da doença pulmonar obstrutiva crônica. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2013.
- Sanders GD, Neumann PJ, Basu A, Brock DW, Feeny D, Krahn M, et al. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 2016;316(10):1093-103.
- Santos Jr. B. Análise econômica de duas estratégias de vacinação universal infantil para a hepatite A no Brasil [dissertação]. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Cardiologia; 2015.
- Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HM, Amaku M, de Azevedo RS, Moreira RC, et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. *Vaccine*. 2012;30(52):7489-97.
- Schackman BR, Gold HT, Stone PW, Neumann PJ. How often do sensitivity analyses for economic parameters change cost-utility analysis conclusions? *Pharmacoeconomics*. 2004;22(5):293-300.
- Steel D. If the Facts Were Not Untruths, Their Implications Were: Sponsorship Bias and Misleading Communication. *Kennedy Inst. Ethics J*. 2018;28:119-44.
- Steffen RE, Caetano R, Pinto M, Chaves D, Ferrari R, Bastos M, et al. Cost-effectiveness of Quantiferon®-TB Gold-in-Tube versus tuberculin skin testing for contact screening and treatment of latent tuberculosis infection in Brazil. *PLoS One*. 2013;8(4):e59546.
- Struchiner CJ, Almeida LM, Azevedo RS, Massad E. Hepatitis A incidence rate estimates from a pilot seroprevalence survey in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Epidemiol*. 1999;28:776-81.
- Taylor RS, Drummond MF, Salkeld G, Sullivan SD. Inclusion of cost effectiveness in licensing requirements of new drugs: the fourth hurdle. *BMJ*. 2004;329(7472):972-5.
- Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med*. 2013;2013:601737.
- Weinstein MC, Siegel JE, Gold MR, Kamlet MS, Russell LB. Recommendations of the Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine. *JAMA*. 1996;276(15):1253-8.
- Ximenes RAA, Pereira LMB, Martelli CMT, Merchán-Hamann E, Stein AT, Figueiredo GM, et al. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2010;26(9):1693-704.