MINISTÉRIO DA SAÚDE

DIRETRIZES METODOLÓGICAS

DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

3ª edição

Brasília - DF
2026

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

DIRETRIZES METODOLÓGICAS

DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

3ª edição

DISTRIBUIÇÃO GRATUITA
VENDA PROIBIDA

Brasília - DF
2026

2026 Ministério da Saúde.

Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsms.saude.gov.br.

3ª edição – 2026 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel: (61) 3315-7997
Website: https://rebrats.saude.gov.br/
E-mail: rebrats@saude.gov.br

Coordenação:
Lais da Silva Barbosa – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS
Marcela Medeiros de Freitas – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Supervisão-geral:
Clementina Corah Lucas Prado – Dgits/SCTIE/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Dgits/SCTIE/MS
Marcela Medeiros de Freitas – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Projeto gráfico:
Marina de Paula Tiveron

Editora responsável:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria-Executiva
Subsecretaria de Assuntos Administrativos
Coordenação-Geral de Documentação e Informação
Coordenação de Gestão Editorial
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Anexo, 3º andar, sala 356-A
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tels.: (61) 3315-7790 / 3315-7791
E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Equipe editorial:
Normalização: Delano de Aquino Silva
Revisão textual: Khamila Silva
Design editorial: Eduardo Albuquerque

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

Diretrizes metodológicas : diretriz de avaliação econômica em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2026.

164 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica_3ed.pdf

ISBN 978-65-5993-977-0

1. Avaliação de tecnologias em saúde. 2. Diretrizes metodológicas. 3. Tecnologias em saúde I. Título.

CDU 001.8:614

Catalogação na fonte – Bibliotecário: Delano de Aquino Silva – CRB 1/1993 – Editora MS/CGDI – OS 2025/0478

Título para indexação:
Methodological guidelines: guideline for economic evaluation in health

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figuras

Figura 1 – Principais diferenças entre as avaliações econômicas em saúde 14
Figura 2 – Comparação hipotética entre avaliação econômica parcial e completa 15
Figura 3 – Expressão do cálculo da razão de custo-efetividade incremental 16
Figura 4 – Plano de custo-efetividade 18
Figura 5 – Plano de custo-efetividade com representação de limiar 19
Figura 6 – Padrão de representação de uma árvore de decisão para avaliação econômica em saúde 25
Figura 7 – Representação didática de um modelo de transição de estados no contexto da oncologia 27
Figura 8 – Exemplo de representação da estrutura de modelo compartimental na hepatite A 30
Figura 9 – Representação didática de um modelo particionado no contexto da oncologia a partir das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão 32
Figura 10 – Fluxograma de seleção do tipo de modelo matemático para avaliação econômica aplicada à avaliação de tecnologias em saúde 37
Figura 11 – Categorias de custos em saúde quanto à alocação e quanto à perspectiva do estudo 52
Figura 12 – Comparação entre os métodos de custeio de cima para baixo (*top-down*) e de baixo para cima (*bottom-up*) 56
Figura 13 – Tipos de incerteza em estudos de avaliação econômica 69
Figura 14 – Exemplo de diagrama de tornado na análise de custo-efetividade de tratamentos para transtorno bipolar 73
Figura 15 – Exemplo de gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística na análise de custo-efetividade de tratamentos para câncer colorretal 76
Figura 16 – Exemplo de gráfico de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade 77
Figura 17 – Exemplo didático de forte (A) e baixa (B) validade do pressuposto de riscos proporcionais com a curva log-log do hazard cumulativo 109
Figura 18 – Inspeção visual do ajuste de curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático (A e B) e no subgrupo de pacientes com o gene KRAS de tipo selvagem (C e D), respectivamente 110

Figura 19 – Fluxograma de seleção do tipo de modelo de curva de sobrevida para a avaliação econômica aplicada à avaliação de tecnologias em saúde 113
Figura 20 – Exemplo didático de uma fronteira de eficiência.....123
Figura 21 – Exemplo didático de uma fronteira de eficiência destacando as situações de dominância simples e estendida 125
Figura 22 – Fluxograma para auxiliar na determinação da escolha entre modelos estáticos e dinâmicos quando uma das intervenções comparadas é uma vacina contra doenças em humanos 136

Quadros

Quadro 1 – Comparação de aspectos entre modelagem de transição de estados a nível de cortes e de indivíduo 28
Quadro 2 – Tipos de desfechos em saúde 43
Quadro 3 – Desfechos de efetividade utilizados em avaliações econômicas 44
Quadro 4 – Conceitos importantes nas análises de custo-utilidade 46
Quadro 5 – Perspectivas em avaliações econômicas em saúde..... 50
Quadro 6 – Recomendações sobre o limiar de custo-efetividade 66
Quadro 7 – Distribuições sugeridas de acordo com a natureza dos parâmetros.....75
Quadro 8 – Itens de custos essenciais e condicionais a serem incluídos na coleta de dados em estudos primários.....121
Quadro 9 – Informações básicas para os tomadores de decisão sobre a descrição do contexto em que as estratégias em saúde devem ser avaliadas para, posteriormente, serem implementadas 133
Quadro 10 – Exemplo de apresentação do objetivo de uma avaliação econômica de vacinas..... 134
Quadro 11 – Abordagens alternativas para a avaliação econômica de uma vacina..... 138

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Exemplo de avaliação da acurácia do ajuste estatístico de curvas de sobrevida com os critérios AIC/BIC.....112

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AE	Avaliação Econômica
AES	Avaliações Econômicas em Saúde
AIC	Critério de Informação de Akaike
AIH	Autorizações de Internação Hospitalar
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Apac	Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade
ApuraSUS	Sistema de Apuração e Gestão de Custos do SUS
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVG	Anos de Vida Ganhos
BIC	Critério de informação Bayesiano
BPA	Boletim de Produção Ambulatorial
BPS	Banco de Preços em Saúde
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde, Décima Revisão
CI	Conflito de interesse
Citec	Comissão de Incorporação de Tecnologias
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DALY	Anos de Vida Ajustados por Incapacidade *(Disability-Adjusted Life Years)*
DataSUS	Departamento de Informação e Informática do Sistema Único de Saúde
Decit	Departamento de Ciência e Tecnologia
Dgits	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
DM	Dispositivos Médicos

ECR	Ensaio Clínico Randomizado
EQ-5D-3L	*European Quality of Life 5 Dimensions 3-Level Version*
EQ-5D-Y	*European Quality of Life 5 Dimensions Youth*
EVA	Escala Visual Analógica
FII	Fichas de Investigação
FIN	Fichas de Notificação
HR	*Hazard Ratio*
HUI3	*Health Utilities Index Mark 3*
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança de 95%
IPCA	Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo
MAPS	*Mapping onto Preference-based measures reporting Standards*
MBA	Modelos Baseados em Agentes
MCID	Diferença Mínima Clinicamente Importante
MDRI	Índice de Respondedor Clínico Multidomínios
MS	Ministério da Saúde
MSP	Modelo de Sobrevida Particionada
MTD	Modelos de Transmissão Dinâmica
MTE	Modelos de Transição de Estados
NICE	*National Institute for Health and Care Excellence*
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção
PartSA	Análise de Sobrevida Particionada *(Partitioned Survival Analysis)*
PIB	Produto Interno Bruto
PMVG	Preço Máximo de Venda ao Governo
PNGC	Programa Nacional de Gestão de Custos
PRO	Medidas de Desfecho Relatadas pelo Paciente *(Patient-Reported Outcomes)*
QALY	Anos de Vida Ajustados para Qualidade *(Quality-Adjusted Life Years)*
QV	Qualidade de Vida

QVRS	Qualidade de Vida Relacionada à Saúde
RAAS	Registro das Ações Ambulatoriais em Saúde
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RCUI	Razão de Custo-Utilidade Incremental
Rebrats	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
SAR	Sala de Acesso a Dados Restritos
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde
SED	Simulação de Eventos Discretos
SF-6D	*Short-Form 6 Dimensions*
SG	Sobrevida Global
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
Sigem	Sistema de Gerenciamento de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS
Sigtap	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos do SUS
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIS	Sistemas de Informação em Saúde
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
SUS	Sistema Único de Saúde
TDABC	*Time-Driven Activity-Based Costing*
TECH-VER	*TECHnical VERification*
TTO	*Time Trade-Off*
YLD	Anos de Vida Ajustado por Incapacidade *(years lived with disability)*
YYL	Anos de Vida Perdidos *(years of life lost)*

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 11

1 INTRODUÇÃO 13

2 CONCEITOS 15

2.1 Tipos de avaliação econômica 15

2.2 Análise de custo-efetividade 16

2.3 RCEI 17

2.4 Plano de custo-efetividade 18

2.5 Análise de custo-utilidade 21

2.6 Análise de custo-minimização 22

2.7 Análise de custo-benefício 22

2.8 Modelagem em análises econômicas em saúde 23

2.8.1 Modelo conceitual 23

2.8.2 Modelos de árvore de decisão 26

2.8.3 Modelos de transição de estados 27

2.8.4 Modelos de transmissão dinâmica 30

2.8.5 Análise de sobrevida particionada 32

2.8.6 Escolha do modelo 34

2.8.7 Transparência e validação 38

2.8.8 Caracterização de desfechos em saúde 43

2.8.9 Qualidade de vida em saúde: uso em avaliações econômicas 46

2.8.10 Aplicação das medidas de utilidade nas avaliações econômicas 48

2.8.11 Perspectiva da análise 49

2.8.12 Custos 52

2.8.13 Taxa de desconto 63

2.9 Considerações sobre limiares de custo-efetividade 65

2.10 Análise de sensibilidade e cenários alternativos 69

2.10.1 Tipos de incerteza 70
2.10.2 Incerteza metodológica 70
2.10.3 Incerteza estrutural 71
2.10.4 Incerteza paramétrica 72
2.10.5 Análise de sensibilidade determinística 72
2.10.6 Análise de sensibilidade probabilística 75
2.11 Declaração de conflito de interesses 79

3 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA E DE SUA APLICAÇÃO PRÁTICA 80

4 RECURSOS TÉCNICOS NECESSÁRIOS 82

4.1 Recursos humanos 83
4.2 Infraestrutura 83
4.3 Tempo 83

5 RECOMENDAÇÕES PARA AS ETAPAS DE ELABORAÇÃO DE UMA AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE 84

5.1 Etapas de elaboração 84
5.1.1 Caracterização do problema 84
5.1.2 Tipos de avaliação econômica 85
5.1.3 Definição do caso de referência 89
5.1.4 Escolha dos desfechos em saúde 92
5.1.5 Métricas de efetividade 94
5.1.6 Parâmetros de custo 97
5.1.7 Taxa de desconto 100
5.1.8 Modelagem, adoção e adaptação de modelos 101
5.1.9 Incertezas e análise de sensibilidade 105

6 TÓPICOS ESPECIAIS DE MÉTODOS EM AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE 108

6.1 Extrapolação de dados com curvas de sobrevida 108
6.2 Estudo de custo-efetividade com dados primários 115
6.3 Análise da fronteira de eficiência 122

7 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM CONTEXTOS ESPECÍFICOS 129

7.1 Avaliações econômicas para dispositivos médicos 129
7.2 Avaliações econômicas para vacinas 133

REFERÊNCIAS 144

APÊNDICE – LISTA DE AUTORIA DAS DIRETRIZES METODOLÓGICAS: DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA 160

EQUIPE TÉCNICA 162

APRESENTAÇÃO

A avaliação de tecnologias em saúde (ATS) é um processo multidisciplinar que usa métodos explícitos para determinar o valor de uma tecnologia em saúde em diferentes momentos do seu ciclo de vida. Tem como objetivo informar a tomada de decisão, a fim de promover equidade, eficiência e qualidade no sistema de saúde **(1)**.

No Brasil, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS) foi instituída pela Portaria GM/MS n.º 2.690, de 5 de novembro de 2009, como instrumento norteador para os atores envolvidos na gestão dos processos de avaliação, incorporação, difusão, gerenciamento da utilização e retirada de tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS).

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), que assessora o Ministério da Saúde na incorporação, na exclusão ou na alteração de medicamentos, produtos e procedimentos no SUS, bem como na elaboração ou na atualização de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), foi criada pela Lei n.º 12.401, de 28 de abril de 2011. A Lei prevê que o relatório da Conitec deve levar em consideração evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento sob análise, além de avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere a atendimentos domiciliares, ambulatoriais e hospitalares.

No mesmo ano, a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats) foi formalmente instituída pela Portaria GM/MS n.º 2.915, de 12 de dezembro de 2011. Trata-se de uma rede de centros colaboradores e instituições de ensino e pesquisa no País, formada pelos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Nats), de natureza colaborativa, voltada à geração e à síntese de evidências científicas no campo de ATS no Brasil e no âmbito internacional. A Secretaria-Executiva da Rebrats, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde do Ministério da Saúde (Dgits/SCTIE/MS), tem entre seus objetivos a padronização de diretrizes metodológicas, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n.º 146, de 26 de janeiro de 2021.

As diretrizes metodológicas são documentos que orientam a elaboração de estudos e relatórios de ATS. Devem ser utilizadas como referência para a padronização do conteúdo desses estudos e para a aplicação prática de métodos de ATS, ainda que não esgotem todo o conhecimento sobre o tema que abordam. Tratam-se, portanto, de documentos indispensáveis diante de situações de incerteza metodológica potencialmente recorrentes.

O desenvolvimento do presente documento seguiu o Fluxo de Elaboração e Atualização das Diretrizes Metodológicas, estabelecido pelo Dgits/SCTIE/MS. O fluxo preconiza as seguintes etapas: i) reuniões de escopo e alinhamento da estrutura e proposta; ii) etapas de elaboração do texto; iii) revisões pela área técnica do Dgits; iv) Oficina de Validação Interna, com colegiado do Dgits; v) Oficina de Validação Externa, com a participação de especialistas em ATS, do grupo elaborador e de técnicos do Dgits/SCTIE/MS; vi) Consulta Pública para contribuições de interessados na temática; vii) revisões finais; viii) serviços editoriais; e ix) publicação das Diretrizes Metodológicas.

Ademais, para a manutenção da qualidade dos estudos e relatórios de ATS, é imprescindível que as diretrizes metodológicas estejam atualizadas. Assim, a Secretaria-Executiva da Rebrats deve garantir que esses documentos sejam revisitados e atualizados à medida que surjam inovações importantes nos métodos de que tratam.

O processo de ATS envolve a síntese de evidências sobre a eficácia e a segurança da tecnologia, obtidas por meio de métodos padronizados como revisões sistemáticas da literatura, além de avaliações econômicas (AE) e de impacto orçamentário. Em seu conceito contemporâneo, a definição de ATS ainda inclui estratégias de incorporação, implementação, monitoramento e reavaliação periódica para manutenção ou desincorporação de tecnologias. Para isso, as AE em saúde (AES) partem do conceito econômico de custo de oportunidade, segundo o qual a aplicação de recursos em determinados programas ou tecnologias implica interromper ou reduzir a provisão de outros programas ou tecnologias **(2)**. Como os recursos econômicos são finitos, o custo real de uma atividade (por exemplo, implementação de novos serviços hospitalares) não corresponde somente aos recursos diretamente despendidos, mas inclui também o valor de todas as outras atividades que podem deixar de ser realizadas em decorrência do aumento de alocação de recursos para a nova tecnologia. Desse modo, as decisões em ATS pressupõem otimizar a alocação eficiente de recursos para minimizar os custos de oportunidade **(1)**.

O processo de ATS deve ser formal, sistemático e transparente, priorizando a utilização de métodos robustos para encontrar e avaliar as melhores evidências disponíveis.

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, o primeiro marco regulatório do processo de incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS foi a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologias (Citec) por meio da Portaria n.º 152, de 19 de janeiro de 2006, e da Portaria n.º 3.323, de 27 de dezembro de 2006, sob coordenação da Secretaria de Atenção à Saúde. Após dois anos, a coordenação da Citec foi transferida para a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos pela Portaria n.º 2.587, de 30 de outubro de 2008. Posteriormente, a Citec foi substituída pela Conitec, instituída a partir da Lei n.º 12.401/2011. Esse marco legal estabelece orientações que proporcionam maior agilidade, transparência e eficiência aos processos de incorporação, exclusão e alteração de tecnologias disponíveis no sistema. Entre as mudanças, destaca-se a composição do plenário da Conitec, que possibilitou a ampliação da participação da sociedade e de membros diversos que compõem o Ministério da Saúde **(3)**.

Em 2022, a estrutura organizacional da Conitec foi atualizada por meio do Decreto n.º 11.161, que substituiu o Plenário por três comitês temáticos: Comitê de Medicamentos, Comitê de Produtos e Procedimentos e Comitê de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. Cada comitê é composto por 15 membros com direito a voto. O Decreto também passou a permitir que, em situações excepcionais e devidamente justificadas, áreas do Ministério da Saúde apresentem propostas de incorporação de medicamentos e produtos com indicação diferente da aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), bem como que a Conitec avalie medicamentos sem registro no País para uso em programas de saúde pública pelo Ministério da Saúde e entidades vinculadas **(4)**. Paralelamente a essas modificações, para atender ao disposto na Lei n.º 14.313, de 21 de março de 2022, o Ministério da Saúde publicou um documento orientativo com recomendações da Conitec sobre o uso de limiares de custo-efetividade em decisões em saúde, considerando o contexto em que estão inseridas **(5)**.

Devido a esse avanço metodológico, tornou-se necessária a atualização das Diretrizes Metodológicas sobre AES, a fim de fornecer recomendações quanto às melhores práticas para a realização de AE de tecnologias em saúde no Brasil. O objetivo é produzir informações econômicas padronizadas e confiáveis, que sejam relevantes e úteis para os tomadores de decisão no sistema de saúde, principalmente no âmbito do SUS. O público- -alvo deste documento são os desenvolvedores de avaliações econômicas

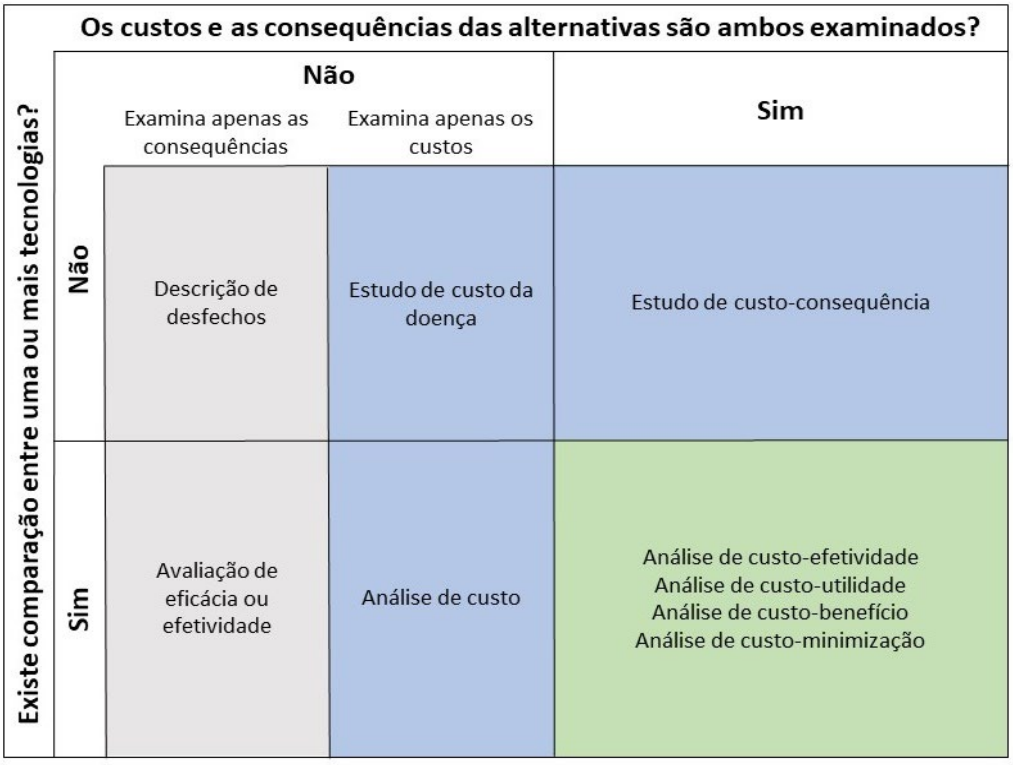
em saúde voltadas para as incorporações pela Conitec, no entanto, as recomendações apresentadas neste documento podem ser utilizadas em outros contextos de AES. Ressalta-se que a Conitec avalia documentos como dossiês, relatórios de recomendação, pareceres técnico-científicos e PCDTs, os quais exigem um conjunto de informações e evidências desenvolvido com qualidade metodológica e rigor científico. Esses documentos devem contemplar um estudo dos respectivos fatores envolvidos, respeitando o processo com alto rigor metodológico, a fim de garantir resultados confiáveis e reproduzíveis. Os métodos utilizados e os resultados encontrados devem ser descritos de forma clara e acessível àqueles responsáveis pelo processo de tomada de decisão no julgamento da respectiva tecnologia.

2 CONCEITOS

2.1 Tipos de avaliação econômica

Diferentes abordagens são usadas na AES **(2, 6)**. Primeiramente, as AE podem ser classificadas em parciais ou completas. Nas chamadas parciais, são avaliados apenas os custos de uma tecnologia ou doença (por exemplo, estudos de custo da doença) de forma independente, sem comparação com uma tecnologia alternativa. Para que uma análise seja considerada completa, ela deve comparar explicitamente a nova tecnologia de interesse com outra tecnologia (comparador). Essa comparação é feita considerando tanto as consequências em saúde (desfechos clínicos) quanto a utilização de recursos e custos associados (Figura 1 e Figura 2).

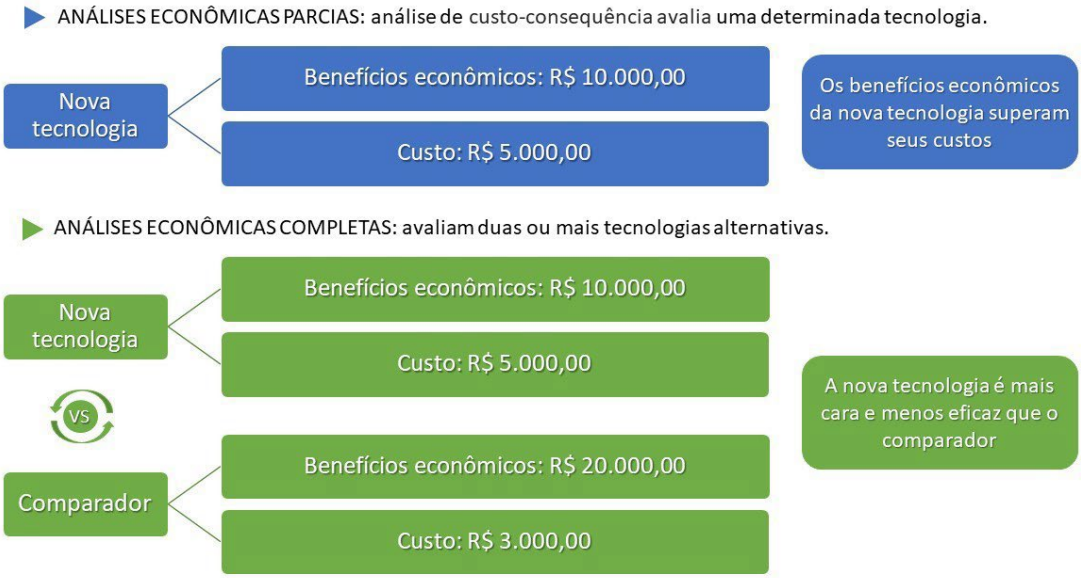
Figura 1 – Principais diferenças entre as avaliações econômicas em saúde



Fonte: adaptado de Drummond *et al.* (2).

Na Figura 1, os estudos em verde são considerados AE completas, os estudos em azul são considerados AE parciais e os estudos em cinza não são AE.

Figura 2 – Comparação hipotética entre avaliação econômica parcial e completa



Fonte: adaptado de Turner *et al.* (7).

Em alguns contextos, apenas as AE completas são consideradas no processo de tomada de decisão, tomando por base a definição de AE como "análise comparativa de cursos de ação alternativos em termos de custos e desfechos em saúde". Destacamos que as metodologias das análises descritas nos próximos capítulos são aplicáveis para diferentes contextos e condições clínicas, como doenças raras, intervenções nutricionais, dispositivos médicos e vacinas. A avaliação econômica para estes contextos parte do mesmo princípio de elaboração de modelos que as demais doenças e tecnologias, sendo a metodologia igualmente aplicável. No entanto, devido à limitação de evidências para diferentes parâmetros (por exemplo, efetividade, utilidades em saúde e complicações clínicas), essas análises estão propensas a maior nível de incertezas, devendo ser avaliadas apropriadamente em análises de sensibilidade.

2.2 Análise de custo-efetividade

A análise de custo-efetividade compara os custos relativos e os desfechos de duas ou mais tecnologias. Os desfechos em saúde são expressos em unidades naturais (por exemplo, anos de vida ganhos [AVG], vidas salvas, eventos clínicos evitados, dias livres de dor, gravidez não planejada evitada etc.).

Suponhamos que o desfecho AVG seja de interesse para uma determinada população e que haja duas tecnologias para essa população que impactam esse desfecho. Entretanto, essas tecnologias podem apresentar diferentes efeitos no prolongamento da vida, bem como custos diferentes. Como consequência, não há inclinação automática para a tecnologia de menor custo, a menos que essa também resulte em maior prolongamento da vida. Ao comparar as alternativas, estima-se o prolongamento da vida com o uso de cada tecnologia e os custos relacionados à utilização delas. Na comparação entre as duas tecnologias, calcula-se o incremento do custo em relação ao incremento da unidade de efeito em saúde, denominado razão de custo-efetividade incremental (RCEI). No exemplo, pode ser calculado o custo extra por AVG da opção mais efetiva e mais cara em relação à alternativa terapêutica (Figura 3). Assim, o resultado da RCEI indica o custo adicional necessário para a obtenção de uma unidade adicional de benefício ou efetividade ao escolher a nova intervenção em vez da intervenção existente. Quando a RCEI é positiva, isso pode indicar duas situações distintas: que a nova intervenção é mais cara e oferece mais benefícios do que a intervenção existente, ou que ela é menos efetiva, porém também menos custosa. Por outro lado, uma RCEI negativa indica que a nova intervenção é simultaneamente mais efetiva e menos dispendiosa do que a alternativa existente.

2.3 RCEI

Figura 3 – Expressão do cálculo da razão de custo-efetividade incremental

$$RCEI = \frac{C_{\substack{\text{tecnologia}\\\text{alternativa}}} - C_{\substack{\text{tecnologia}\\\text{comparadora}}}}{E_{\substack{\text{tecnologia}\\\text{alternativa}}} - E_{\substack{\text{tecnologia}\\\text{comparadora}}}}$$

Fonte: elaboração própria.
C: custo; E: efetividade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Análises como essa, em que os cursos de ação alternativos possuem resultados diferentes em termos de magnitude, são geralmente referenciadas como análises de custo-efetividade. Observe que os resultados dessas comparações podem ser expressos em termos de custo incremental por unidade de efeito ou em termos de unidade de custo (AVG por real gasto) **(2)**. Uma análise de custo-efetividade também não é adotada para projetar a contenção de custos, uma vez que não define o nível de recursos a serem gastos com cuidados de saúde.

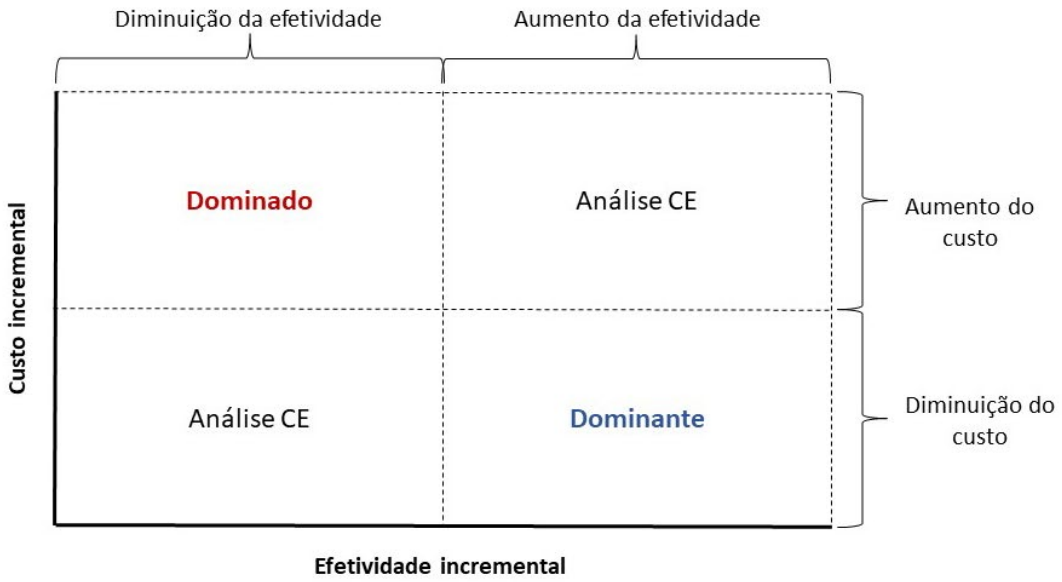
Essa forma de avaliação possui limitações por captar apenas uma dimensão do desfecho. Por exemplo, pode considerar os AVG, mas não a qualidade desses AVG. Além disso, não indica qual das alternativas deve ser escolhida, apenas qual é tecnicamente mais eficiente para alcançar o resultado considerado **(8)**.

As análises incrementais podem ser apresentadas em figuras como um diagrama de quatro quadrantes, conhecido como plano incremental de custo-efetividade. Essa abordagem representa graficamente o custo incremental e o benefício incremental da nova tecnologia em saúde em relação ao comparador estabelecido no caso base. Assim, comparada ao ponto central, a intervenção de interesse pode ser mais ou menos efetiva, bem como pode ter mais ou menos custos, sendo representada a combinação de ambos os desfechos em uma figura contendo quatro quadrantes **(9)** (Figura 4). Situações observadas no quadrante superior direito e no quadrante inferior esquerdo podem indicar que uma nova tecnologia é mais eficaz, mas também mais cara, ou menos eficaz, mas também menos cara, do que uma tecnologia comparadora. Nessas áreas, torna-se necessário decidir entre um benefício de saúde adicional com um custo mais alto ou a economia pela renúncia de algum benefício de saúde; ou seja, se a compensação é ou não aceitável (se o ganho de saúde adicional vale o custo adicional).

2.4 Plano de custo-efetividade

O plano de custo-efetividade é uma representação gráfica padrão em AES que apresenta a contraposição das estimativas de custo e efetividade em dois eixos coordenados, sendo comumente adotada a seguinte convenção: o eixo Y representa a estimativa dos custos e o eixo X, a estimativa dos benefícios em saúde. Em sua forma mais comum, as estimativas são apresentadas nesse plano por seus valores incrementais (diferenças) em relação ao cenário de referência. Essa disposição delimita quatro quadrantes distintos, cada um com implicações específicas para a interpretação da relação de custo-efetividade das intervenções (Figura 4).

Figura 4 – Plano de custo-efetividade



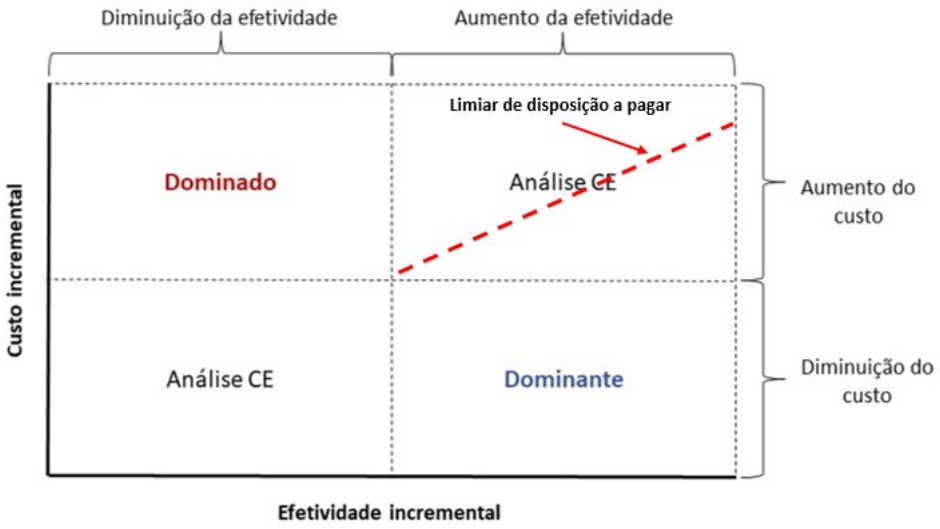
Fonte: adaptado de Cohen e Reynolds (9).
CE = custo-efetividade.

Com a tecnologia comparadora como referência ocupando a origem do gráfico, uma análise de custo-efetividade pode representar graficamente o custo (eixo y) e a efetividade (eixo x) incrementais de tecnologias alternativas em relação à referência num espaço bidimensional. A área superior indica aumento dos custos, e a área vertical à direita é clinicamente benéfica. Quando a tecnologia alternativa ocupa o quadrante superior esquerdo, significa que essa tecnologia apresenta maior custo e menor benefício, sendo assim, dominada pela tecnologia comparadora. Quando a tecnologia alternativa ocupa o quadrante inferior direito, significa que essa tecnologia apresenta menor custo e maior benefício, desse modo, dominante sobre a tecnologia comparadora. Quando a tecnologia alternativa acrescenta benefícios e custos (quadrante superior direito) ou reduz ambos (quadrante inferior esquerdo), deve ser calculada a relação de custo-efetividade para avaliar os benefícios em relação aos custos.

É possível identificar a dominância das tecnologias quando há comparação entre três ou mais estratégias em análise. O conceito de "dominância de tecnologias" refere-se a uma situação em que uma intervenção é considerada simultaneamente mais efetiva e menos dispendiosa do que uma alternativa. Basicamente, existem dois tipos principais de dominância: a dominância estrita (dominância forte) – quando uma intervenção é

dominante sobre outra por ser mais efetiva em ambas as dimensões (eficácia e custos) – e a dominância estendida (dominância fraca) – quando, em condições específicas, a tecnologia é a opção preferencial apesar de ser mais custosa ou menos efetiva do que as alternativas comparadas. A identificação da dominância é importante para orientar as decisões de alocação de recursos. Se uma intervenção é dominante sobre outra, geralmente é considerada a escolha preferencial, pois proporciona melhor custo-benefício. No entanto, é crucial considerar a robustez dos resultados, a incerteza dos dados e outros fatores antes de tomar decisões finais com base nessas análises. De forma complementar, ao se utilizar o limiar de custo-efetividade, é possível inserir uma linha diagonal no plano de custo-efetividade como uma representação deste limiar, como apresentado na Figura 5.

Figura 5 – Plano de custo-efetividade com representação de LCE



Fonte: adaptado de Cohen e Reynolds (9).
CE = custo-efetividade.
LCE = limiar de custo-efetividade.

A análise de custo-efetividade é útil quando as partes envolvidas estão interessadas em uma métrica de desfecho particular e/ou quando não há interesse ou necessidade de comparar tecnologias com desfechos distintos. Por exemplo, comparar diferentes intervenções para malária quando se investiga o custo por caso evitado (7).

2.5 Análise de custo-utilidade

Embora a análise de custo-utilidade seja uma forma de análise de custo-efetividade, pesquisadores na área de ATS frequentemente distinguem as duas análises, uma vez que a primeira incorpora índices de utilidade de estados de saúde (*utilities*) no desfecho, como anos de vida (mortalidade) e mudanças na qualidade de vida (QV: morbidade) **(8)**. A medida mais comum é anos de vida ajustados para qualidade (*quality-adjusted life years* [QALY]), obtida por meio de índices de utilidade de estados de saúde (*utilities*) para ponderar os anos de sobrevida **(8, 10, 11)**, que serão abordados nos próximos capítulos dessas Diretrizes.

Desde a perspectiva dos pacientes, as repercussões das novas tecnologias e do tratamento não se restringem apenas a alterações nas taxas de morbidade e mortalidade, que são os desfechos mais comumente considerados. Nesse cenário, a utilização de medidas relacionadas à QV proporciona benefícios, pois consegue incorporar em sua definição não apenas uma descrição pessoal do estado de saúde do indivíduo, mas também as preferências deles por estados de saúde específicos. Esses instrumentos são eficazes em capturar as preferências do paciente como uma métrica de eficácia em saúde, desempenhando um papel valioso nas decisões relacionadas à área da saúde. As preferências do paciente como uma medida de eficácia em saúde são conhecidas como "medidas de desfecho relatadas pelo paciente" (do inglês *patient-reported outcomes* [PRO]), descritas como "qualquer relato do estado de saúde de um paciente que venha diretamente do paciente, sem interpretação da resposta do paciente por um médico ou qualquer outra pessoa" **(12)**.

A utilização de uma medida genérica de saúde, como QALY, oferece a possibilidade de comparação entre diferentes cursos de ação e diferentes condições de saúde. O gestor, com base em um estudo de custo-utilidade, pode averiguar se um programa para tratamento de hipertensão arterial é mais ou menos efetivo do que a adoção de um novo teste diagnóstico para infecções sexualmente transmissíveis (IST), por exemplo. Nesse tipo de análise, é preciso atentar à fonte dos índices de utilidade considerados; dentro de um mesmo modelo, deve-se dar preferência a utilidades calculadas utilizando um mesmo método e a dados validados nacionalmente. Devido a essas limitações, a utilização de QALY para a comparação de diferentes cursos de ação e diferentes condições de saúde ainda é limitada no contexto brasileiro.

A razão de custo-utilidade incremental (RCUI) é uma métrica semelhante à RCEI de estudos de custo-efetividade, que visa comparar os custos e os benefícios de uma intervenção em saúde com outra intervenção comparadora. Assim, a RCUI fornece a diferença relativa no custo associado a uma intervenção versus a diferença na eficácia da alternativa comparadora, informando o quanto o gestor gastará para "comprar" QALY (benefícios em saúde) adicionais em relação a uma tecnologia concorrente. É possível também adotar apenas o índice de utilidade para compor o modelo de análise de decisão, quando uma árvore de decisão é adotada para estruturar e sequenciar as decisões e suas possíveis consequências no processo de modelagem (para mais informações, consultar o Capítulo 3.2).

Os resultados das análises de custo-utilidade são normalmente expressos em termos de custo por ano saudável ganho, ou custo por QALY ganho, ao se optar por uma tecnologia no lugar da outra.

2.6 Análise de custo-minimização

A análise de custo-minimização é utilizada quando o efeito de dois ou mais cursos de ação sobre desfechos em saúde são equivalentes e, portanto, sua diferença está na comparação dos custos. É importante ressaltar que, devido às incertezas que permeiam as estimativas de custos e efeitos, os resultados de um determinado estudo raramente se encaixam perfeitamente em um tipo de análise. A análise de custo-minimização é utilizada em situações em que se identifica a equivalência das duas opções de intervenções em termos de eficácia e segurança, com base em pesquisas anteriores (como estudos primários ou revisões sistemáticas com metanálise).

2.7 Análise de custo-benefício

A análise de custo-benefício mede os custos e as consequências, em termos monetários, da adoção das tecnologias avaliadas **(2, 8)**. Portanto, seus resultados podem ser comparados com investimentos em outras áreas da atenção à saúde ou da economia em geral **(13)**, permitindo ponderar a alocação ideal de recursos em seu sentido mais amplo. Além disso, para conduzir uma análise de custo-benefício, atribui-se um valor monetário aos resultados de saúde, não se limitando a um resultado específico do comparador. Assim, um estudo que utilize AVG como desfecho pode ser comparado a outro cujo desfecho seja dias sem dor **(2)**. Esse tipo de análise busca tornar as decisões mais explícitas e transparentes

em relação a valores, custos e benefícios em desfechos monetários, possibilitando julgar se uma tecnologia é desejável do ponto de vista da sociedade.

Estudos que envolvem análise de custo-benefício costumam considerar também benefícios não relacionados diretamente à saúde, como redução de custos (benefício financeiro), ganhos de produtividade (benefício indireto) e bem-estar e conveniência (benefício intangível). A avaliação dos benefícios financeiros é conduzida por meio de métodos que convertem o uso de recursos em custos, de modo semelhante aos métodos adotados nas análises de custo-efetividade ou custo-utilidade descritas anteriormente.

Apesar de proporcionar um amplo entendimento dos benefícios de determinada tecnologia em termos monetários, a análise de custo-benefício não é comumente utilizada no contexto de AE em saúde na perspectiva do SUS.

2.8 Modelagem em análises econômicas em saúde

2.8.1 Modelo conceitual

As definições de "modelo" encontradas na literatura destacam o aspecto de "uma representação simplificada da realidade, derivada da capacidade de abstração" (14). Assim, um modelo matemático de uma determinada doença é uma representação simplificada dessa doença, nunca objetivando alcançar a complexidade integral de sua realidade. No contexto de AE, modelos servem ao propósito de informar decisões em saúde sobre a melhor alocação de recursos. Após ser criado o cenário da doença em avaliação, é possível comparar diferentes estratégias em saúde, de forma a definir seus custos e consequências. Quando não há disponibilidade de uma AE aninhada em um ensaio clínico randomizado (ECR), a modelagem é a abordagem a ser utilizada para fornecer respostas para tomadores de decisão na área da saúde.

As etapas de modelagem incluem os tópicos de idealização e concepção do modelo; recomendações sobre os tipos mais comuns de modelagem na ATS; avaliação da incerteza; e orientações gerais sobre transparência e validação.

Idealização e concepção do problema:

Antes da concepção do modelo, é necessário compreender o problema e as implicações práticas que podem ser representadas por um modelo. A representação conceitual do problema irá direcionar qual o tipo de modelagem requerida.

O primeiro passo para compreender o problema é definir sua natureza, uma vez que um modelo pode ter várias finalidades **(15)**, tais como:

- Guiar a prática clínica – ocorre quando é feita apenas a simulação clínica, sem preocupação com parâmetros de custos.
- Informar uma decisão sobre alocação de recursos ou prática de saúde pública – o nicho mais comum de utilização de modelos na área da economia da saúde.
- Otimizar a utilização de recursos escassos – como no caso de definição de estratégias de alocação de órgãos para transplante.

Após essa fase inicial, uma declaração compreensível de qual é o problema de decisão, o objetivo do modelo e o seu escopo deve ser realizada. Deve englobar o espectro da doença, a perspectiva da análise, a população-alvo, as intervenções consideradas, os desfechos e o horizonte temporal. Tal delimitação terá importantes impactos posteriores nos parâmetros do modelo.

Perspectiva da análise:

Para modelos a serem submetidos ao SUS, deve-se adotar a perspectiva do SUS; outras perspectivas, como a da sociedade como um todo (recomendada por alguns órgãos internacionais da área de farmacoeconomia) também podem ser mostradas como análises secundárias (análises de cenários). Na perspectiva do SUS, custos indiretos (como o tempo de cuidadores ou dos próprios pacientes), assim como custos pagos pelos pacientes (como transporte), não são incluídos. Da mesma forma, alguns custos da esfera médica, como medicamentos, podem eventualmente não ser incluídos, caso não sejam reembolsados pelo SUS.

População-alvo:

Na definição da população-alvo, deve haver descrição da área geográfica e de características clínico-demográficas, incluindo comorbidades e estágio da doença. Eventualmente, se o modelo avaliar uma intervenção que pode ter efeito muito diferente em subgrupos (por exemplo, pacientes acima ou abaixo de 65 anos, pacientes com ou sem diabetes), o modelo pode ser construído de forma a produzir resultados separados para esses subgrupos, ou seja, considerando o impacto da heterogeneidade em seus resultados.

Desfecho:

No tocante aos desfechos escolhidos, a preferência é por anos de vida, mais especificamente QALY e, posteriormente, por anos de vida ganho. Tal preferência é consistente com os posicionamentos da Conitec em suas recomendações relacionadas ao uso de limiares de custo-efetividade no SUS **(5)**. A Conitec, entretanto, compreende a necessidade de permitir a adoção de desfechos diferentes de QALY em situações devidamente justificadas (por exemplo, eventos agudos sem sequelas de longo prazo). Por sua vez, desfechos substitutos, como redução de colesterol, devem ser evitados.

Intervenção:

A intervenção é a tecnologia de interesse, podendo ser um medicamento, teste diagnóstico ou equipamento médico, entre outros, incluindo suas especificações de interesse e que impactam a avaliação. Por exemplo, no caso de medicamentos, são consideradas especificações como formulação, faixa(s) de dosagem e via(s) de administração.

Comparador:

O comparador é a tecnologia padrão utilizada para atender à necessidade de saúde de interesse, representando o cuidado atual praticado no contexto da decisão. Assim como a intervenção, deve incluir especificações que impactam a avaliação. A escolha do(s) comparador(es) deve estar alinhada ao escopo do problema de decisão, refletindo a população-alvo e a realidade da jurisdição considerada. Frequentemente, mais de um comparador pode ser relevante, especialmente quando diferentes opções terapêuticas são utilizadas na prática clínica, devendo todos serem considerados no modelo.

Modelos que comparam exclusivamente novas tecnologias, como A versus B, sem representar o cuidado usual, não permitem quantificar adequadamente o impacto da decisão de substituir a tecnologia existente, comprometendo a relevância dos resultados para a tomada de decisão em saúde.

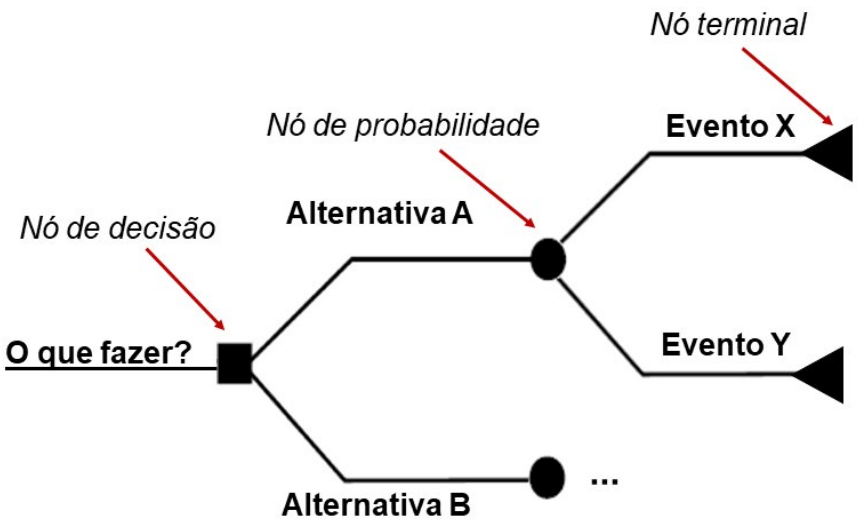
Horizonte temporal:

Na escolha do horizonte temporal, a orientação geral é de que ele seja "longo o suficiente para capturar todos os possíveis custos e benefícios das intervenções". Como boa parte das intervenções em doenças crônicas possui ao menos efeitos indiretos por um tempo muito longo (por exemplo, evitar um acidente vascular cerebral hoje altera a sobrevida do paciente ao longo de toda a vida), é interessante que um horizonte pelo tempo de vida (*lifetime horizon*) seja utilizado.

2.8.2 Modelos de árvore de decisão

A forma mais simples de modelagem analítica de decisão na AE aplicada à ATS é a árvore de decisão. Como padrão, esse modelo deve apresentar os cursos alternativos de ação por uma série de ramificações de acordo com seus nós de decisão e probabilidade até um eventual desfecho de cada trajetória, representado pelo nó terminal (Figura 6).

Figura 6 – Padrão de representação de uma árvore de decisão para avaliação econômica em saúde



Fonte: elaboração própria.

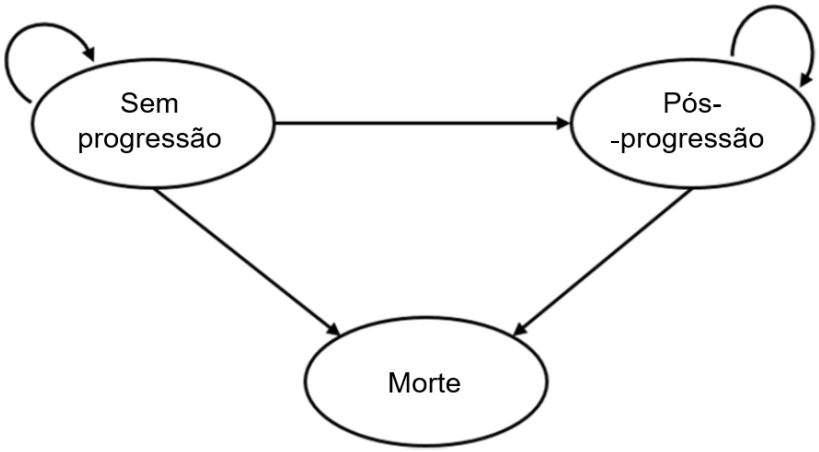
O primeiro ponto na árvore, o nó de decisão (representado por um quadrado), introduz os variados cenários de comparação disponíveis. Não existe um limite para o número de alternativas ou cenários de comparação; vale lembrar da importância de considerar o tratamento atualmente disponível como uma das alternativas de comparação. As consecutivas trajetórias de cada alternativa escolhida culminam em uma série de eventos ordenados, determinados pelos ramos que emanam dos nós de probabilidade (representados por círculos). Como regra, as opções em cada nó de probabilidade devem ser mutuamente exclusivas, e suas probabilidades devem somar ao valor de um. Por sua vez, o final de cada percurso é indicado por um nó terminal (representado por triângulos), no qual os custos e as consequências do percurso, como QALY, são atribuídos. Definidas as trajetórias, suas probabilidades e seus custos e desfechos, é possível estimar os valores esperados de cada opção em análise e, assim, determinar a escolha mais apropriada **(16, 17)**.

Como destacado, as árvores de decisão são valorizadas por sua simplicidade e transparência, sendo um excelente modo de orientar a tomada de decisão em públicos variados. No entanto, possuem limitações que devem ser consideradas no momento de sua escolha. Sua estrutura não considera qualquer variável de tempo, tornando complexa a tarefa de lidar com eventos e probabilidades dependentes de tempo. Sua estrutura de ramificações também é bastante limitada para representar a possibilidade de eventos recorrentes (como remissão e recidivas), de forma que a adoção de uma árvore de decisão representando uma doença crônica com eventos recorrentes pode se tornar bastante complexa, com numerosos ramos, sobretudo em longos horizontes temporais **(2, 17)**.

2.8.3 Modelos de transição de estados

Como elementos gerais de um modelo de transição de estados (MTE) (Figura 7), devemos considerar os estados de saúde (e a definição de fração de início em cada estado), as transições (e suas probabilidades), a duração de ciclo, os valores associados a cada estado (*state rewards*, que correspondem aos custos e desfechos em saúde acumulados durante a permanência em determinado estado), os testes lógicos realizados no início de cada ciclo para determinar as transições e a condição de término. Os estados de saúde representam as possíveis situações em que os pacientes se encontram (por exemplo, sem câncer, câncer estágio I, II etc.), os quais devem ser exaustivos (ou seja, representar todas as possibilidades clínicas para um paciente) e mutuamente exclusivos (isto é, os pacientes só podem estar em um estado a cada momento do tempo).

Figura 7 – Representação didática de um modelo de transição de estados no contexto da oncologia



Fonte: elaboração própria

Conforme comentado anteriormente, existem duas maneiras de construir um MTE: por simulação de coortes (determinístico) ou por microssimulação (estocástico). O primeiro tem como representante o modelo convencional de Markov, sendo mais simples e mais conhecido pelo público leitor. Porém, ao ser pautado na propriedade de Markov, um forte pressuposto que considera que a probabilidade de transição para um estado seguinte só depende da definição do estado atual em que o indivíduo se encontra, esse modelo tem como limitação a ausência de memória (*memoryless*). Isto é, no modelo de Markov, a ocorrência de eventos prévios não afeta a ocorrência de eventos futuros, exceto se tal interação é devidamente tratada na estrutura de suas cadeias de transição (por exemplo, criando um estado específico que represente essa característica). Ao afastar essa limitação da propriedade de Markov, pode-se dizer que a microssimulação é mais precisa em termos de modelagem, mas sua construção e execução também são mais complexas. A condução de uma análise de sensibilidade probabilística (detalhada na seção sobre incertezas destas Diretrizes), algo executado de forma bastante pragmática no modelo de Markov convencional, por exemplo, torna-se comumente uma tarefa de elevado esforço computacional, podendo consumir horas ou até dias de execução, mesmo em computadores modernos, a depender da complexidade estrutural do modelo e do número de iterações necessárias para se alcançar a convergência das estimativas (estabilidade do modelo). Portanto, é comum que a microssimulação seja adotada somente quando

realmente necessária, isto é, quando as estratégias de flexibilização do pressuposto de Markov (diversificação de estados de saúde, uso de probabilidades tempo-dependentes e estados de túnel) são pouco factíveis ou insuficientes para representar a heterogeneidade clínica necessária. O Quadro 1 detalha a comparação entre um MTE com simulação em nível de coortes e individual.

Quadro 1 – Comparação de aspectos entre modelagem de transição de estados a nível de coortes e de indivíduo

Característica	Nível de cortes	Nível de indivíduo
Facilidade de desenvolvimento do modelo	Alta (se o número de estados for pequeno)	Baixa
Facilidade de depuração (*debugging*) do modelo	Alta (se o número de estados for pequeno)	Baixa
Facilidade de comunicação para o leitor leigo	Alta	Baixa
Ausência de memória	Sim	Não
Facilidade de modelar vários subgrupos	Baixa	Alta
Risco de grande número de estados	Sim	Não
Distribuição dos resultados (não apenas médias)	Possível, mas tecnicamente difícil	Sim
Rastreamento e relato de histórico de pacientes individuais	Não	Sim
Disponibilidade de software específico	Sim	Sim (sendo necessário conhecimento mais avançado)

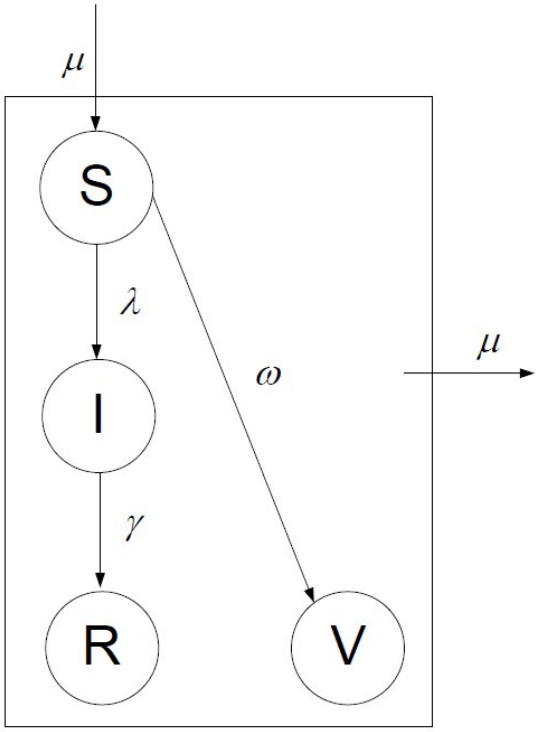
Fonte: adaptado de Siebert *et al.* (18).

2.8.4 Modelos de transmissão dinâmica

No contexto de modelagem de doenças infecciosas, temos os modelos de transmissão dinâmica (MTD) como uma importante ferramenta para a tomada de decisão. Também chamados de modelos dinâmicos, os MTD, semelhante aos MTE, também delimitam a população como pertencente ou não a uma série de estados de saúde, aqui definidos como compartimentos, mutuamente excludentes, em cada unidade do tempo. As transições entre esses compartimentos, entretanto, é determinada por taxas em vez de probabilidades, que variam ao longo do tempo de acordo com a solução matemática de um sistema de equações diferenciais, que considera, entre outros elementos, a quantidade de indivíduos infectantes e o coeficiente de transmissão da doença em análise **(19)**. Em sua essência, esses modelos podem ser determinísticos ou estocásticos, individuais ou baseados em coortes. Entretanto, destaca-se que, diferentemente dos MTE tradicionais, que lidam por padrão com coortes fechadas, é bastante comum que os MTD adotem coortes abertas (população), considerando não apenas a saída de indivíduos (mortalidade), como também a entrada de novos indivíduos (natalidade). Nesse aspecto, a vantagem de um desenho populacional sobre um desenho de coorte fechada para doenças infecciosas é que as mudanças na dinâmica da doença (por exemplo, força da infecção) para os vacinados e não vacinados na população-alvo e na população em geral podem ser capturadas. Ao seguir apenas uma coorte ou um pequeno número de coortes dentro da população, o modelo com coorte fechada pode não capturar o impacto do programa de vacinação na dinâmica da doença ao longo do tempo **(20)**.

Ao longo do enfrentamento da pandemia de covid-19, tais modelos foram amplamente difundidos com o propósito de orientar uma série de decisões em saúde, como a projeção dos impactos da rápida propagação da doença sobre o número de leitos disponíveis de terapia intensiva em hospitais brasileiros **(21)**. No campo da ATS, a dinâmica da propagação do agente etiológico na comunidade, compreendida pela variação da sua força de infecção ao longo do tempo, precisa ser incorporada no modelo em algumas situações clínicas da área de doenças infecciosas. Um exemplo clássico dessa necessidade é o impacto da imunidade comunitária em estratégias de vacinação: se são atingidos altos níveis de cobertura, é possível que mesmo indivíduos não vacinados (suscetíveis) sejam beneficiados pelas estratégias por terem reduzida a sua probabilidade de aquisição da doença devido aos baixos níveis de circulação do agente envolvido na população. Como exemplo prático, importantes decisões sobre a incorporação de vacinas no SUS pela Conitec já foram pautadas nessa estrutura de modelo, como a vacina da hepatite A (Figura 8) **(22)**.

Figura 8 – Exemplo de representação da estrutura de modelo compartimental na hepatite A



Fonte: Conitec (22).
SIRV = suscetíveis, infectantes, recuperados e vacinados.

Contudo, é importante destacar que nem todas as situações clínicas de doenças infecciosas necessitam de modelos dinâmicos para representar de forma fidedigna a realidade. Modelos de tratamento de hepatite C crônica, por exemplo, raramente necessitam desse tipo de abordagem, sendo comumente priorizada a abordagem por meio de modelos estáticos, como os MTE convencionais, com boas estimativas de validade **(23)**. Até mesmo na modelagem de vacinas, a não adoção de um MTD pode ter pouco impacto quando comparado a um MTE, caso se espere um efeito que se dê em quase sua totalidade de forma direta, como a vacinação em massa de idosos contra influenza ou na ausência imunidade comunitária. Assim, a necessidade de modelos dinâmicos ocorre basicamente em dois contextos: quando uma intervenção afeta a ecologia do patógeno, por exemplo, gerando pressão seletiva que resulta em alteração das cepas mais prevalentes; ou quando a estratégia avaliada afeta a transmissão da doença. É importante ressaltar que, caso um modelo estático tenha sido usado inadvertidamente, ele tende a subestimar a efetividade da intervenção (ao não representar seus efeitos indiretos). Desse modo, caso um modelo

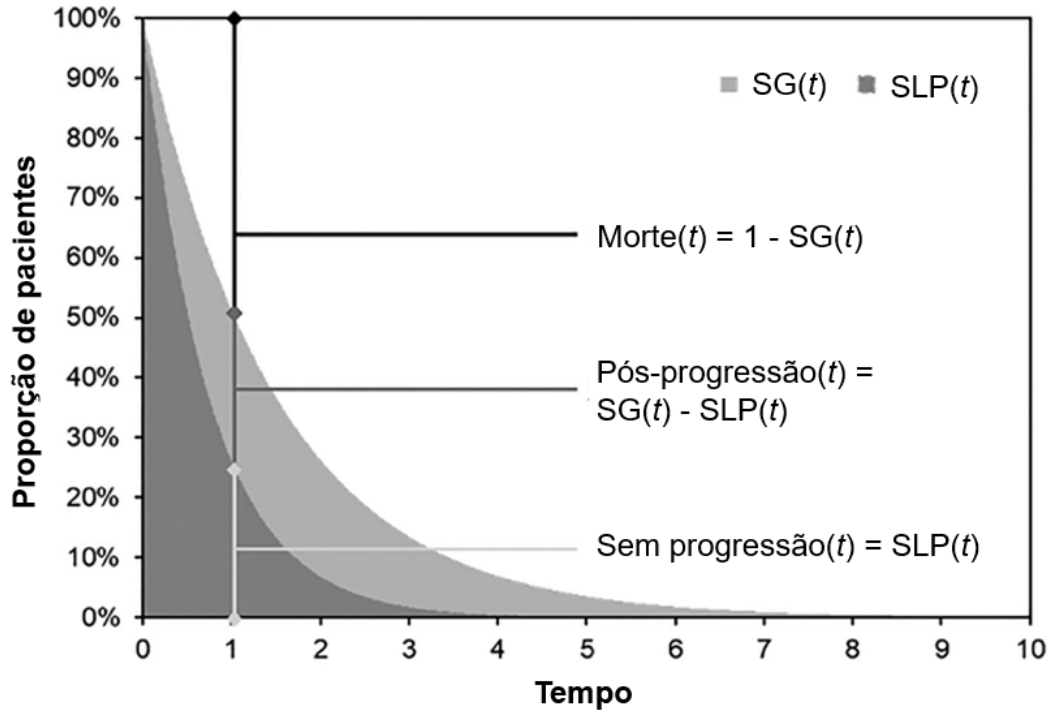
estático tenha encontrado resultados favoráveis do ponto de vista econômico, é muito provável que modelos dinâmicos comprovem, e até aumentem, a magnitude desses achados.

2.8.5 Análise de sobrevida particionada

De modo semelhante aos MTE tradicionais, a análise de sobrevida particionada (PartSA) também é caracterizada por um conjunto de estados de saúde mutuamente excludentes e recompensas de estado (*state rewards*) associados. A diferença de sua estrutura está no fato de não usar probabilidades de transições para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde em cada ciclo, mas sim calcular a área sob a curva de sobrevivência no respectivo estado de saúde dentro do período analisado **(24, 25)**. Para tanto, é preciso que esses estados possam ser representados pelo ajuste estatístico de curvas de sobrevida complementares.

Como exemplo prático, podemos citar a estrutura bastante difundida no contexto da oncologia de um modelo que considere os estados de saúde "sem progressão", "pós-progressão" e "morte". É possível representar esses três estados de saúde por meio do ajuste de duas curvas de sobrevida comumente citadas nos relatos de ECR: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Considerando que o cálculo da área sob a curva de SG determina a fração de indivíduos ao longo do tempo que estão vivos e que a área sob a curva de SLP seria uma fração ou "partição" dessa curva de SG, o complemento entre essas duas áreas seria referente à partição dos indivíduos em doença progressiva (Figura 9). Desse modo, tendo posse das funções de sobrevivência que melhor definem cada uma dessas curvas de sobrevida, é possível estimar o acúmulo de custos e consequências (state rewards) com base na área sob a curva de cada um desses estados.

Figura 9 – Representação didática de um modelo particionado no contexto da oncologia a partir das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão



Fonte: adaptado de Cranmer *et al.* (24).
SG = sobrevida global; SLP = sobrevida livre de progressão.

Apesar de ser pautado em um processo sistemático de ajuste de curvas de sobrevida, o que demanda um conhecimento prévio avançado em distribuições estatísticas e análise de sobrevivência, a PartSA usa diretamente os desfechos de tempo até o evento comumente relatados na literatura médica, facilitando a alimentação de parâmetros do modelo e sua comunicação com os tomadores de decisão. Outra importante vantagem desse modelo em relação aos MTE convencionais diz respeito à baixa influência de erro de continuidade (problema derivado do tempo em forma discreta), dado que as recompensas dos estados de saúde são provenientes do cálculo da área sob cada curva, seja por meio da integração de funções ou pelo método trapezoide. Tal estratégia pode estimar de forma mais precisa a real contribuição de cada estado de saúde para o valor esperado de custos e consequências do modelo.

Apesar dessas vantagens, algumas limitações devem ser consideradas no momento da escolha pela adoção de PartSA **(25, 26)**. As curvas de sobrevida que informam as estimativas dos estados de saúde (por exemplo, SLP e SG) são ajustadas de forma totalmente independente. Essa é uma diferença fundamental dos MTE, em que os eventos

clínicos estão explicitamente relacionados por meio das probabilidades de transição. Outras limitações são descritas a seguir.

- O modelo não resolve o problema das incertezas relacionadas à extrapolação de dados em longo prazo a partir dos dados observados. Da mesma forma, não é possível rastrear transições individuais, o que pode dificultar a validação dos resultados.
- Devido à independência do ajuste de curvas, podem vir a ocorrer situações em que uma curva de SLP cruze e fique acima da curva de SG dentro do horizonte de extrapolação. Ou seja, tal situação estimaria, nesse momento, maior proporção de pacientes sem progressão do que vivos, algo impossível de acontecer na prática. Tal limitação seria reflexo da falta de relacionamento estrutural entre SLP e SG.
- Mesmo que a abordagem possa ser aplicada a doenças com qualquer número de estados de saúde, os pacientes só podem se mover progressivamente entre esses estados, ou seja, não são permitidas transições de retorno, como de pós-progressão para sem progressão.

2.8.6 Escolha do modelo

Em resumo, para assegurar que a escolha do tipo de modelo foi adequada, a equipe envolvida em sua concepção deve responder às seguintes perguntas:

I. O modelo funcionará adequadamente com grupos de indivíduos ou é necessário representar cada grupo individualmente?

Convencionalmente, árvores de decisão, modelos de Markov e até mesmo MTD convencionais não buscam representar sujeitos de forma individual, mas sim tratá-los como uma fração de uma coorte homogênea. Estatisticamente, esses modelos trabalham com o conceito de valor esperado, calculando a média dos valores de cada parâmetro ponderada pelas suas respectivas probabilidades de ocorrência. Ou seja, tais modelos lidam com o que acontece em média em uma trajetória clínica. Por outro lado, alguns modelos buscam convencionalmente representar as trajetórias em nível individual, como a microssimulação (também conhecida como simulação de Monte Carlo de primeira ordem), simulação de eventos discretos (SED) e modelos baseados em agentes. A abordagem individual permite maior riqueza de detalhes no modelo, especialmente no tocante a

características clínicas e eventos sofridos interferirem na probabilidade de novos eventos. Tecnicamente, é possível incorporar o impacto da heterogeneidade clínica nos resultados desses modelos, o que não ocorre ao lidarmos apenas com médias ao nível de valor esperado nos modelos convencionais. Por outro lado, modelos que lidam com grupos são mais facilmente programáveis, necessitam de um detalhamento menor de dados e requerem um tempo computacional para as análises substancialmente menor. Como alternativas, é possível flexibilizar alguns pressupostos dos modelos convencionais, como a ausência de memória do modelo de Markov. O efeito de eventos prévios pode ser modelado com o Markov convencional, por meio do incremento do número de estados. Se cada novo infarto aumentar a chance de mortalidade, por exemplo, o modelo poderia ter os estados "pacientes após um infarto", "pacientes após dois infartos", e assim por diante. Algumas estratégias, como o uso de estados de túnel e probabilidades dependentes do tempo, também são exemplos de flexibilização desses pressupostos que buscam tornar o modelo mais verossímil. Nesse último caso, destaca-se que, dado que o uso de probabilidades tempo-dependentes (por exemplo, transições baseadas em curvas de sobrevida) faz com que o modelo deixe de respeitar em sua essência a clássica propriedade de Markov, é comum encontrar o relato de sua estrutura com o termo semi-Markov. Porém, algumas situações fazem com que essas abordagens aumentem de forma demasiada a complexidade estrutural do modelo, prejudicando sua alimentação, execução e transparência, sugerindo utilização de abordagens individuais (microssimulação, eventos discretos e agentes).

II. As interações entre indivíduos e demais componentes do modelo precisam ser contempladas?

Quando a intervenção modelada tem efeito na transmissão de doenças, como em algumas situações de doenças infecciosas, o modelo deveria permitir interação entre os indivíduos e a comunidade, com a escolha preferencial por modelos dinâmicos (transmissão dinâmica). Tal abordagem permite incorporar a variação dinâmica do risco de infecção e, consequentemente, os efeitos de sua redução, como no caso de uma vacina e sua imunidade comunitária. Da mesma forma, a modelagem em contextos de recursos de saúde limitados, como no caso de transplantes ou alguma outra situação com oferta limitada (por exemplo, alguma cirurgia que notadamente tem longo tempo de espera no sistema), precisa abordar essa característica por meio de modelos baseados em microssimulação, eventos discretos ou agentes.

III. Qual o horizonte temporal apropriado?

As árvores de decisão possuem um alto potencial de clareza e transparência, critérios muito desejados no contexto da tomada de decisão. Todavia, tais modelos são mais apropriados em horizontes temporais curtos, sendo, nas demais situações, mais factível a adoção de outros tipos de modelo, com destaque para os MTE.

IV. Os eventos podem acontecer mais de uma vez?

As árvores de decisão são mais apropriadas na modelagem de eventos que ocorrem apenas uma vez, ou seja, sem recorrência (por exemplo, cura e óbito). Nas demais situações (por exemplo, remissão e recidivas), outros tipos de abordagens, como a transição de estados, devem ser considerados.

V. O tempo deve ser representado de forma contínua ou discreta?

Convencionalmente, os MTE, como o modelo de Markov, tratam o tempo de forma discreta, isto é, há intervalos fixos de tempo, em que eventos só podem ocorrer uma vez durante cada intervalo. A duração dos ciclos (dias, semanas, meses, anos etc.) deve considerar a probabilidade de ocorrência do evento de transição dentro do período de cada ciclo. Caso os eventos sejam frequentes, o modelo de Markov pode ter a duração de seus ciclos curta o suficiente para englobar a ocorrência desses eventos. Apesar da possibilidade de implementação do tempo de forma contínua em MTE, como na abordagem de modelos multiestados – nos quais um processo estocástico de tempo contínuo permite que os indivíduos se movam entre um número finito de estados **(27)** –, modelos como a SED já tratam o tempo de forma contínua em sua essência, permitindo que os eventos aconteçam em qualquer instante de tempo, com período de eventual recorrência de eventos também bastante flexível. Caso isso seja desejável no modelo, esse tipo de abordagem deve ser escolhido.

VI. Os estados de saúde podem ser representados por curvas de sobrevida complementares?

A limitação do uso do tempo de forma discreta nos MTE convencionais também tem sido tratada com a abordagem metodológica de modelos de sobrevida particionada (MSP). Diferentemente dos MTE convencionais, os MSP buscam estimar de forma mais precisa a participação das coortes em cada estado de saúde ao longo do tempo por meio do ajuste de curvas de sobrevida e do respectivo cálculo da área sob sua curva. Para tanto,

é preciso que os estados de saúde possam ser representados por curvas de sobrevida complementares, ou seja, é necessário que um determinado estado de saúde seja uma fração de um estado saúde maior ao longo do tempo e os demais estados de saúde sejam os complementos do estado de saúde maior. Todavia, por questões práticas matemáticas, a aplicação desses modelos só é factível em contextos nos quais, além de mutuamente exclusivos, esses estados de saúde não permitam o retorno dos indivíduos que deixam o estado original **(26)**. Tal restrição impede sua aplicação em doenças com estados de recorrência, como a doença em atividade e a remissão na artrite reumatoide. Em tais situações, um MTE seria uma escolha mais apropriada.

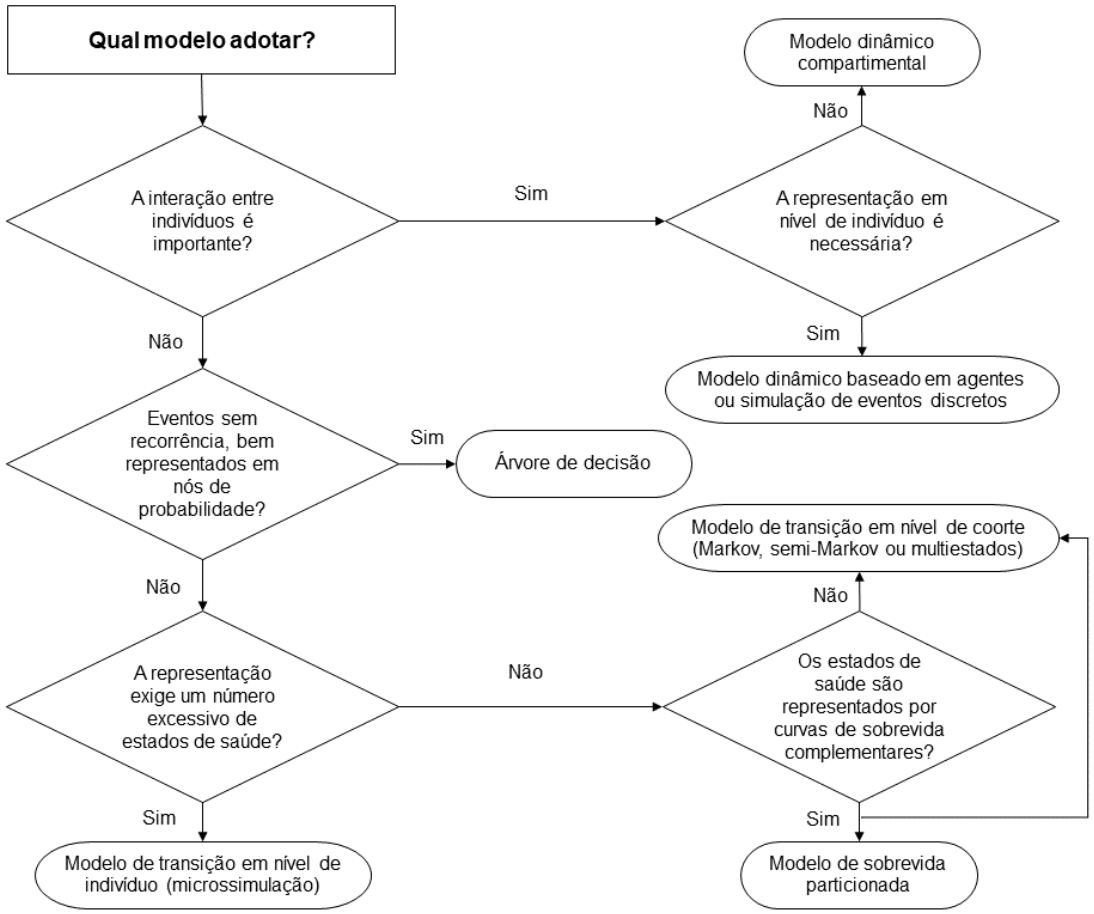
Como observado, não existe apenas uma possibilidade de modelo para cada situação. Quando é possível utilizar uma árvore de decisão, essa escolha é bastante atrativa pela simplicidade e transparência do método, mas isso não seria um impedimento para que outros modelos sejam utilizados. As principais situações que sugerem a utilização específica de um modelo são:

- Cenários de doenças infecciosas em que seja importante representar a interação entre os sujeitos e o efeito comunitário da transmissão e a imunidade (situações propícias à adoção de um MTD).
- Situações de recursos com disponibilidade limitada (situações propícias à adoção de um modelo baseado em microssimulação, eventos discretos ou agentes).
- Situações em que se deseja representar os estados de saúde com curvas de sobrevida (situações propícias à adoção de um modelo de sobrevida particionada).

Nas demais doenças crônicas, é usualmente factível adotar um MTE de coortes (modelo de Markov) ou individual (microssimulação). O principal atrativo do modelo de Markov tradicional é sua ampla difusão (e consequente aceitabilidade pelo público leitor), simplicidade de montagem do modelo e facilidade para realizar análises de sensibilidade. Caso o número de estados se torne muito grande para acomodar todas as combinações de características clínicas desejadas, pode-se considerar o ganho de execução com a adoção de uma microssimulação. A SED e os modelos baseados em agentes podem, em geral, ser adotados em situações em que ambos os modelos de transição (coortes e microssimulação) são opções válidas. Porém, tendo em vista a maior necessidade de

parâmetros a serem estimados, maior dificuldade computacional e menor familiaridade do público leitor, é comum adotá-los em situações em que seu maior refinamento metodológico realmente traduza ganhos a acurácia do modelo. A Figura 10 apresenta uma proposta de fluxograma para orientar a escolha do modelo mais adequado ao problema em análise.

Figura 10 – Fluxograma de seleção do tipo de modelo matemático para avaliação econômica aplicada à avaliação de tecnologias em saúde



Fonte: adaptado de Soárez *et al.* (28) e Barton *et al.* (29).

2.8.7 Transparência e validação

A principal função dos modelos é fornecer informações para a tomada de decisão. Para tanto, é fundamental que os modelos se mostrem confiáveis. Entre as principais maneiras de aumentar a credibilidade do modelo, deve-se atentar para dois quesitos:

- Transparência: diz respeito à disponibilização e à descrição clara da estrutura do modelo, de suas equações, dos valores de parâmetros e dos pressupostos.
- Validação: está relacionada à testagem do modelo, de forma a demonstrar que os resultados projetados estão de acordo com o que é visto na realidade.

A seguir, são discutidos os principais apontamentos das diretrizes internacionais vigentes sobre os princípios práticos de transparência **(30)**.

Transparência

Para que um modelo seja transparente, deve ser apresentada sua documentação não técnica e técnica. A descrição não técnica deve ser de leitura acessível para qualquer leitor interessado, incluindo a descrição:

- Do modelo, de seu propósito e da sua estrutura (preferencialmente por meio de representação gráfica).
- Dos tipos de aplicação para as quais o modelo foi desenhado.
- Das fontes de financiamento e seu papel[1].
- Das estimativas de parâmetros utilizadas.
- Das equações empregadas.
- De como as fontes de dados foram identificadas e selecionadas.
- Da validação do modelo e do sumário de resultados, incluindo resultados intermediários.
- Dos efeitos da incerteza.
- Das principais limitações.

Desse modo, a documentação não técnica deve prover detalhes suficientes para um entendimento aprofundado do modelo, mas não necessariamente todas as informações que seriam necessárias para replicar o modelo, o que deveria ser descrito na documentação técnica, que deve incluir a estrutura completa do modelo, seus componentes, equações e códigos computacionais. O balanço entre a confidencialidade e a transparência do modelo deve ser discutido entre as partes interessadas, podendo até mesmo se discutir a necessidade ou não de acordos de acesso a dados sensíveis ou de propriedade intelectual.

Todavia, ressalta-se a importância, nos últimos anos, do movimento global pela ciência aberta (*Open Science*), que visa tornar a pesquisa e os dados científicos acessíveis a

[1] Sobre a fonte de financiamento, é importante comentar que há evidências de que existe um viés chamado de patrocínio, já tendo sido demonstrada empiricamente sua existência **(67–69)**.

todos, envolvendo o incentivo de práticas como a publicação aberta de pesquisas e formas de tornar a ciência mais transparente e reprodutível **(31)**. Entre essas formas, podemos citar o uso de alguns repositórios públicos de bancos de dados, como o *Open Science Framework*, *Github* e *Mendeley Data*. Tais plataformas permitem o compartilhamento de documentos, bancos de dados, códigos de programação e até mesmo dos próprios modelos, seguindo um registro histórico de suas versões. Como exemplo do valor dessas ferramentas, podemos citar a experiência da Conitec com o compartilhamento de acesso a alguns dos modelos econômicos elaborados pela Rebrats com o propósito de subsidiar suas recomendações. O acesso livre a um dos modelos utilizados em decisões sobre a incorporação de tecnologias no tratamento da psoríase **(32)**, por exemplo, permitiu uma discussão muito mais precisa em torno da proposta de incorporação, permitindo até mesmo seu uso por demandantes em submissões futuras. Com esse mesmo propósito, tem sido discutido o valor da criação de registros de modelos, os quais, de forma semelhante aos registros de ECR e revisões sistemáticas, possuem um potencial de promover a transparência e reduzir a duplicação de esforços **(33)**. Como exemplo, podemos citar a iniciativa do registro de modelos de diabetes implementada pela *Mount Hood Diabetes Challenge Network* (https://www.mthooddiabeteschallenge.com/registry), já com 21 modelos econômicos registrados em sua base. Na hipótese de compartilhamento do modelo, é importante garantir que a versão seja reprodutível, permitindo acesso aos códigos de automação e valores considerados. Na impossibilidade de compartilhamento do modelo com as automações por questões de segurança da informação (por exemplo, bloqueio de arquivos com macros), um documento com seu código em formato reprodutível deve ser compartilhado.

Dentro desse contexto, cita-se também a importância da disseminação do uso de softwares gratuitos e abertos na ATS, incluindo desde linguagens de programação, como R e Python, as quais já possuem um grande arcabouço de pacotes estatísticos de suporte à AES, até interfaces amigáveis de apoio à modelagem, como o software AMUA (disponível em: https://github.com/zward/Amua), o qual permite a elaboração e a execução de um modelo de AE em formato semelhante ao de softwares proprietários de modelagem comumente difundidos, como o TreeAge® Pro Healthcare. A escolha por softwares livres em vez de proprietários pode ser um importante suporte à transparência e validação dos modelos, permitindo seu compartilhamento e aprimoramento futuro por uma gama mais ampla de parceiros.

Validação

- A validação pode ser compreendida como um conjunto de métodos que servem para avaliar o quão acurado é o modelo em suas predições. Enquanto a transparência serve para entender o que o modelo faz e como isso é feito, a validação é a maneira de verificar se os métodos descritos realmente atingem seu objetivo final. Os quatro tipos mais importantes de validação estão descritos a seguir.
- Validade de face (*face validity*): a validade de face pode ser entendida como o quanto um modelo e seus pressupostos correspondem à evidência e ao conhecimento científico atuais acerca do problema abordado, o que deveria ser julgado por pessoal com experiência no problema. Os aspectos mais importantes da avaliação da validade de face do modelo são a estrutura, as fontes de dados, a formulação do problema e os resultados clínicos obtidos. A avaliação da validade de face pode ser muito subjetiva, portanto, recomenda-se que seja feita com outras pessoas do mesmo grupo de pesquisa que não tenham participado da criação do modelo, ou com consultores externos que tenham um conhecimento aprofundado do problema abordado pelo modelo. A validação deve ser feita de forma cegada em relação aos resultados da AE encontrados, a fim de aumentar a imparcialidade da avaliação. Da mesma forma, trata-se de uma importante ferramenta a ser considerada ainda no momento do planejamento do modelo, buscando sanar possíveis incertezas estruturais.
- Verificação: esse tipo de validação, também denominado validade ou consistência interna (ou ainda validade técnica), examina se os cálculos matemáticos do modelo estão sendo processados corretamente e de forma consistente com as especificações do modelo. Os passos aqui são os seguintes: verificação das equações de forma individual e verificação de sua correta implementação em termos de código computacional. Para o segundo passo, podem ser realizadas (a) algumas comparações com cálculos manuais ou com os feitos em outro software e (b) análises de sensibilidade com valores extremos, para observar se as predições seguem o esperado. Como importante ferramenta para esse passo, sugere-se a consulta ao roteiro de verificação TECHnical VERification (TECH-VER) **(34),** em que uma série de elementos a serem verificados no modelo com o intuito de avaliar sua validade interna são sugeridos.

- Validação cruzada (*cross-validation*): também chamada de consistência externa ou modelagem comparativa, é um método que envolve a avaliação de diferentes modelos direcionados ao mesmo problema, fazendo-se a comparação de seus resultados. Eventualmente, pode-se não localizar modelos que avaliem problemas semelhantes, impossibilitando esse tipo de validação. Com esse propósito, é também interessante citar o valor de iniciativas de registros de modelos como uma fonte de consulta e comparação. Como exemplo, o registro de modelos de diabetes da *Mount Hood Diabetes Challenge Network* (https://www.mthooddiabeteschallenge.com/registry) permite a comparação padronizada dos resultados de referência das dezenas de modelos econômicos registrados em sua base.
- Validação externa: diz respeito à comparação dos resultados do modelo com dados reais sobre eventos. Envolve a simulação de eventos que ocorreram, como em um ECR, e a posterior verificação de o quão bem os resultados correspondem. Além de eventos, esse tipo de validação pode ser utilizado para incidência de doença, progressão e outros componentes do modelo. Esse tipo de procedimento é especialmente válido quando são usadas equações para predição (de eventos ou incidência de doença, por exemplo), em que se pode realizar a validação externa comparando os resultados do modelo com os eventos ou a incidência de doença observada em uma população com características clínicas semelhantes à do modelo. É interessante que esse tipo de validação seja feito em diferentes partes do modelo. Por exemplo, um modelo pode superestimar a incidência, subestimar os efeitos do tratamento e predizer a mortalidade de forma adequada (como consequência dos dois erros se anularem), sugerindo falsamente que o modelo como um todo é válido. As etapas da validação externa incluem identificação das fontes de dados para comparação, execução do modelo e comparação dos resultados. No contexto brasileiro, cita-se o valor da disponibilidade de grandes bancos de dados em saúde, como os bancos disponibilizados por meio das iniciativas de disseminação de informações do Departamento de Informação e Informática do SUS (DataSUS). Apesar de algumas deficiências, como a subnotificação, o viés de faturamento e a ausência de vinculação constituem importantes fontes de dados para a alimentação e a validação do modelo no contexto de mundo real.

2.8.8 Caracterização de desfechos em saúde

A definição dos desfechos incluídos em um estudo deve estar relacionada à mensuração dos benefícios em saúde esperados com as tecnologias avaliadas (efetividade clínica) e dar preferência a desfechos clinicamente importantes para o paciente, que são os essenciais para a tomada de decisão **(35)**. Nos estudos de AE, sempre são comparadas duas tecnologias em relação a aspectos de custos, mas também em relação aos desfechos esperados, com mensuração dos efeitos ou das consequências em saúde causadas pela aplicação dessas tecnologias.

A fim de estimar o benefício obtido com o uso de determinada tecnologia, devem ser avaliados o impacto na saúde, a probabilidade de ocorrência de cada estado de saúde e por quanto tempo o estado pode durar. Esses estados de saúde representam a sequência de eventos que ocorrem durante ou após uma intervenção. Uma descrição completa e detalhada dessa cadeia de eventos é fundamental em um estudo de AE, pois permite que o pesquisador avalie se todos os desfechos importantes decorrentes da intervenção em estudo estão incluídos nas análises. É importante considerar se há apenas um ou vários desfechos de interesse, se os desfechos são comuns a todas as alternativas que estão sendo comparadas e em que grau cada modelo é capaz de alcançar cada desfecho de interesse.

Os desfechos finalísticos tendem a ser mais relevantes para as AE do que os intermediários, pois focam nos efeitos mais amplos que uma tecnologia pode gerar na saúde da população, como aumento da sobrevida ou melhora na QV.

Entretanto, o horizonte temporal das medidas de um resultado finalístico pode ser muito longo, sendo necessários vários anos para que o resultado da intervenção ocorra e seja demonstrado por evidências conclusivas. Em tais casos, resultados intermediários, também chamados substitutos, são usados, mas devem ser justificados e relacionados à via causal e associação estatística e/ou demonstração de causalidade com os desfechos finalísticos. As medidas substitutas podem apresentar dificuldade de comparação, necessitando que as duas intervenções apresentem resultados no mesmo ponto para que sejam comparadas, e dificuldade de interpretação econômica em termos da efetividade final.

Outro tipo de desfecho clínico utilizado, especialmente em situações em que a ocorrência do evento é rara ou os eventos são competitivos, são os desfechos compostos, que agrupam mais de um resultado clínico em um único desfecho, apresentando maior

poder estatístico. No entanto, é importante ter atenção, pois um impacto significativo de uma intervenção no desfecho composto não representa um impacto significativo em um dos desfechos isoladamente.

Idealmente, portanto, as intervenções devem ser avaliadas com base em seus resultados finalísticos. Se apenas resultados intermediários estiverem disponíveis, a relação entre eles e os resultados finalísticos (Quadro 2) deve ser estimada, tomando por base a literatura publicada, devendo ser claramente mencionada e justificada no estudo de avaliação e testada na análise de sensibilidade.

Quadro 2 – Tipos de desfechos em saúde

Tipo de desfecho	Definição	Exemplos
Desfechos intermediários/ substitutos	São medidas fisiológicas, laboratoriais ou de exames de imagem utilizadas para substituir um desfecho clínico finalístico, como óbito, infarto ou cura. Demostram um efeito intermediário que pode ser necessário para eficácia clínica, mas não necessariamente indicam efeito no desfecho finalístico.	· Nível de pressão arterial · Nível de colesterol sérico · Hemoglobina glicada (HbA1C) · Redução do tumor · Transplante pulmonar ou óbito. · Tempo até extubação ou traqueotomia. · Sobrevida global/óbitos evitados. · Arteriopatia/mortalidade. · Eventos cardiovasculares.
Desfechos compostos	Desfechos compostos envolvem dois ou mais desfechos distintos, os chamados "componentes de desfecho", com o benefício de aumentar o poder do estudo mais facilmente em eventos raros e competitivos.	· Transplante pulmonar ou óbito. · Tempo até extubação ou traqueotomia.
Desfechos finalísticos	São os desfechos finais, que impactam na vida do paciente e definem o estado final de um problema clínico.	· Sobrevida global/óbitos evitados. · Arteriopatia/mortalidade. · Eventos cardiovasculares.

Fonte: elaboração própria.

Os desfechos utilizados em AE para medir a efetividade das tecnologias (Quadro 3) podem ser divididos em desfechos "duros" (clínicos), que demostram aspectos clínicos e estão relacionados à sobrevida e a eventos evitados, por exemplo, e desfechos

de utilidade, que incluem a percepção do paciente em relação ao seu estado de saúde. O mais utilizado é QALY **(36)**.

Quadro 3 – Desfechos de efetividade utilizados em avaliações econômicas

Exemplos
· Anos de vida ganhos · Anos de vida perdidos · Sobrevida global · Sobrevida livre de progressão · Sobrevida livre de metástases · Anos de vida perdidos · Número de eventos evitados · Óbitos evitados · Gestações evitadas · Internações evitadas · Readmissões evitadas · Crises evitadas · Sequelas evitadas · Dias de surto evitados
Desfechos de utilidade
· Anos de vida ajustados pela qualidade · Anos de vida ajustados por incapacidade

Fonte: elaboração própria.

A definição dos desfechos clínicos pode variar muito de acordo com o tipo de intervenção testada e a sua finalidade. Por exemplo, em uma intervenção de prevenção, os casos evitados ou óbitos evitados podem ser utilizados como desfecho; enquanto em uma intervenção destinada a uma doença sem possibilidade de cura, a SLP pode ser utilizada como desfecho. A utilização de desfechos clínicos nas AE possibilita a escolha de desfechos específicos para a situação analisada. Por outro lado, pode dificultar a decisão do gestor frente à RCEI com diferentes tecnologias para analisar e que apresentam desfechos diversos:

- tecnologia A – vacina: R$ 20.000,00/caso evitado; ou
- tecnologia B – tratamento oncológico: R$ 30.000,00/AVG.

Contudo, o uso de desfechos de utilidade nas AE facilita a compreensão dos gestores no momento de definir qual tecnologia implementar, pois envolve a mesma medida de desfecho, que pode ser apresentada mesmo em tecnologias com finalidades diversas. Por exemplo, no exemplo anterior, as tecnologias A e B poderiam ser apresentadas por

QALY. Além disso, o uso de desfechos de utilidade inclui a percepção do paciente sobre os estados de saúde e o impacto na QV, medida recomendada por diversas agências de saúde internacionais.

Alguns relatórios encaminhados à Conitec e à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) têm apresentado AE com dois resultados, um desfecho de utilidade e outro com um desfecho clínico.

2.8.9 Qualidade de vida em saúde: uso em avaliações econômicas

Nos últimos 20 anos, o uso de desfechos de QV vem sendo preconizado tanto em estudos clínicos como em AES, associado ao crescimento de doenças crônicas e à área da oncologia. Embora os desfechos clínicos de mortalidade e de segurança permaneçam sendo os mais utilizados, a avaliação da perspectiva do paciente demonstra resultados além da sobrevida. A forma como muitas tecnologias afetam pacientes e seus familiares, provedores de serviços de saúde, empregadores e outros agentes não se limita apenas a mudanças nas taxas de morbimortalidade (o que é particularmente verdadeiro para doenças crônicas e para certas sequelas/incapacidades secundárias), o que tem levado à utilização das chamadas medidas de QV relacionada à saúde (QVRS) nas AES de custo-utilidade. A QVRS corresponde a um conceito multidimensional que representa a percepção geral e subjetiva do indivíduo sobre o impacto de uma doença e o tratamento na sua vida cotidiana e no seu bem-estar físico, psíquico e social **(30)**.

A incorporação de desfechos de QV na ATS e no processo de tomada de decisão em políticas públicas vem sendo descrita e recomendada na literatura como uma medida dos benefícios trazidos pelos gastos em saúde e para avaliar a estrutura e o processo da assistência à saúde de uma população. Alguns autores focam a QVRS como a mais relevante e abrangente medida de desfecho para comparar tecnologias em relação aos seus custos **(37)**. A definição de alguns conceitos nas análises de custo-utilidade são fundamentais para o entendimento do resultado utilizado (Quadro 4).

Na área de ATS, as medidas de QV que geram valores de utilidade são recomendadas por diretrizes internacionais **(38)** e agências internacionais de ATS, como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) **(39)** e a agência escocesa *Scottish Medicines Consortium* **(40)**. No Brasil, orienta-se o uso de QALY e preconiza-se o *European Quality of Life 5 Dimensions* (EQ-5D) 3-*Level Version* (3L) como medida de desfecho em saúde em estudos de AE, com preferência pelo instrumento de utilidade genérico de múltiplos

atributos EQ-5D **(41)**. Essa padronização facilita a análise de diferentes tecnologias, gerando resultados comparáveis e permitindo a utilização da mesma medida de efetividade e de limiares de custo-efetividade **(2)**.

Quadro 4 – Conceitos importantes nas análises de custo-utilidade

Termo	Definição
Estado de saúde	Nível de saúde de um indivíduo, grupo ou população, reflexo da maneira pela qual um paciente percebe e reage ao seu estado de saúde e outros aspectos. Estados de saúde com utilidade menor do que zero indicam que os indivíduos preferem morrer a permanecer nesse estado de saúde durante um determinado tempo.
Utilidade (*utility*)	Medida quantitativa das preferências (como são feitas as escolhas) dos indivíduos ou da sociedade por estados de saúde. Refere-se ao indicador de qualidade de vida relacionada à saúde utilizado no QALY. Os valores são ancorados de 0 a 1, com 0 representando a morte e 1 representando um estado de saúde perfeita. Para estados de saúde considerados piores que a morte, os valores podem ser menores que 0 e são transformados.
Desutilidade (*disutility*) **(42)**	Representa a diminuição da utilidade devido a um determinado sintoma ou complicação. Os valores de desutilidade são frequentemente expressos como um valor negativo, para representar o impacto do sintoma ou da doença. Eles podem ser obtidos subtraindo valores de utilidade para um estado de saúde que inclui o componente (sintoma, complicação) de interesse de um estado de saúde que é idêntico, exceto pela ausência desse componente.
QALY	Medida que agrega sobrevida e qualidade de vida a uma única medida de desfecho, ajustando o valor de utilidade pelo tempo do paciente no estado de saúde. Tecnologia A = (0.5 utility) x (5 anos de sobrevida) = 2,5 QALY Tecnologia B = (0.8 utility) x (4 anos de sobrevida) = 3,2 QALY = tecnologia B oferece um ganho de 0,7 QALY em relação à tecnologia A.
DALY **(43)**	Medida da carga geral de doenças, expressa como o número de anos perdidos devido a problemas de saúde, incapacidade e morte prematura. YYL: anos de vida perdidos (medida relacionada à expectativa de vida). + YLD: anos de vida ajustado por incapacidade. Um DALY equivale a um ano perdido de vida saudável. Esse desfecho geralmente é apresentado por número de DALY evitados.

Fonte: elaboração própria.
QALY= *quality-adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade); DALY= disability-*adjusted life years* (anos de vida ajustados por incapacidade); YYL: *years of life lost* (anos de vida perdidos); YLD= *years lived with disability* (anos de vida ajustado por incapacidade).

2.8.10 Aplicação das medidas de utilidade nas avaliações econômicas

Como já mencionado, nas análises de custo-utilidade, os resultados são expressos como custo por QALY. Tendo uma unidade comum, vários programas diferentes podem ser comparados nas suas razões de custo-utilidade.

O QALY combina sobrevida e QV, esta última representada pelos índices de utilidade. Portanto, após a obtenção desses índices por meio de um dos instrumentos descritos na seção anterior, eles devem ser combinados com a variável tempo para serem utilizados nas análises de custo-utilidade. Na prática, os QALY são obtidos multiplicando-se o escore de utilidade (que varia de 0 a 1) pelos anos de vida passados em determinado estado de saúde.

Uma alternativa ao uso do QALY é o *disability-adjusted life years* (anos de vida ajustados por incapacidade, DALY). Desenvolvido pelo Banco Mundial e adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela *Global Burden of Disease*, o DALY ainda não é uma medida amplamente utilizada em AE, mas é recomendado pela OMS para uso em análises de custo-efetividade generalizadas, que é uma abordagem desenvolvida pela própria OMS para avaliar uma ampla gama de intervenções para doenças crônicas no contexto de um orçamento fixo **(43)**.

Já é reconhecido na literatura que as preferências de indivíduos por estados de saúde podem diferir de uma cultura para outra **(44)**, sendo recomendável que cada país tenha sua própria tabela de valores de índices de utilidade para construção de algoritmos. Além disso, sempre que possível, devem ser utilizados valores locais, como recomendado pelo Guia brasileiro para mensuração de utilidade em análises econômicas **(41)**. Em casos de ausência de dados nacionais de utilidade, métricas alternativas são apresentadas no item 5.5 Métricas de efetividade.

O *standard gamble e time trade-off* (TTO) não demandam um processo formal de tradução e validação e podem ser aplicados diretamente aos pacientes para avaliar valores para estados de saúde. Por outro lado, os instrumentos compostos por questionários, como o EQ-5D e *Short-Form 6 Dimensions* (SF-6D), necessitam ser traduzidos e adaptados culturalmente. A validação para a população brasileira do instrumento SF-6D foi realizada em 2011 **(45)**, em Porto Alegre. Para valoração dos estados de saúde do EQ-5D-3L, foi realizado um estudo na população de Minas Gerais **(46)** e outro com base nacional, em

quatro capitais, em 2014 **(47)**, tendo o instrumento sido validado tanto na aplicação em papel como na digital **(48)**. A versão do EQ-5D-Youth (EQ-5D-Y) foi validada no Brasil para avaliações com foco em tecnologias para populações pediátricas **(49)**.

Previamente à obtenção dos valores de utilidade, é planejado como será construído o modelo de custo-utilidade, o qual deve considerar todos os estados de saúde e todos os aspectos do tratamento e manejo que possam afetar a QVRS ou que podem ser afetados pela intervenção e pelo comparador avaliados **(50)**. Entre os estados de saúde incorporados nos modelos, podem ser incluídos os referentes à doença, ao tratamento e a eventos adversos **(41)**. Além desses eventos, deve-se avaliar a inclusão de efeitos de transbordamentos (*spillover effects*) na situação de saúde avaliada, que tratam do impacto além do paciente, como o efeito em cuidadores e familiares, e que podem causar desutilidade e gerar custos **(51)**. É recomendada a inclusão no cenário alternativo de valores de utilidade de cuidadores e familiares apenas quando o impacto for claro **(41)**, como em algumas doenças em crianças e idosos que geram grande limitação.

2.8.11 Perspectiva da análise

A definição da perspectiva do estudo econômico é central para a identificação dos custos (diretos, indiretos e intangíveis – descritos na seção seguinte) a serem considerados, assim como os métodos de custeio e valoração dos custos a serem utilizados na análise. Entre as perspectivas existentes, podem ser mencionadas como as mais relevantes **(52)**:

- A perspectiva dos serviços de saúde, podendo ser o sistema de saúde público ou suplementar.
- A perspectiva de um órgão prestador de serviços de saúde.
- A perspectiva da sociedade como um todo.

Na perspectiva dos serviços de saúde, todos os custos diretos cobertos pelo sistema devem ser computados. Isso inclui os procedimentos cobertos pelas tabelas de reembolso de procedimentos do SUS, bem como custos referentes à divulgação de uma campanha de vacinação ou a serviços de educação em saúde, como os incluídos na campanha contra a dengue, por exemplo. Idealmente, deveriam constar todos os custos incorridos, independentemente se de esfera ou local de prestação de serviço, como aqueles relacionados aos tratamentos de longo prazo, ao uso de medicamentos, aos serviços sociais, à administração e a campanhas públicas. Os custos devem ser medidos a partir

dos valores efetivamente desembolsados pelo sistema de saúde que atua como a fonte pagadora no período de análise. Nessa perspectiva, não há uma preocupação sobre o real custo considerando os recursos consumidos para ofertar o serviço, mas sim sobre quanto está sendo pago hoje no sistema de saúde para que ele seja ofertado.

Entre os riscos financeiros para o sistema ao se utilizar a perspectiva da fonte pagadora em ATS, está a não consideração dos custos medidos a partir do consumo de recursos ao longo de um ciclo completo de cuidado para a construção da análise. Consequentemente, há a possibilidade de que a decisão de incorporação esteja sendo baseada em uma visão míope do impacto financeiro da tecnologia aos prestadores de serviços e ao sistema de saúde em questão **(53)**. Por outro lado, a busca por mais detalhamento da informação de custos torna a análise mais complexa e, em geral, demanda a realização de estudos de microcusteio **(54, 55)**.

Na perspectiva de um determinado órgão prestador de serviços, conceitualmente se indica a identificação, a quantificação e a valoração de todos os recursos utilizados para a entrega do serviço/procedimento para o indivíduo. Custos com hora/profissional, medicamentos, recursos diagnósticos e terapêuticos, materiais e uso de equipamentos de base tecnológica devem ter seu valor monetário aferido ou estimado, explicitando-se o período de base e a forma de valoração utilizada. Aqui, é importante diferenciar o custo de gerar o serviço do valor recebido pela organização das fontes pagadoras, que, no caso do SUS, geralmente corresponde a um valor menor do que o real custo.

Entre as dificuldades associadas ao uso dessa perspectiva para a elaboração de ATS, encontram-se a ausência de um bom monitoramento do consumo individual de recursos de cada paciente e a necessidade de realizar estudos adicionais. Além disso, os custos podem variar de uma instituição para outra, sendo menos generalizáveis em escala nacional.

Na perspectiva da sociedade, são considerados os custos diretos da produção do serviço/procedimento e do tempo dedicado pelos pacientes e seus familiares para o manejo da doença, além dos custos indiretos relacionados à perda de produtividade do indivíduo e/ou familiar e à morte prematura. Idealmente, os resultados são apresentados separadamente, mostrando o impacto de cada um desses itens adicionais na análise realizada. Nessa perspectiva, o entendimento com os familiares dos gastos relacionados ao manejo da doença é de extrema importância.

O uso da perspectiva da sociedade em ATS pode tornar o processo mais longo e de mais difícil apropriação das origens dos recursos para cobrir os custos, pois envolve parcelas que são cobertas por diferentes partes. Por isso, as avaliações de tecnologias normalmente consideram as perspectivas das fontes pagadoras ou dos prestadores. As análises que utilizam a perspectiva da sociedade, em geral, buscam muito mais analisar a carga econômica global de uma certa condição de saúde.

O Quadro 5 categoriza as perspectivas em termos de representatividade da realidade de custos, complexidade de execução e riscos relacionados ao uso da informação no processo de incorporação de tecnologias e estabelecimento de políticas de remuneração de tecnologias. A correlação desses critérios com cada uma das perspectivas pode servir como um guia de orientação de melhores práticas de acordo com cada tecnologia que está sendo avaliada e a capacidade de geração de dados existente.

Quadro 5 – Perspectivas em avaliações econômicas em saúde

Perspectiva	Representatividade da realidade da informação de custos	Complexidade de execução	Riscos relacionados ao uso da informação no processo de incorporação de tecnologias e estabelecimento de políticas de remuneração de tecnologias
Serviços de saúde	Não necessariamente representa a realidade de custos, mas sim o valor que está sendo pago para o uso de uma determinada terapia/ tecnologia	Baixa	Pode não retratar a informação completa de consumo de recursos para o uso com qualidade e segurança da tecnologia e acarretar exposição financeira para os prestadores.
Prestador	Representa a realidade de custos das organizações acerca dos recursos consumidos para entrega dos serviços	Alta	Representa a informação mais acurada dos custos medidos a partir do consumo de recursos acerca do uso da tecnologia.
Sociedade	Representa a realidade de custos das organizações e dos indivíduos acerca dos recursos consumidos para a entrega dos serviços	Muito alta	Pode incorporar informações que vão além da alçada da fonte pagadora e prestadora para o estabelecimento de modelos de pagamento e políticas de saúde.

Fonte: elaboração própria.

Cabe mencionar que AE também podem ser realizadas a partir da perspectiva de entidades privadas, grupos filantrópicos específicos ou outros atores do sistema de saúde e que essa definição impacta fortemente o trabalho produzido. Essas informações devem estar claramente apresentadas e, no geral, a descrição transparente do estudo conduzido deve seguir as orientações do presente documento. No entanto, essas situações fogem do escopo da presente diretriz e não são adequadas a decisões sobre a adoção de tecnologias no sistema público.

2.8.12 Custos

A estimativa de custos em saúde é essencial para entender e gerenciar os impactos econômicos das condições de saúde e as intervenções necessárias em diferentes contextos. Os métodos de custeio permitem uma avaliação dos custos envolvidos, que variam desde os custos diretos e indiretos incorridos pelos pacientes até os custos para a sociedade como um todo. O detalhamento e a escolha do método de custeio dependem dos objetivos da proposta de investigação, da perspectiva adotada e da unidade de análise, que pode ser um procedimento específico, como uma cirurgia, ou mesmo uma condição clínica, como insuficiência cardíaca **(52)**.

Classificação de custos:

Em AES, os custos são classificados em diretos, indiretos e intangíveis, conforme ilustrado na Figura 11 **(12)**.

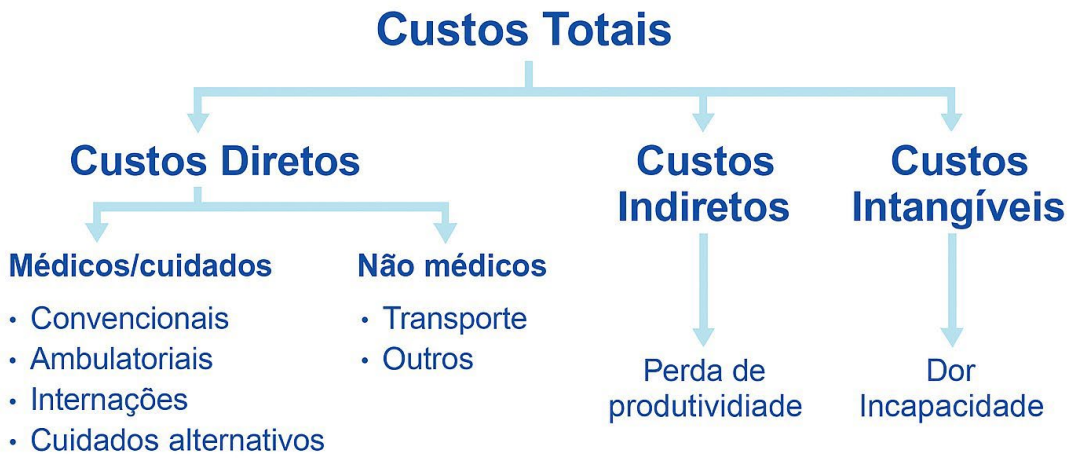
a) Custos diretos referem-se a todos os recursos que são consumidos durante o tratamento ou intervenção. Eles podem ser categorizados em médicos e não médicos. Os custos médicos são gerados pela utilização dos serviços de saúde, enquanto os custos não médicos refletem a utilização dos recursos não relacionados ao serviço de saúde; são custos dos pacientes e das famílias, como transporte para a unidade de saúde, compra de medicamentos não fornecidos, adaptações domiciliares e em veículos, despesas com cuidadores e demais despesas relacionadas diretamente à condição de saúde.

b) Custos indiretos referem-se aos custos sociais relacionados a impactos negativos na economia que são externos aos pacientes, familiares ou cuidadores informais, mas relevantes para a sociedade, seja pela morte prematura ou pela perda de produtividade decorrente do estado de doença ou da intervenção em saúde **(2)**. São custos associados a doenças, mas não ao seu tratamento, como absenteísmo, aposentadorias, pensões

precoces e redução ou perda de rendimentos (2). Recentemente, têm sido explorados custos relacionados à saúde planetária, como custos de neutralização de carbono e custos de descarte e manejo de resíduos. No entanto, sua aplicabilidade e inserção em AES ainda carecem de maiores padronizações e direcionamentos futuros.

c) Custos intangíveis representam a alteração na QV do indivíduo e as consequências da doença em si, como a dor e o sofrimento. São custos de difícil mensuração monetária e, embora sejam importantes para os pacientes, nem sempre é adequado ou mesmo factível que sejam considerados no eixo de custos da análise.

Figura 11 – Categorias de custos em saúde quanto à alocação e quanto à perspectiva do estudo



Fonte: adaptado de Frautel *et al.* (56).

Valoração dos custos por perspectiva de análise:

Os métodos para identificar e valorar os custos dos itens e serviços utilizados pelos pacientes variam conforme a perspectiva de análise. Assim, ao definir qual perspectiva será adotada na análise, delimita-se também quais custos deverão ser considerados, restringindo-se àqueles que são, de fato, de responsabilidade financeira do pagador escolhido (57). Em relação ao pagador, podemos delimitar como o próprio paciente, as instituições hospitalares, o SUS, operadoras de planos de saúde ou a sociedade em geral. Na AE aplicada à ATS, são comumente discutidas as perspectivas do sistema de saúde (seja SUS, saúde suplementar ou ambos) e da sociedade (58).

Na perspectiva do SUS, a valoração é feita utilizando gastos do SUS, que abrangem as esferas de gestão federal, estadual e municipal. A obtenção desses gastos provém de

bases e fontes de dados referenciais, como o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Meios Auxiliares de Locomoção (OPM) do SUS (Sigtap), as Autorizações de Internação Hospitalar (AIH) e de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade (Apac), entre outras. Quando a contrapartida local no financiamento de um procedimento não está refletida nos valores de reembolso dispostos na tabela SUS (pagos pela esfera federal), a aplicação de um fator de correção aos valores pode simular a inclusão das contrapartidas locais correspondentes. Por exemplo, Titinger identificou que os valores da tabela não refletiam os gastos totais dos procedimentos em internações de cirurgia cardíaca **(59)**, enquanto Fernandes verificou que os valores da tabela subestimavam os custos de testes diagnósticos para o vírus Zika **(60)**. Com esse propósito, no Relatório de Recomendação n.º 507/2020, a Conitec considerou a aplicação de um fator de correção baseado nas estimativas de gastos públicos de cada esfera do governo na atenção hospitalar, conforme o estudo de contas do SUS **(61)**, que foi utilizado posteriormente em outras avaliações da Comissão.

Para ilustrar a importância desse fator, Almeida *et al.* compararam os custos de atenção ao paciente com acidente vascular cerebral em um hospital terciário do SUS com os valores faturados pela tabela Sigtap **(62)**. Em 2019, 231 pacientes foram internados com tratamento padrão (sem uso de trombólise), sendo o custo médio estimado por microcusteio de R$ 7.780,13 (sete mil setecentos e oitenta reais); em contraste, o valor médio faturado pelo Sigtap foi de R$ 3.079,87 (três mil e setenta e nove reais) **(62)**. Nesse exemplo, o valor real para o hospital foi 2,53 vezes maior do que o valor reembolsado pelo Sigtap naquele ano, valor próximo ao fator de correção de 2,8 vezes utilizado nos exemplos mencionados. Nesse caso, o uso do valor Sigtap sem ajuste subestima os custos do SUS, uma vez que considera apenas o valor reembolsado pela esfera federal, desconsiderando outras fontes de financiamento – muitas vezes envolvendo recursos do SUS nos âmbitos estadual e municipal. Vale ressaltar que, ao utilizar o Sigtap, não há um fator de correção fixo definido, devendo esse fator representar a estimativa da diferença entre os valores reembolsados e os valores efetivamente gastos pelo sistema. No mesmo estudo, o valor estimado para pacientes com acidente vascular cerebral que realizaram trombectomia mecânica foi de R$25.739,79 (vinte e cinco mmil setecentos e trinta e nove reais); com a criação do procedimento (código 04.03.07.017-1) em 2023, a estimativa de repasse seria de R$24.248,89 (vinte quatro mil duzentos e quarenta e oito reais), bastante semelhante ao valor observado. Assim, é justificável a aplicação de fatores de correção em procedimentos que se mostram subfinanciados. Contudo, aplicá-los em procedimentos

cujos valores são próximos ao custo estimado é incorreto, pois resulta na superestimação dos custos do sistema de saúde. Ressaltamos que a tabela SUS é uma base de referência para registro de produção de ações e serviços públicos de saúde, que habitualmente tem sido utilizada como *proxy* de custo, por meio dos valores de reembolso federal. Apesar da contrapartida federal no financiamento basear-se na produção apresentada, não se limita a esse componente. Assim, outros componentes devem ser considerados, uma vez que o valor de referência do procedimento pode não corresponder ao reembolso integral do gasto federal ou, se for usar o dado, indicar no modelo econômico as limitações de obtenção desse dado.

Finalmente, na perspectiva da sociedade, a valoração dos custos diretos é feita com base nos gastos de todos os envolvidos (hospital, paciente, SUS, órgãos públicos e empregador), enquanto os custos indiretos podem ser estimados por meio do método de capital humano, que considera a perda de renda e a produtividade em termos monetários decorrente de morte prematura ou incapacidade. Ou seja, trata-se da perspectiva mais ampla, que engloba, além dos custos diretos, custos sociais como ausência de trabalhadores em decorrência de doenças crônicas (por exemplo, o câncer), capazes de impactar significativamente o crescimento econômico.

Em conclusão, na perspectiva do pagador, consideram-se apenas os custos diretos a ele atribuídos, excluindo os custos diretos arcados pelo paciente, uma vez que eles não recaem sobre o pagador. Já na perspectiva da sociedade, consideram-se os custos diretos e indiretos, podendo ainda incluir os custos intangíveis.

Métodos para a avaliação de custos em saúde:

A avaliação de custos é comum a todos os métodos de AE. A estimativa dos custos inclui três etapas: a) identificação dos custos relevantes para a avaliação; b) mensuração dos recursos usados; e c) valoração dos recursos.

a) Identificação dos custos relevantes para a avaliação

A identificação dos itens de custo ocorre após a definição dos objetivos do estudo e dos serviços de saúde a serem analisados. Esse processo pode ser orientado pela descrição detalhada do manejo clínico, conforme estabelecido em diretrizes clínicas, ou ser construído a partir de revisão da literatura, realização de grupos focais e entrevistas e consultas com especialistas.

É essencial que os recursos identificados sejam devidamente classificados, refletindo

a lógica do sistema de custeio adotado. Uma estratégia comum é organizar os custos em categorias como diretos, indiretos e intangíveis. Além disso, a definição correta da unidade de medida para cada recurso é fundamental, pois permite agregação adequada dos custos e facilita sua comparação.

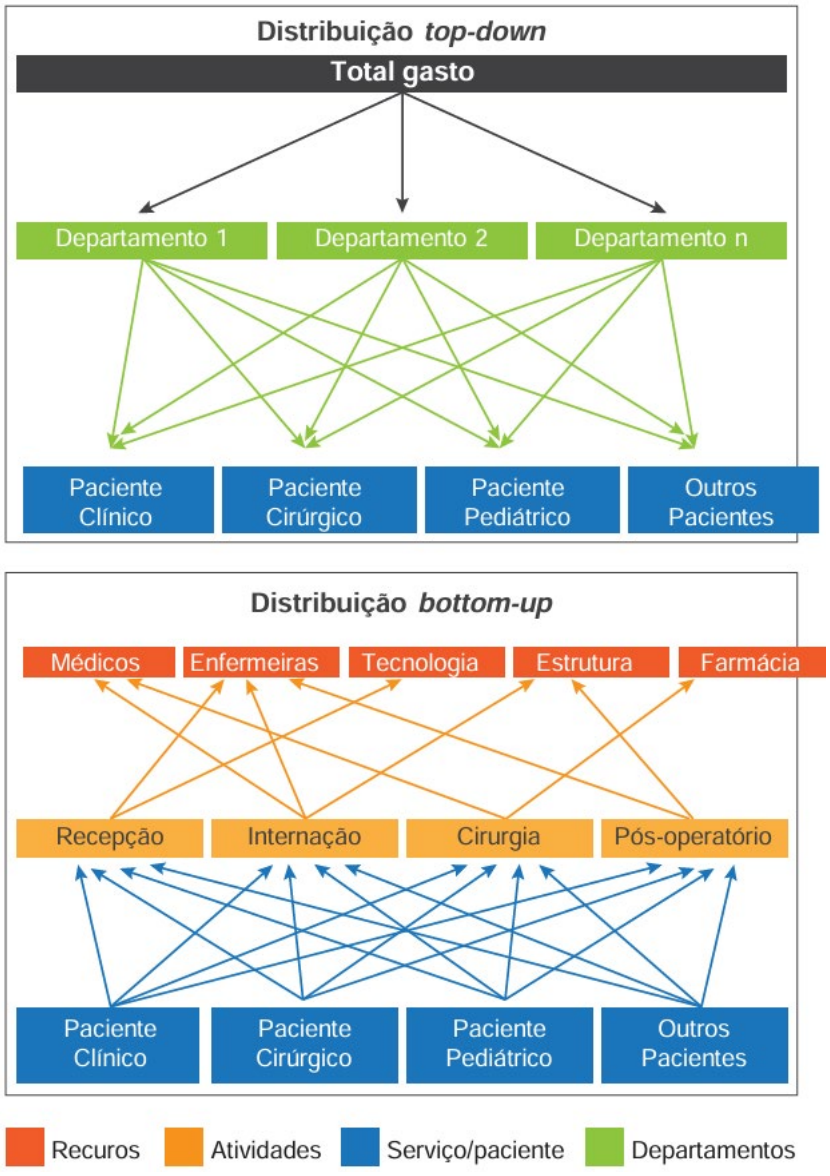
Essa etapa está diretamente ligada aos aspectos clínicos da avaliação, uma vez que são as condição de saúde e os tratamentos reconhecidos pela prática médica que determinam, principalmente, os custos diretos envolvidos.

b) Mensuração das quantidades de uso de recursos

Os métodos de cálculo de custos em saúde possuem como principal característica a forma como são identificados e avaliados os componentes de custos. Em relação à identificação, os custos podem ser estimados por meio de métodos de macrocusteio, ou custeio bruto (*gross-costing*), e de microcusteio (*microcosting*).

Quanto à avaliação dos componentes de custos, os métodos podem ser realizados de cima para baixo (*top-down*) ou de baixo para cima (*bottom-up*) **(63)**. A abordagem de cima para baixo estima o custo médio por paciente a partir do custo total, enquanto a de baixo para cima estima o custo individual de cada recurso utilizado (Figura 12).

Figura 12 – Comparação entre os métodos de custeio de cima para baixo (*top-down*) e de baixo para cima (*bottom-up*)



Fonte: adaptada de Diretriz Metodológica: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde (52).

Pode-se considerar que as análises que buscam a perspectiva do prestador de serviço são as que mais se beneficiam do uso de métodos de microcusteio *bottom-up*, pois, a partir delas, busca-se o real custo de uma instituição para oferecer um serviço. Por exemplo, para consultas com profissionais de saúde, pode-se buscar o real custo a partir dos dados de salário do profissional, tempo dedicado, sala de atendimento, materiais etc., e não a partir do valor que a instituição recebe do sistema para ofertar o serviço. No caso de medicamentos, por exemplo, pode-se buscar a informação do custo de aquisição desses insumos por cada instituição.

c) Valoração dos recursos

Os estudos de custos e AE adotam diferentes estratégias para atribuição de valor aos recursos, tais como:

I. mensuração direta de custos;

II. métodos contábeis de custos;

III. custo de oportunidade;

IV. custos unitários padrões (bases de dados oficiais);

V. referência a pagamentos, tarifas, remunerações ou preços de mercado;

VI. uso de estimativas e extrapolações.

O uso de custos unitários disponíveis em bancos de dados administrativos é bastante comum, especialmente por envolver dados públicos e acessíveis, o que favorece a comparabilidade entre diferentes análises econômicas. Quando estão disponíveis estudos de custos específicos, construídos a partir de metodologias estabelecidas, sua utilização é recomendada. Entretanto, é importante contrastar esses dados com outras fontes para avaliar possíveis variações nos resultados. Vale destacar que, apesar de metodologicamente bem conduzidos, estudos isolados podem apresentar limitações na comparação entre contextos, comprometendo a utilização da AES como ferramenta de apoio à tomada de decisão.

As metodologias contábeis de custeio também variam entre instituições e países. Existem diferentes modelos de custeio, com diferentes níveis de precisão e complexidade. No Brasil, o modelo de custeio mais utilizado é o custeio por absorção, atualmente adotado pelo Programa Nacional de Gestão de Custos (PNGC) do Ministério da Saúde. Por ter metodologia padronizada e sistema de informação especifico – o Sistema de Apuração e

Gestão de Custos do SUS (ApuraSUS), os dados primários de custos gerados pelo PNGC permitem conhecer os custos totais, dos centros de custos (administrativos, intermediários e finais) e custos médios dos produtos e serviços gerados dentro de hospitais e outras unidades de saúde do SUS, entre outras informações. Esses custos, se utilizados nos diferentes estudos econômicos elaborados durante a avaliação de tecnologias em saúde, fornecem valores mais próximos ao conceito de custos contábeis do que a utilização de valores de financiamento, como a parcela federal de procedimentos constantes na Tabela SUS, mesmo se aplicados fatores de correção que pretendem recompor as parcelas estaduais e municipais ao elenco de procedimentos ali listados.

Métodos de custeio mais detalhados, como o custeio baseado em atividade *(activity-based costing)* e o custeio baseado em atividades orientado pelo tempo (*time-driven activity-based costing*, TDABC), apesar de mais precisos, pois atribuem custos diretamente às atividades, são mais dispendiosos. Esses métodos podem ser classificados tanto como contábeis quanto como técnicas de mensuração direta de microcusteio.

O custo de oportunidade representa o valor associado à melhor alternativa não escolhida ao se tomar uma decisão, sendo a metodologia mais adequada do ponto de vista utilitarista. Esse conceito reflete os recursos que, ao serem alocados para determinada intervenção, deixam de ser utilizados em outras ações potencialmente benéficas. Portanto, o custo de oportunidade não se limita apenas ao desembolso financeiro direto, incluindo também o valor dos benefícios que poderiam ser gerados caso os recursos fossem empregados de forma diferente. Trata-se de um tema amplamente debatido em contextos de recursos limitados, nos quais escolhas precisam ser feitas considerando os impactos da alocação eficiente e equitativa dos recursos disponíveis. Contudo, devido à necessidade de um entendimento mais amplo, sua aplicação prática é pouco factível, considerando a exigência de maior completude na mensuração de custos.

Custos unitários também podem ser obtidos a partir de sistemas oficiais e listas públicas, como ocorre no Brasil, por meio das bases Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DataSUS, que disponibilizam, de forma aberta, os valores pagos pelo SUS aos prestadores de serviços.

Na prática, é comum que os estudos utilizem valores de repasses ou de cobranças em vez dos custos reais, devido à dificuldade de alocar custos com precisão — especialmente em instituições complexas, como hospitais, onde os recursos são compartilhados entre diversos serviços e departamentos. Esses valores, na verdade, refletem os custos contábeis,

que nem sempre correspondem ao custo econômico.

Diante disso, a forma de mensuração dos custos deve estar explícita, sejam eles baseados em preços praticados no mercado ou obtidos a partir de tabelas referencias de sistemas governamentais, devendo ser salientadas as limitações desses métodos, quando aplicáveis. Ao mensurar o preço, é importante informar a medida utilizada (preço médio ponderado, por exemplo), acompanhada da indicação clara das fontes e dos valores adotados, com justificativa nos casos que se afastem das recomendações de mensuração e de valoração de custos (5.6 Parâmetros de custo).

Por fim, é fundamental priorizar a identificação detalhada dos recursos que mais impactam o custo total ou marginal. Esses itens devem ser incluídos nas análises de sensibilidade, permitindo avaliar como variações nesses custos podem influenciar os resultados das AE.

Fontes de dados e informações:

A partir da definição do método e da abordagem que serão seguidos no estudo de custos, diversas fontes de dados podem ser consideradas para a medição dos recursos consumidos. Cabe ao pesquisador avaliar a melhor fonte de acordo com o método e a perspectiva escolhidos para a análise.

No caso de estudos que utilizam o SUS como perspectiva de fonte pagadora, o DataSUS oferece dados dos Sistemas de Informações em Saúde (SIS) de valores pagos aos prestadores; porém, muitas vezes, carece de detalhamento quanto a todos os recursos de saúde utilizados (medicamentos, materiais médicos e outros insumos). Os custos apresentados correspondem aos valores reembolsados, e não aos valores reais dos recursos de saúde utilizados. Esses dados geralmente são utilizados em quase todos os estudos realizados no Brasil em função da facilidade de acesso.

Entre os SIS, o SIH gerencia os atendimentos hospitalares por meio da captação, do controle e do pagamento dos serviços prestados ao cidadão pelas unidades hospitalares. Os dados, armazenados mensalmente por meio das AIH, por todos os estabelecimentos de saúde públicos, conveniados e contratados que realizam internações, são analisados e aprovados pelo DataSUS e disponibilizados para amplo acesso. Os dados coletados pelas AIH resultam em mais de 50 variáveis relativas às características das internações e dos pacientes, incluindo local, tipo, tempo de permanência, especialidade do leito, Classificação Internacional de Doenças (CID), bem como os valores devidos.

Já o SIA do SUS, implantado nacionalmente na década de 1990, visando ao registro dos atendimentos realizados no âmbito ambulatorial por meio do Boletim de Produção Ambulatorial (BPA), incorpora a Autorização de Procedimento Ambulatorial de Alta Complexidade (Apac) e o Registro das Ações Ambulatoriais de Saúde (RAAS), disponibilizados atualmente via TabNet:

O BPA compreende o registro da maioria das ações ambulatoriais do SUS, conforme o código do procedimento realizado, podendo ser preenchido de duas formas:

- BPA Consolidado: primeira forma de registro, de maneira agregada.
- BPA Individualizado: disponível a partir de 2008, inclui informações dos usuários e sua situação de saúde, conforme o CID.

A Apac compreende o registro de procedimentos que exigem autorização prévia do gestor para serem realizados, sendo classificados de acordo com o tipo de laudo (tipo de atendimento), incluindo:

- Laudos diversos (Apac-AD).
- Laudo de medicamentos (Apac-AM).
- Laudo de nefrologia (Apac-AN).
- Laudo de quimioterapia (Apac-AQ).
- Laudo de radioterapia (Apac-AR).
- Laudo de acompanhamento à cirurgia bariátrica (Apac-AB).
- Laudo de confecção de fístula (Apac-ACF).
- Laudo de tratamento dialítico (Apac-ATD).
- Laudo de acompanhamento multiprofissional (Apac-AMP).

O RAAS compreende o registro das ações e dos serviços de saúde organizados em Redes de Atenção à Saúde, abrangendo dois grupos:

- Atenção domiciliar (RAAS-AD).
- Atenção psicossocial (RAAS-PSI).

Diferentemente dos sistemas provenientes de registros primários (como as fichas de notificação, internação ou prestação de serviços, que alimentam bases como o Sistema de Informação de Agravos de Notificação – Sinan, SIH e SIA), algumas ferramentas funcionam como sistemas de consulta pública. É o caso do Sigtap e do Banco de Preços em Saúde

(BPS), os quais não são alimentados diretamente por registros de casos, mas estruturados a partir de cadastros e definições previamente pactuados no âmbito do SUS. Essas bases fornecem dados epidemiológicos, assim como dados que podem apoiar a avaliação de custos e outros parâmetros para uso em AES.

O Sigtap, desenvolvido pelo Ministério da Saúde, é uma ferramenta que permite a consulta dos valores de referência para procedimentos, medicamentos e OPM definidos na tabela do SUS, sendo atualizado periodicamente. Esses valores servem como base para estimar as transferências de recursos entre a União, os estados e os municípios, oferecendo um parâmetro padronizado e transparente para análises de itens específicos de custos em saúde. É importante salientar que as tabelas de repasse do SUS podem não refletir, necessariamente, os valores efetivamente gastos pelo sistema ou os custos reais arcados pelos prestadores de serviços, devido à temporalidade do cadastro.

O BPS é um sistema informatizado que registra, armazena e disponibiliza os preços de medicamentos e produtos para a saúde que são adquiridos por instituições públicas e privadas que voluntariamente os cadastram no sistema, representando as compras públicas de tecnologias para a saúde.

Entretanto, os preços apresentados na base do BPS são majoritariamente registrados por estados e municípios brasileiros, enquanto as compras federais, incluindo aquelas realizadas pelo Ministério da Saúde, são registradas na base do Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais. Desde 2017, apenas o registro de compras de medicamentos pela União, estados, Distrito Federal e municípios é obrigatório nesse sistema.

As informações registradas no BPS podem ser consultadas tanto nas Bases Anuais Compiladas, em formato CSV, como por meio do Painel de Preços da Saúde, que facilita a compressão dos dados disponibilizados. O BPS contribui para estimativas orçamentárias, negociações mais vantajosas, maior transparência e fortalecimento do controle social. Na sua utilização, algumas variáveis importantes devem ser consideradas:

- Preço unitário – diretamente afetado pela média ponderada e pelos preços mínimo e máximo (não corresponde ao Preço Máximo de Venda ao Governo [PMVG]).
- Tipo de compra – administrativa ou judicial.
- Modalidade da compra – direta, concorrência, convênio, convite, dispensa de licitação, inexigibilidade de licitação, pregão e tomada de preços.
- Localidade da instituição compradora – zona urbana ou rural.

- Quantidade negociada – desconto pelo volume.

O Cadastro Nacional de Estabelecimentos em Saúde é o sistema de informação responsável pelo cadastro de todos os estabelecimentos de saúde do País, abrangendo dados sobre a capacidade instalada e as equipes assistenciais tanto de instituições públicas quanto privadas, independentemente de integrarem o SUS. Esses dados são muito relevantes em análises que exijam o dimensionamento dos custos de implementação de uma tecnologia, pois permitem avaliar as infraestruturas já disponíveis em território nacional.

Com o uso dessas fontes de dados, é possível estimar os custos na perspectiva da fonte pagadora em nível individual, caracterizando a abordagem de microcusteio, e em nível agregado de uma determinada população, caracterizando a abordagem de macrocusteio.

Na ausência de parte dos dados nesses sistemas, podem ser acrescidas estratégias complementares, como buscas na literatura e painéis com especialistas. Os sistemas de custos hospitalares podem oferecer informações de custos associados à estrutura física para prestação de serviços de saúde, equipamentos, remuneração de profissionais de saúde e custos de aquisição de medicamentos e de materiais. Os sistemas de registros clínicos dos pacientes são as principais fontes de dados para identificar o consumo de recursos a partir da condição de saúde de cada indivíduo ao longo de uma internação hospitalar. O cruzamento entre o registro clínico e os dados dos sistemas de custos permite a valoração do consumo de recursos por cada indivíduo, caracterizando um estudo de microcusteio, ou de uma unidade de atendimento que seja alvo da análise, caracterizando um estudo de macrocusteio.

Quando não há gestão de custos nas instituições, estratégias como a busca na literatura científica ou realização de painel com especialistas podem ser adotadas. Quando a estratégia de revisão da literatura científica for utilizada, deve haver uma contextualização dos dados (país, sistema de saúde, período de tempo e moeda). Na ausência completa de dados ou evidência insuficiente, a realização de um painel de discussão entre especialistas pode levantar um padrão de tratamento de determinada doença e a possível e mais frequente utilização de recursos de saúde. É um método de baixo custo e rápido quando comparado com a realização de estudos de coleta de dados primários. Ressaltamos que utilizar dados primário de custos é uma alternativa para contornar o problema de uso de dados de financiamento, que podem subestimar os custos contábeis. Contudo, é importante que a fonte seja representativa e/ou transponível para o cenário desejado

da avaliação econômica (avaliações de incorporação da Conitec).

2.8.13 Taxa de desconto

Nas AE, a taxa de desconto é um componente essencial para calcular o valor atual dos custos e benefícios gerados ao longo do horizonte de análise. Essa taxa ajusta os custos e benefícios futuros para refletir o seu valor no presente, reforçando a preferência temporal dos indivíduos e da sociedade. Isto é, há uma tendência a valorizar mais os benefícios e custos imediatos em comparação com aqueles que ocorrem no futuro. Essa preferência pode ser explicada pelo conceito de custo de oportunidade, e sua definição pode ser justificada por indicadores como a taxa de juros real da economia. No contexto da saúde, em que os benefícios podem se estender por um período considerável, a taxa de desconto é fundamental para atualizar esses benefícios futuros para o presente, partindo da premissa de que um recurso monetário hoje tem um valor maior que o mesmo recurso no futuro, um fenômeno conhecido como "preferência temporal positiva" **(64)**.

No Brasil, assim como em outros países de renda média a alta, como aqueles que compõe o grupo original do Brics (Rússia, Índia, China e África do Sul), é comum a adoção de uma taxa de desconto de aproximadamente 5% ao ano para custos e desfechos em saúde, com alguma variabilidade **(65)**.

O uso de taxas de desconto uniformes ou distintas para custos e efetividade

O desconto aplicado à efetividade, especialmente em benefícios de saúde, apresenta uma complexidade maior quando comparado ao desconto atribuído ao custo. A ideia de que os benefícios de saúde são mais valiosos no presente do que no futuro é uma premissa que gera debates, pois envolve considerações tanto individuais quanto coletivas sobre o valor da saúde ao longo do tempo **(64, 65)**.

Apesar de não haver consenso sobre o tema em diretrizes internacionais, é amplamente difundida a discussão sobre a aplicação de taxas diferenciadas, ou até nulas, nas estimativas de efetividade, sobretudo no contexto de tecnologias preventivas **(66)**. O principal fundamento dessa discussão diz respeito ao desequilíbrio no impacto do desconto entre custos e benefícios, decorrente das diferenças substanciais no momento em que são percebidos. Como exemplo de estratégia preventiva, pode-se citar a vacinação contra

o HPV para prevenir futuros casos de câncer cervical. Apesar de os custos incrementais dessa estratégia para o sistema de saúde serem imediatos, os benefícios incrementais de efetividade, relacionados aos ganhos futuros em expectativa de vida e QV por conta dos casos evitados de câncer, só serão percebidos em um longo horizonte de décadas após a implementação da vacina. Ao aplicar a mesma taxa de desconto tanto para os custos quanto para os benefícios, pode-se estar inerentemente penalizando de forma desproporcional os benefícios futuros por conta do efeito da composição da taxa ao longo do tempo.

Nesse aspecto, em sua última atualização de diretrizes metodológicas, o WHO-CHOICE (*CHOosing Interventions that are Cost-Effective*), um programa global da OMS com importante atuação no campo de AES, recomendou como padrão a apresentação dos resultados das avaliações em dois cenários, sendo um com a aplicação de uma taxa nula de desconto aos benefícios de saúde e outro com uma taxa de desconto equivalente para os benefícios e custos de saúde **(67)**. Apesar de ainda incipiente, a mesma discussão tem sido levantada em cenários com terapias inovadoras com potencial de cura ou grande impacto em saúde (como terapia gênica para doenças raras), em que um desequilíbrio semelhante pode ocorrer **(68)**. Dessa forma, em ambas as situações, pode ser de grande valor para a tomada de decisão a condução de cenários alternativos que permitam identificar o impacto da adoção da taxa de desconto. Digno de nota, atualmente, a AE com fins de incorporação de tecnologias no sistema de saúde brasileiro define a adoção de um mesmo valor de taxa de desconto para desfechos de custos e benefícios em saúde.

2.9 Considerações sobre limiares de custo-efetividade

O limiar de custo-efetividade é o referencial numérico para interpretar a RCEI, entendido como o valor monetário que a sociedade estaria disposta a aceitar para obter ganhos adicionais em QALY ou AVG **(5)**. Trata-se de um instrumento para validação dos resultados da análise de custo-efetividade **(69, 70)**, sendo utilizado como parâmetro de eficiência do investimento proposto na demanda pela incorporação da tecnologia. Seu uso é fundamental para determinar se a tecnologia pode ser considerada ou não custo-efetiva.

Desde 2022, com a publicação da Lei n.º 14.313, de 21 de março de 2022, que altera a Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde) no que se refere aos processos de incorporação de tecnologias ao SUS, tornou-se pública a exigência de adoção de parâmetros de custo-efetividade nas decisões sobre incorporação de tecnologias no SUS. Nesse contexto, após a formulação de uma proposta e discussão com atores

envolvidos no processo, além da contribuição de toda a sociedade, o plenário da Conitec recomendou o uso do limiar como parâmetro de referência nas análises de custo-efetividade submetidas à Comissão. A principal base metodológica discutida e adotada para a definição desse valor de referência considera a relação histórica entre o gasto per capita em saúde e os indicadores de expectativa de vida e QV da população **(5)**.

Além disso, o colegiado reconhece que, para a tomada de decisão, o limiar preestabelecido de custo-efetividade não deve ser o único critério nem o fator dominante da decisão. Dessa forma, métodos alternativos, como a fronteira de eficiência, são aceitos de modo complementar, quando aplicáveis e na impossibilidade do uso do limiar de referência – como na ausência de uma medida de desfecho aceitável em expectativa de vida ou QV **(5)**. O uso dessa alternativa deve ser devidamente justificado de modo transparente no relato da análise **(5)**.

Na discussão sobre o desfecho em saúde para o qual se mede a eficiência do investimento, o QALY foi considerado o principal desfecho, sendo seu uso recomendado preferencialmente. Digno de nota, o mesmo limiar pode ser utilizado para o desfecho DALY, possuindo a mesma interpretação. Na ausência desse dado, ou na inviabilidade de sua mensuração, o AVG pode ser considerado nas avaliações de custo-efetividade. A escolha dessa alternativa deve ser devidamente justificada na metodologia do relato da análise **(5)**.

Dada a heterogeneidade das intervenções em saúde e das populações que serão assistidas, e a fim de cumprir os princípios do SUS com equidade, integralidade e universalidade, foram discutidos limiares de custo-efetividade alternativos. Nesse caso, buscou-se identificar e elencar situações em que seria aceitável pagar mais pela unidade de benefício em saúde daquela tecnologia **(5)**.

A primeira situação foi no caso de doenças raras. Para tal classificação, foram consideradas doenças raras aquelas que acometem até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos e produzem reduções importantes de sobrevida ajustada pela qualidade. Essa definição está pautada na Portaria n.º 199, de 30 de janeiro de 2014 **(71)**. Não estão incluídas nesse caso as doenças ultrarraras, que afetam até 1 pessoa em cada 50 mil indivíduos **(72)**. Determinou-se que esse caso especial, assim como as questões relacionadas a tecnologias avançadas (terapias gênicas e as curativas) serão discutidos posteriormente.

A segunda situação foi no caso de doenças que acometem crianças (indivíduos menores de 18 anos de idade) e levam à redução importante na sobrevida ajustada pela

qualidade. Nesse caso, levou-se em conta a dificuldade na obtenção de dados relacionados a desfechos em saúde, tanto por questões éticas relacionadas ao desenho de ECR quanto pela complexidade de obter desfechos reportados pelo paciente em menores de idade.

A terceira situação foi em caso de doença grave, já que houve grande dificuldade em encontrar uma definição geral para o que seria doença grave. Dado o grande risco de se cometer injustiças ao determinar uma condição como grave e excluir outra e, com isso, ferir o princípio da equidade, optou-se por uma definição caso a caso nas próprias discussões do plenário da Conitec. As definições sobre redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade também são decididas da mesma forma.

A quarta e a última situação envolvem as doenças endêmicas e negligenciadas que acometem populações de baixa renda com poucas alternativas terapêuticas disponíveis. A inclusão dessa categoria buscou garantir o princípio da equidade e assistir essas populações mais desassistidas.

As discussões sobre qual seria a nova disposição a pagar para o limiar de custo-efetividade alternativo chegaram no valor de três vezes o valor de referência determinado **(5)**. Ou seja, para cada caso mencionado anteriormente, será considerada como eficiente (custo-efetiva) a tecnologia que apresentar uma RCEI abaixo do valor correspondente a três vezes o valor de referência. Uma vez que o limiar de disposição a pagar não é um parâmetro fixo, variando de acordo com fatores como gastos em saúde e expectativa de vida, o valor de referência será atualizado periodicamente e indicado pela Conitec **(5)**. O Quadro 6 apresenta uma série de recomendações desenvolvidas para o estabelecimento do limiar de custo-efetividade para o SUS.

Quadro 6 – Recomendações sobre o limiar de custo-efetividade

É importante que as avaliações de tecnologias na Conitec adotem um parâmetro de referência de custo-efetividade em suas discussões.
Todavia, custo-efetividade não deve ser um parâmetro isolado dos demais fatores envolvidos na discussão.
Tecnologias consideradas não custo-efetivas (valores de RCEI acima do limiar) poderão receber recomendação favorável à incorporação com base em outros critérios. Esses critérios devem estar claramente assinalados no parecer.
Tecnologias consideradas custo-efetivas (valores de RCEI abaixo do limiar) podem receber recomendação contrária à incorporação com base em outros critérios (modificadores negativos*).

Continua

Conclusão

No cenário de avaliação de custo-efetividade de uma tecnologia pela Conitec, é importante considerar o QALY como o principal desfecho. Apesar disso, os envolvidos na tomada de decisão não devem limitar suas discussões ao QALY.
A metodologia para a escolha das estimativas de perda de qualidade de vida (“utilidades”) para cálculo do QALY será apresentada em diretriz metodológica própria.
Em situações excepcionais em que o QALY for considerado indisponível ou inadequado, o desfecho AVG pode ser utilizado em avaliações de custo-efetividade. Essa escolha deve ser devidamente justificada no parecer. Outros desfechos relevantes, preferencialmente desfechos relatados como importantes pelo paciente, devem ser descritos na análise das evidências.
A definição de um valor de referência para o limiar de custo-efetividade foi pautada no cálculo do custo de oportunidade. A abordagem da fronteira de eficiência é considerada como complementar, podendo-se utilizar o QALY ou outros desfechos.
A critério do julgamento da Conitec, nas seguintes situações (modificadores positivos), poderá ser utilizado limiar alternativo:
a) doenças raras (que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos) que implicam redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade;
b) doenças acometendo crianças (menores de 18 anos) e implicando redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade;
c) doenças graves;
d) doenças endêmicas em populações de baixa renda com poucas alternativas terapêuticas disponíveis.
As definições de “redução importante de sobrevida ajustada pela qualidade” e de “doença grave” serão realizadas por avaliação qualitativa dos membros da Conitec.
Os valores calculados do limiar de custo-efetividade foram R$ 40.000,00 (quarenta mil reais) por QALY/DALY e R$ 35.000,00 (trinta e cinco mil) por AVG.
As atualizações do valor do limiar de custo-efetividade serão publicadas pela própria Comissão, permanecendo vigentes até que uma nova versão seja oficialmente divulgada pela Conitec.
Em situações coerentes com a hipótese de limiares alternativos, é aceitável um limiar de até três vezes o valor de referência.
Não estão incluídas nessa regulamentação tecnologias para doenças ultrarraras (que afetam até 1 pessoa em cada 50.000 indivíduos).

Fonte: adaptado do Relatório sobre definição do limiar de custo-efetividade da Conitec (5).
AVG = anos de vida ganhos; QALY = quality-adjusted life years (anos de vida ajustados pela qualidade); RCEI = razão de custo-efetividade incremental.
*Modificadores negativos – Eficácia: dúvidas em relação à eficácia relativa ao tratamento padrão;

magnitude do efeito: representa o quão forte é o efeito encontrado, sendo medida pelo tamanho das associações entre as variáveis (risco relativo ou odds ratio ou pela diferença entre as médias dos grupos intervenção e controle); segurança: eventos adversos graves ou que exigem controle rigoroso; imprecisão dos resultados dos estudos: representada pelo intervalo de confiança, no qual se espera que o valor verdadeiro esteja contido; qualidade das evidências: representada pela certeza das evidências, conforme classificação do sistema GRADE; logística e preço: aspectos limitantes como dificuldades de conservação, necessidade de insumos não disponíveis no País, grandes alterações estruturais para implementação da tecnologia. Impacto orçamentário grande, conforme avaliação da Conitec. Transferência de tecnologia ou incentivos ao CIS para a tecnologia em comparação. Preço proposto pelo demandante para além da média observada em compras públicas, sem desconto significativo em relação ao preço máximo de venda ao governo.

O uso de limiares de custo-efetividade ao determinar a eficiência do investimento no processo de incorporação de tecnologias é uma peça fundamental na tomada de decisões no SUS. Porém, sua influência não é unívoca; assim, tecnologias que tenham demonstrado eficiência alocativa de investimento ainda podem receber uma decisão desfavorável à incorporação **(5)**. Para tornar transparente essa decisão nesses casos, foram elencados alguns modificadores negativos que poderiam influenciar uma decisão desfavorável mesmo diante de um cenário de custo-efetividade favorável para a tecnologia:

a) Eficácia: dúvidas em relação à eficácia relativa ao tratamento padrão.

b) Magnitude do efeito: representa o quão forte é o efeito encontrado, sendo medida pelo tamanho das associações entre as variáveis (risco relativo ou odds ratio ou diferença entre as médias dos grupos intervenção e controle);

c) Segurança: eventos adversos graves ou que exigem controle rigoroso.

d) Imprecisão dos resultados dos estudos: representada pelo intervalo de confiança, dentro do qual se espera que o valor verdadeiro esteja contido.

e) Qualidade das evidências: representada pela certeza das evidências, conforme classificação do sistema GRADE.

f) Logística e preço: aspectos limitantes, por exemplo, dificuldades de conservação, necessidade de insumos não disponíveis no País, grandes alterações estruturais para implementação da tecnologia, impacto orçamentário grande na avaliação da Conitec, transferência de tecnologia ou incentivos ao Complexo Industrial da Saúde para a tecnologia em comparação, preço proposto pelo demandante para além da média observada em compras públicas, sem desconto significativo em relação ao PMVG.

As atualizações do valor do limiar de custo-efetividade serão publicadas pela

própria Comissão, permanecendo vigentes até que uma nova versão seja oficialmente divulgada pela Conitec.

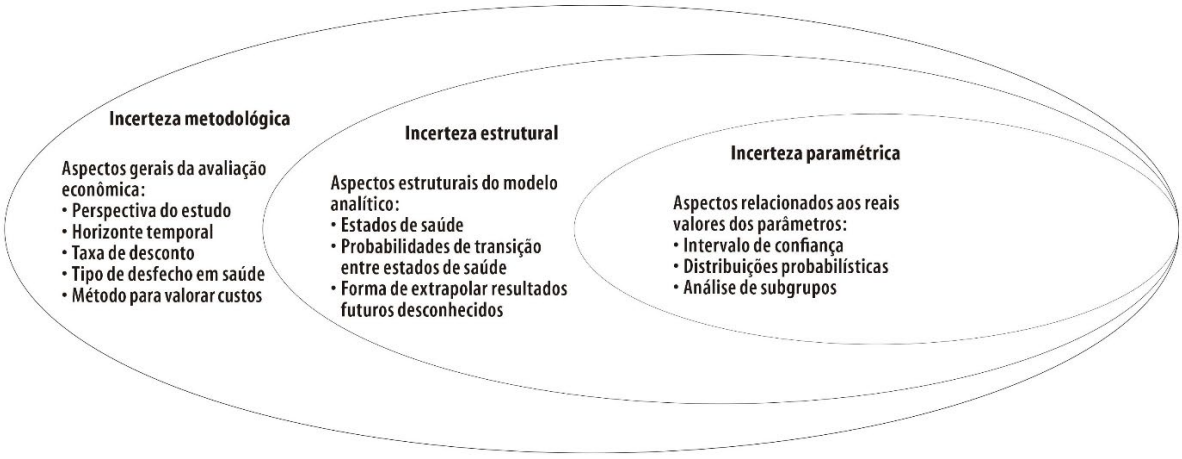
2.10 Análise de sensibilidade e cenários alternativos

A análise de sensibilidade é uma parte essencial da construção e da discussão dos resultados de uma AE. A seguir, serão abordadas as principais questões teóricas e práticas necessárias para a análise das incertezas em estudos de AES no contexto da ATS. Assim como ocorre nas metodologias de análise econômica, os conceitos de análise de sensibilidade e de cenários alternativos também são aplicáveis ao contexto das doenças raras e tecnologias como intervenções nutricionais, dispositivos médicos e vacinas.

2.10.1 Tipos de incerteza

Por melhores que sejam as fontes de dados, todas as AE terão a presença de algum nível de incerteza em sua concepção ou execução. Como ilustrado na Figura 13, ao lidarmos com modelagem para AES, podemos destacar a influência de três tipos de incerteza: metodológica, estrutural e paramétrica.

Figura 13 – Tipos de incerteza em estudos de avaliação econômica



Fonte: Silva *et al.* (73).

Cada tipo de incerteza possui suas origens e formas de tratamento adequadas; portanto, as incertezas devem ser consideradas já no planejamento do estudo de AE **(30)**.

2.10.2 Incerteza metodológica

Ao planejar e executar um estudo de AE, é necessário realizar uma série de escolhas metodológicas, tais como a perspectiva de análise (sociedade ou sistema de saúde, por exemplo), o horizonte temporal (número de anos), a taxa de desconto (qual o percentual adotado) e o desfecho (óbitos evitados ou QALY, por exemplo). A maioria dessas escolhas não torna um modelo essencialmente errado ou correto, mas tem consequências diretas nas estimativas e na generalização dos resultados. Assim, visando tornar os achados de um modelo comparáveis e generalizáveis aos tomadores de decisão, é importante que tais pontos sejam devidamente delimitados em diretrizes metodológicas. Na ausência de diretrizes nacionais específicas, guias de boas práticas internacionais podem ser consultados para apoiar essas escolhas **(73, 74)**.

Uma ferramenta de grande valor para estimar o impacto das incertezas metodológicas é a análise de cenários. Por exemplo, pode haver o interesse em simular diferentes cenários de aplicação da taxa de desconto, como discutido em seção anterior **(75)**. Além disso, muito se discute que a adoção isolada da perspectiva do sistema de saúde pode subestimar os impactos dos custos evitados de uma determinada tecnologia que reduza os níveis de incapacidade. Como exemplo, Carregaro *et al.* **(76)** estimaram um custo de mais de US$ 2,2 bilhões relacionado à dor lombar no Brasil de 2012 a 2016, sendo que as perdas de produtividade representavam 79% dos custos. Nesse contexto, pode ser de grande valor para a tomada de decisão a condução de cenários alternativos adotando diferentes perspectivas de apuração de custos **(77)**. O relato desses cenários alternativos pode ser tão completo quanto necessário, incluindo até mesmo resultados de análises de sensibilidade. A análise de cenários também não possui um limite máximo ou mínimo de parâmetros a serem considerados, havendo, contudo, a necessidade de fundamentação e transparência na sua definição **(30, 75)**.

2.10.3 Incerteza estrutural

Um segundo tipo de incerteza diz respeito à concepção da estrutura do modelo em seu contexto de análise. Como ressaltado no tópico de modelagem, todos os modelos possuem, em algum ponto, limitações frente à realidade que buscam representar. Nesse sentido, podem surgir incertezas estruturais quanto aos estados de saúde que devem ser considerados no modelo, assim como quanto à sua dinâmica de transições e à estratégia adotada para a extrapolação de dados para além do período observado, entre outros

pontos. Nesse aspecto, destaca-se a necessidade do bom uso das variadas estratégias e ferramentas de validação do modelo discutidas nestas Diretrizes. Como destaque, uma busca prévia na literatura pelo escopo da estrutura de modelos validados, discussão da estrutura proposta com especialistas e demais atores envolvidos e a comparação dos achados do modelo com o que é esperado ou observado em outras fontes de dados (dados observacionais no contexto de mundo real, por exemplo) são especialmente desejáveis **(30, 32)**.

Como exemplo, a análise de custo-efetividade da tomografia computadorizada em pacientes que passaram por cirurgia de carcinoma de tireoide pode trabalhar com ambos os cenários alternativos de sua aplicação: apenas em pacientes recém-diagnosticados (cenário I) ou incluindo casos de doença recorrente (cenário II) 11 **(78)**. A própria escolha do modelo pode ser avaliada com esse propósito, como na comparação entre a representação de doenças por meio de MTE ou por MSP, os quais podem, em algumas situações, apresentar divergências em suas conclusões **(24, 79)**.

2.10.4 Incerteza paramétrica

Trata-se do tipo de incerteza mais frequentemente citado nos modelos de AES. A incerteza paramétrica está relacionada aos valores pontuais das variáveis adotados no modelo (incerteza de parâmetros), os quais usualmente são oriundos de amostras e, portanto, associados a uma margem de erro (imprecisão). Adicionalmente, os modelos econômicos também estão sujeitos à inclusão ou não da variabilidade natural dos valores dos parâmetros (heterogeneidade ou dispersão) **(74)**.

A incerteza paramétrica relacionada à imprecisão de estimativas pontuais pode ser abordada com a condução de análises de sensibilidade. Assim, pode-se afirmar que a análise de sensibilidade paramétrica tem a finalidade de refletir a incerteza associada aos resultados do modelo que possam melhor embasar a tomada de decisão. De forma pragmática, podemos resumir a condução da análise de sensibilidade paramétrica em três estágios: (a) identificação dos parâmetros que serão objetos de questionamento; (b) escolha de uma faixa plausível de variação dos valores de tais parâmetros; e (c) apresentação dos diferentes resultados do modelo, decorrentes da variação dos parâmetros selecionados. Essas análises podem ser univariadas ou multivariadas, assim como determinísticas ou probabilísticas **(17)**.

2.10.5 Análise de sensibilidade determinística

Uma análise determinística pode ser compreendida como uma análise que não considera a influência do acaso na escolha dos valores de seus parâmetros, que são, portanto, dados como certos **(80)**. Usualmente, as análises univariadas e bivariadas (também conhecidas como uni ou bidirecionais) são realizadas de modo determinístico (isto é, por meio da delimitação exata de valores mínimos e máximos para o parâmetro em análise), enquanto as multivariadas (ou multidirecionais) são realizadas de modo probabilístico, considerando a influência do acaso por meio das chamadas simulações de Monte Carlo de segunda ordem.

Por padrão, nas análises univariadas, cada parâmetro é avaliado individualmente, enquanto os demais permanecem constantes em suas estimativas pontuais. Pode-se resgatar aqui o conceito amplamente difundido na economia de coeteris paribus, frase em latim que significa "tudo o mais constante". É um pressuposto forte, mas necessário, para viabilizar a implementação prática dessa análise. Quanto maior for o impacto dessa variação nos resultados, maior deverá ser a precaução em termos da confiança das estimativas do parâmetro e da interpretação da RCEI do caso base. Assim, análises univariadas devem ser apresentadas para os parâmetros considerados os mais importantes do modelo, bem como para os parâmetros que apresentem algum grau de incerteza.

Uma análise univariada de grande valor para a tomada de decisão é a análise de limiar ou o alcance de meta. Nessa análise, varia-se um determinado parâmetro do modelo utilizando uma série consecutiva de valores, buscando demonstrar qual o limiar de impacto ou mudança da decisão. Como exemplo, na avaliação de demanda de tecnologia para tratamento da psoríase, pautada na Conitec em 2020, uma análise de limiar demonstrou a necessidade de redução de 55% no preço do novo medicamento (risanquizumabe) proposto para incorporação para que fosse considerado custo-efetivo frente aos demais comparadores já disponíveis **(31)**. Assim, em contextos em que uma tecnologia não se apresenta como custo-efetiva, é fortemente recomendada a condução de uma análise de limiar que indique a viabilidade ou inviabilidade de sua incorporação mediante novas propostas de valores de custo ou efetividade.

Apesar de pouco frequente nas AE, a análise bivariada, na qual o impacto da variação conjunta de dois parâmetros é avaliado de forma sistemática, pode ser apresentada no formato de tabelas ou gráficos, indicando para cada situação qual tratamento seria preferido de acordo com uma disposição a pagar preestabelecida.

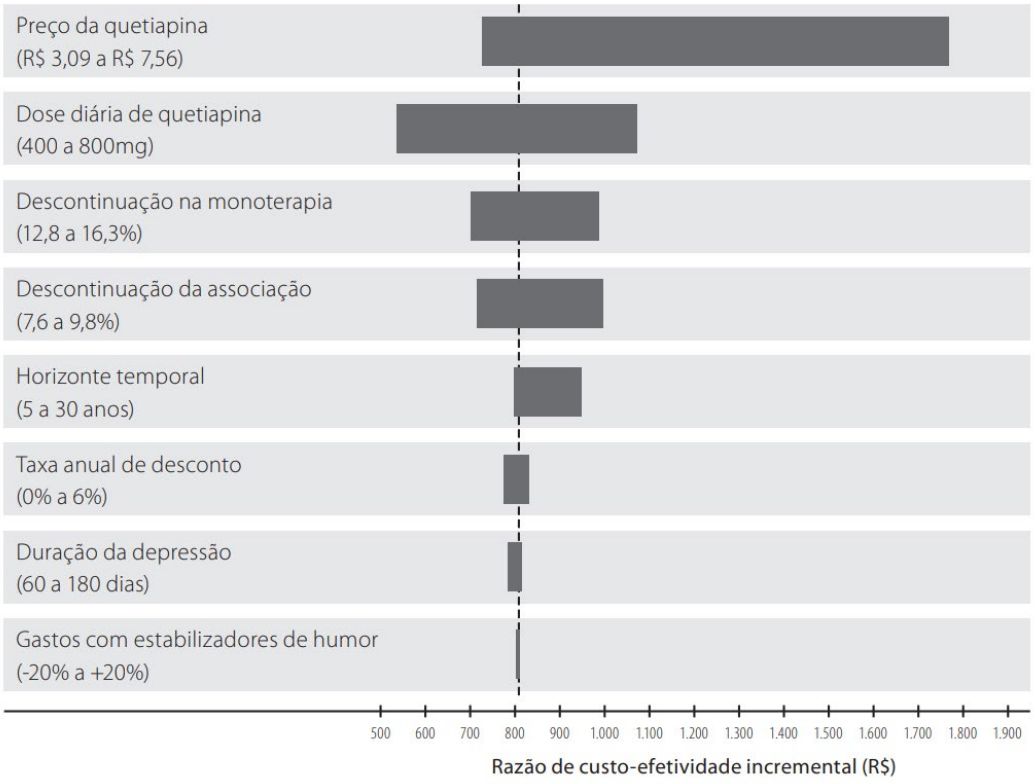
Após a definição dos parâmetros que serão analisados, limites plausíveis de variação deverão ser definidos e justificados. Esses limites deverão refletir a magnitude da incerteza apropriada para cada modelo (por exemplo, imprecisão ao nível de coorte e dispersão ao nível de indivíduo), sendo usualmente determinados a partir de revisão da literatura. No entanto, quando a literatura for escassa, outras fontes de dados podem ser usadas, como bancos de dados administrativos, consulta a especialistas ou, ainda, testes de cenários extremos. É importante que se adote um racional pautado na real incerteza existente, evitando práticas como a adoção de valores arbitrários (por exemplo, ±20%), que até podem ter utilidade na validação interna do modelo, mas cuja consideração na análise da incerteza paramétrica é questionável. Quando os dados provêm de amostras (o que ocorre na maioria dos casos), os limites do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) da estimativa pontual podem ser usados como variação. Outra abordagem, caso os dados provenham de um conjunto de estudos sem a condução de um modelo formal de síntese (por exemplo, metanálise), é utilizar o menor e o maior valor encontrado nesse conjunto.

Caso seja necessário utilizar a opinião de especialistas, o método utilizado para determinar a variação dos valores deve ser descrito. Igualmente, seria ideal a busca por sua representatividade por meio de uma amostragem. Uma ferramenta útil nesses cenários é a técnica Delphi, que busca o consenso ou a convergência na hipótese de variabilidade **(81)**.

O relato das análises univariadas pode ser feito de forma textual e gráfica, por meio de diagrama de tornado. Nesse gráfico, são apresentadas de forma conjunta os resultados

das análises de sensibilidade univariadas de vários parâmetros do modelo, ordenados pela amplitude de seu impacto nos resultados, o que reflete um aspecto semelhante ao de um tornado (Figura 14).

Figura 14 – Exemplo de diagrama de tornado na análise de custo-efetividade de tratamentos para transtorno bipolar



Fonte: Zimmermann *et al.* (82).

Como limitações da análise de sensibilidade determinística, destacam-se a desconsideração da correlação entre parâmetros e a distribuição de probabilidades. Algumas alternativas têm sido sugeridas, com destaque para sensibilidade passo a passo (*stepwise*), a sensibilidade distribucional e a sensibilidade probabilística **(83)**. Apesar disso, a condução e a apresentação das análises determinísticas usuais, como o diagrama de tornado e a análise de limiar, ainda são comumente recomendadas como essenciais para o dimensionamento das incertezas do modelo **(74, 77)**.

2.10.6 Análise de sensibilidade probabilística

Nas análises probabilísticas, a variação dos parâmetros é feita de forma estocástica. Em vez de considerar como dados os valores mínimo e máximo dos parâmetros (como nas análises determinísticas), a variação é definida com alguma função de distribuição estatística de probabilidade, e os parâmetros terão variação de acordo com essa distribuição considerando a influência do acaso. Esse processo é viabilizado por meio das chamadas simulações de Monte Carlo, que se baseiam em múltiplos sorteios randômicos e no registro de seus resultados. Como a análise da incerteza paramétrica busca principalmente analisar o impacto da imprecisão nos valores médios adotados no modelo, pode-se dizer que se trata de uma análise ao nível de valor esperado, sendo, assim, necessário simular o sorteio de múltiplas amostras de médias amostrais. Nesse contexto, convencionou-se, para essa situação, a adoção do termo "simulação de Monte Carlo de segunda ordem". Ressalta-se que tal contexto é diferente das simulações em nível individual, como as microssimulações, as quais é possível incorporar a dispersão do parâmetro e seu impacto nos resultados (heterogeneidade). Nesse caso, utiliza-se o termo "Monte Carlo de primeira ordem" **(74)**.

Apesar de a distribuição normal ser bastante utilizada em vários campos da área biomédica, sua utilização em análises probabilísticas pode ser problemática, uma vez que, não havendo restrições em seus limites mínimos e máximos (tendendo ao infinito em ambas as direções), pode assumir valores inconsistentes com o parâmetro simulado. Dessa forma, ela não é usualmente indicada como preferencial, sendo recomendadas alternativas que possuam comportamentos semelhantes, mas consistentes com os valores possíveis do parâmetro ajustado. Assim, para viabilizar a condução de simulações de Monte Carlo, podem ser considerados os ajustes de distribuições estatísticas mais apropriadas às características de cada parâmetro (Quadro 7). Como exemplo, parâmetros de probabilidade são muito bem representados por ajustes na função beta, em que existe uma restrição natural a assumir apenas valores menores que zero e maiores que um. A distribuição adotada deve ser amparada por uma justificativa plausível e descrita no documento. É mais comum o uso das distribuições log-normal para risco relativo e hazard ratio (HR); logística para odds ratio; beta para probabilidades e valores de utilidade (desde que não se espere que a doença possa estar associada a valores de utilidade negativos, os quais são bastante raros); e gama ou log-normal para custos. Na hipótese de cenários com utilidade negativa, sugere-se adotar uma estrutura de modelo com desutilidade e

ajustá-la com uma função gama. Destaca-se, ainda, a possibilidade de uso da distribuição uniforme em cenários de pouca ou nenhuma informação disponível sobre o comportamento de densidade de probabilidade dos valores do parâmetro **(17, 74, 84)**.

Quadro 7 — Distribuições sugeridas de acordo com a natureza dos parâmetros

Natureza do parâmetro	Distribuição sugerida
Probabilidades	Beta, Dirichlet
Custos	Gama, log-normal
Utilidades	Beta, gama
Risco relativo, hazard ratio	Log-normal
Outros (idade, peso, dose etc.)	Gama, normal

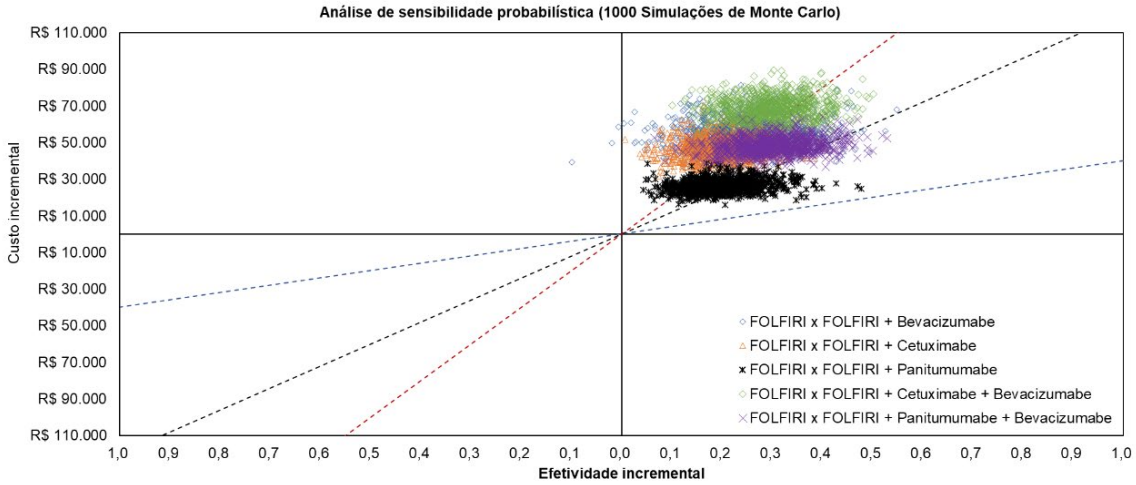
Fonte: Edlin *et al.* (84).

Normalmente, a análise de sensibilidade probabilística é conduzida com 1.000 simulações ou iterações, o que costuma ser suficiente para determinar a magnitude da incerteza no nível de valor esperado, ou seja, no Monte Carlo de segunda ordem. Em contextos de microssimulação (Monte Carlo de primeira ordem), entretanto, é comum ser necessário um número maior de iterações, de 10.000 a 100.000, por exemplo. O número adequado de simulações pode ser definido e avaliado pelo alcance da convergência do modelo, ou seja, quando a adição de mais simulações possui pouco impacto nas estimativas de média ou desvio do total de simulações **(85)**.

Ao final, as simulação de Monte Carlo geram algumas possibilidades de apresentação dos dados: intervalos de credibilidade para RCEI (podendo-se adotar os percentis de 2,5% e 97,5% para os limites inferior e superior, respectivamente); gráficos de dispersão *(scatter plots)*, mostrando a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade (Figura 15); e curvas de aceitabilidade (Figura 16). Ressalta-se, entretanto, que sem as ferramentas de visualização citadas, os intervalos de confiança ou credibilidade podem ser pouco elucidativos se existirem alguns cenários fora do quadrante I do plano de custo-efetividade (no qual tanto custo quanto efetividade incrementais são positivos). Isso porque um valor negativo para a RCEI pode significar que uma estratégia é dominante (menor custo e maior efetividade), mas também que é dominada (maior custo e menor efetividade). Da mesma forma, uma RCEI positiva pode representar um cenário no qual tanto o custo quanto a efetividade são menores. Nos gráficos de dispersão, é interessante traçar uma linha que mostre o limiar de disposição a pagar, o que acaba gerando seis áreas no gráfico. Pode-se, então, relatar o percentual de pontos que ficaram dispostos

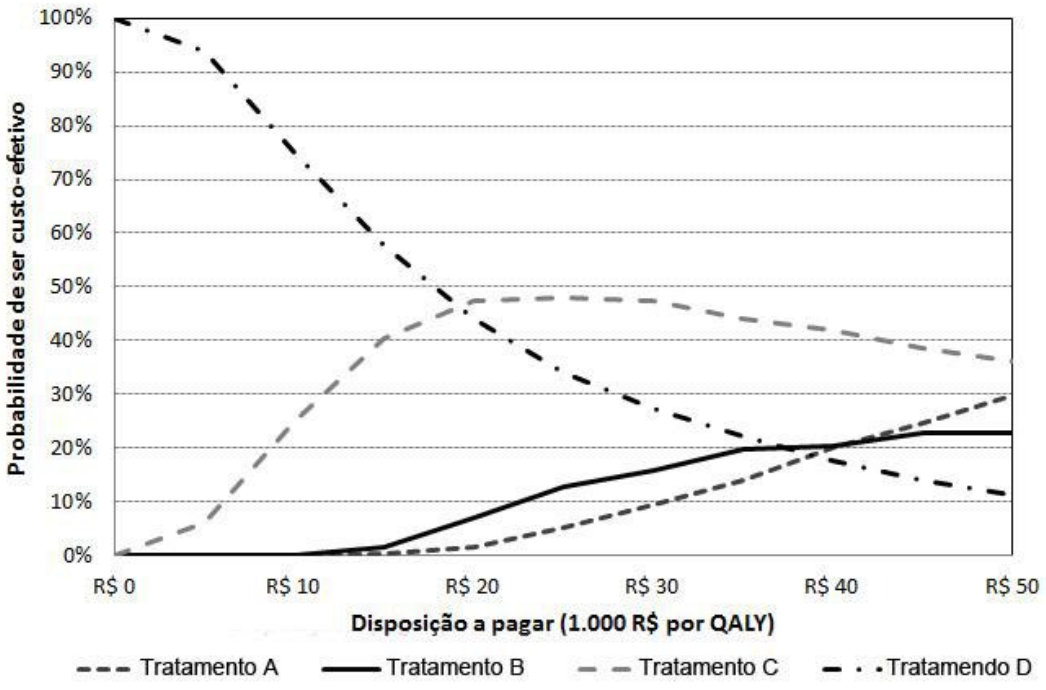
em cada uma dessas áreas. Já as curvas de aceitabilidade mostram, de acordo com uma série de valores de disposição a pagar, e qual percentual das simulações teria resultados considerados custo-efetivos de cada alternativa.

Figura 15 – Exemplo de gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística na análise de custo-efetividade de tratamentos para câncer colorretal



Fonte: Barufaldi *et al.* (87).

Figura 16 – Exemplo de gráfico de curvas de aceitabilidade de custo-efetividade



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde (11).

QALY = *quality-adjusted life years* (anos de vida ajustados pela qualidade).

Um aspecto importante na análise de sensibilidade probabilística é que alguns parâmetros podem ser naturalmente correlacionados. Em algumas situações, esse é um problema que pode ser corrigido com alterações na estrutura do modelo, como o uso de desutilidades em relação a uma utilidade de referência em vez de utilidades independentes para os estados de saúde. Em outras situações, essa alteração estrutural não é possível, como na relação entre os parâmetros de forma e escala de uma determinada curva de sobrevida. Nessas situações, a não consideração da correlação nas simulações de Monte Carlo poderia superestimar a incerteza do modelo. Para tanto, é possível solucionar tais situações com o uso de distribuições multivariadas como motor das simulações. Uma abordagem comumente citada na literatura com esse propósito diz respeito à adoção de sorteios de Monte Carlo a partir de uma distribuição normal multivariada, que, por sua vez, é baseada na manutenção da correlação entre os parâmetros com a decomposição de *Cholesky* (operação matemática aplicada na matriz de covariância dos parâmetros) **(17, 84)**. Apesar de garantir a manutenção da correlação nos sorteios de Monte Carlo, sua execução é pautada em processos ainda não tão bem difundidos quanto às simulações de Monte Carlo convencionais (que realizam sorteios independentes), podendo ter como implicação barreiras na sua execução e interpretação.

2.11 Declaração de conflito de interesses

Um conflito de interesse (CI) pode ser caracterizado como qualquer aspecto que possa potencialmente comprometer, ou ser percebido por terceiros como comprometendo, a imparcialidade e a autonomia de uma pessoa envolvida em uma AES, de modo a impactar as funções atribuídas ao indivíduo. Apesar da AES ser um processo sistemático e baseado em metodologias estabelecidas, os participantes dos grupos de desenvolvimento de AES podem influenciar as análises, bem como as recomendações e a tomada de decisão em

diversos contextos de saúde. Portanto, a declaração e a gestão efetiva de potenciais CIs são extremamente importantes no âmbito da AES e de outros documentos com potencial de produzir recomendações em saúde **(87–89)**, devendo os CI ser manejados e declarados conforme as premissas publicadas pela Conitec.

3 DETALHAMENTO DA METODOLOGIA E DE SUA APLICAÇÃO PRÁTICA

As recomendações para as etapas de elaboração de uma AES são necessárias para garantir que as avaliações sejam realizadas de forma consistente e confiável. Elas fornecem um conjunto de diretrizes preconizadas, a fim de garantir que as avaliações sejam realizadas de acordo com os melhores padrões de qualidade.

O grupo elaborador da 3ª edição da Diretriz metodológica: avaliação econômica em saúde promoveu ações para o desenvolvimento de recomendações para as etapas de elaboração de AES no âmbito do SUS para decisões da Conitec. A abordagem utilizada compreendeu quatro etapas.

A primeira foi a elaboração de sugestões de recomendações pelo grupo elaborador a partir de:

I. Conteúdo do Capítulo 3 destas Diretrizes.

II. Análise da metodologia e do relato das AE, com atenção especial à variabilidade na condução dos estudos e a pontos de melhoria, conforme explorado em um estudo metaepidemiológico.

III. Consulta a documentos de referência no tema, como:

- Recomendações quanto limiares de custo-utilidade: "O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS" **(5)**.
- Recomendações para o uso de utilidade: "*Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy*" **(41)**.
- "*National Healthcare Economic Evaluation Guidelines: A Cross-Country Comparison*" **(90)**.
- "*The International Decision Support Initiative Reference Case for Economic Evaluation: An Aid to Thought*" **(91)**.

- *Canada's Drug and Health Technology Agency: "Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada – 4th Edition"* **(92)**.
- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde: "Orientações metodológicas para estudos de avaliação económica de tecnologias de saúde" **(93)**.
- Haute Autorité de Santé: "*Choices in methods for economic evaluation – – HAS*" **(94)**.
- Agency for Care Effectiveness, Ministry of Health, Republic of Singapore: "*Drug and Vaccine Evaluation Methods and Process Guide*" **(95)**.
- Ministério da Saúde do Brasil: "Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica" (2ª edição) **(11)**.
- Ministério da Saúde: "Diretriz metodológica: estudo de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde" **(52)**.

A segunda etapa envolveu a apresentação das sugestões de recomendações e discussão em um painel exploratório com os conteudistas dos capítulos destas Diretrizes e consultores especialistas em AES, em cinco reuniões on-line, para o desenvolvimento de recomendações preliminares.

Após a consolidação do material, foi realizada a Oficina de Validação em agosto de 2025, com a participação de especialistas brasileiros em ATS e AES, do grupo elaborador e de membros do Dgits/SCTIE/MS. Os participantes discutiram, contribuíram e sugeriram ajustes

ao conteúdo apresentado. As sugestões recebidas foram incorporadas ao documento.

Realizada a Consulta Pública em setembro de 2025, para acesso e envio de contribuições por interessados na temática. Por fim, as alterações e as revisões finais foram realizadas pelo grupo elaborador e pela área técnica do Dgits.

4 RECURSOS TÉCNICOS NECESSÁRIOS

Para o desenvolvimento de uma AES, é necessário que a equipe envolvida disponha de recursos humanos e infraestrutura adequados.

4.1 Recursos humanos

O corpo técnico deve possuir profissionais com conhecimentos de nível especializado em análises estatísticas inferenciais e modelagem, além de expertise em aspectos relacionados à economia da saúde e à saúde baseada em evidências. Além disso, devem estar aptos a conduzir e/ou orientar modelagens em AES. É recomendada a inserção e a interação com profissionais especialistas na condição de saúde de interesse desde as etapas iniciais de estudos de AES, de forma a garantir que a estrutura do modelo reflita a realidade assistencial da condição clínica e o esperado com a sua história natural.

4.2 Infraestrutura

A infraestrutura necessária para o desenvolvimento de AES envolve a disponibilidade de recursos materiais, como computadores com boa capacidade de processamento e programas para análises de economia da saúde e modelagem, sejam eles proprietários – como Microsoft Excel e TreeAge – ou livres – como o R Studio e Amua (https://github.com/zward/Amua).

No contexto de modelagem com curvas de sobrevivência, recomenda-se também o acesso a ferramentas de digitalização de imagens, como o WebplotDigitizer (https://automeris.io), e de ajustes paramétricos, como o AjustAí (https://lefar.shinyapps.io/ajustai/).

Os profissionais que desenvolvem AES devem também possuir acesso adequado a bases de dados científicas, a painéis e sistemas de informação em saúde (por exemplo: Painel de Preço da Saúde, Sistema da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento, indicadores do Tabnet DataSUS, Rede Nacional de Dados em Saúde, Painel D-TISS, entre outros). Um espaço físico ou virtual adequado deve ser disponibilizado para o desenvolvimento de AES, garantindo-se, em ambos os casos, acesso à internet com velocidade de conexão adequada.

4.3 Tempo

O tempo mínimo para o desenvolvimento de uma AES varia, na maioria dos casos, de 8 a 12 semanas, dependendo do nível de complexidade e da técnica de modelagem a ser adotada.

5 RECOMENDAÇÕES PARA AS ETAPAS DE ELABORAÇÃO DE UMA AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

As recomendações para as etapas de elaboração de uma AES são necessárias para garantir que as avaliações sejam realizadas de forma consistente e confiável. Elas fornecem um conjunto de diretrizes preconizadas, a fim de garantir que as avaliações sejam realizadas de acordo com os melhores padrões de qualidade.

Este capítulo fornece recomendações para as principais fases do processo de elaboração de uma AES no contexto brasileiro. Além disso, ajuda a promover transparência no processo de avaliação e auxilia as partes interessadas a tomarem decisões mais informadas sobre a incorporação de tecnologias em saúde. Para maior transparência dos modelos econômicos submetidos para a Conitec, recomenda-se a apresentação de todos os parâmetros utilizados, traduzidos para o português, seu rótulo e sua referência. Os dados primários e as fontes originais de informação utilizados para definir os valores dos parâmetros de entrada, bem como o modelo computacional original, devem ser reprodutíveis e estar à disposição da Secretaria-Executiva da Conitec. O arquivo deve ser compatível com os programas utilizados no Brasil (por exemplo, Microsoft Excel e TreeAge) com as orientações e as informações de todas as variáveis inseridas.

5.1 Etapas de elaboração

5.1.1 Caracterização do problema

I. O problema de pesquisa deve ser relatado de forma clara e transparente, indicando uma especificação abrangente das tecnologias a serem comparadas, do(s) cenário(s), da perspectiva da avaliação, dos custos e resultados a serem considerados, do horizonte temporal e da população-alvo da avaliação.

Considerações:

a) a caracterização do problema antecede a própria questão de pesquisa e consiste no entendimento do problema de saúde e do motivo pelo qual a inclusão de uma nova tecnologia geraria benefício, seja no aspecto de necessidades clínico-assistenciais não atendidas (envolvendo também questões relacionadas à equidade e à preferência dos pacientes), seja no âmbito econômico. Para tal, deve-se descrever e compreender a condição clínica, os desfechos relevantes em saúde, as tecnologias comparadas (com suas vantagens e desvantagens) e o tempo para se obter esses resultados, assim como custos em um sentido mais amplo, como custos relacionados à implementação e à operação, incluindo custos com investimentos, custos logísticos, custos com adequação de estrutura e treinamento, entre outros;

b) a interação entre os componentes do problema de pesquisa necessita de uma breve contextualização, a qual deve ser fornecida para cada perspectiva e para cada proposta de análise de subgrupos distintos;

c) todos esses aspectos devem ser direcionadores da questão de pesquisa e, consequentemente, do modelo de custo-efetividade. Mesmo que, por pragmatismo e impacto de incertezas, se opte por não incluir esses componentes na questão de pesquisa e no modelo, eles devem estar adequadamente descritos, podendo ser contextualizados qualitativamente.

II. Para a caracterização do problema, é importante o envolvimento de diferentes partes interessadas, como gestores, profissionais de saúde e usuários/representantes.

III. É aconselhado envolver o especialista desde o início da demanda.

5.1.2 Tipos de avaliação econômica

IV. As AES passíveis de serem realizadas no processo de tomada de decisão sobre incorporação ou reembolso são custo-utilidade, custo-efetividade e custo-minimização. A escolha por determinada análise deve ser adequadamente justificada.

V. O tipo de AES preferencial é a de custo-utilidade, e o desfecho de saúde principal a ser avaliado é QALY.

VI. Quando utilizada análise de custo-utilidade, recomenda-se apresentar também análise de custo-efetividade utilizando AVG como desfecho, exceto em situações nas quais não se espera impacto em ganho de sobrevida com a intervenção.

A obtenção da medida de QALY requer a consideração do AVG como parte integrante do cálculo.

Considerações:

a) Em intervenções nas quais essencialmente há ganho de QV sem aumento importante esperado em sobrevida, não há necessidade de apresentar custo por AVG, devendo isso ser adequadamente justificado.

Exemplos de condições de saúde em que se espera pequeno ou nenhum efeito em sobrevida, para as quais a análise de custo por AVG seria desnecessária, incluem psoríase, dermatite atópica, artrite reumatoide, alopecia e infertilidade, entre outras.

VII. Em situações excepcionais em que o QALY for considerado indisponível ou inadequado, o desfecho AVG pode ser utilizado em avaliações de custo-efetividade.

Considerações:

a) Por indisponível, considera-se a ausência dos principais parâmetros de utilidade, incluindo dados internacionais ou que possam ser extrapolados a partir de outras condições de saúde (vide tópico 5.4).

b) Por inadequado, considera-se que as incertezas da evolução da condição clínica a longo prazo e dos valores de utilidade relacionados a esses parâmetros resultam em valores de QALY com baixa confiabilidade, de forma a serem considerados inadequados para a tomada de decisão.

VIII. Análises de custo-efetividade com outros desfechos podem ser consideradas em situações especiais ou para condições clínicas que justifiquem essa opção.

Considerações:

a) Independentemente de se tratar de um evento agudo ou não, se houver repercussão de longo prazo, a abordagem baseada em QALY será a mais indicada, pois capta o impacto ao longo da vida.

b) Serão raros os casos em que o uso de QALY não será adequado, sendo necessária justificativa fundamentada quando não adotado (por exemplo, no tratamento de infertilidade).

c) Para tecnologias com impacto populacional (por exemplo, vacinas), é possível a aplicação do DALY de forma semelhante ao QALY, devido à sua melhor tradução dos efeitos comunitários da intervenção.

d) Quando são utilizados desfechos em AES diferentes de custo por AVG e custo por QALY, perde-se a comparabilidade com análises de outras tecnologias em outras condições de saúde, além de não estarem disponíveis métricas preestabelecidas de custo-efetividade no contexto nacional (limiar de disposição a pagar).

e) Na utilização de outros desfechos que não custo por QALY e custo por AVG, idealmente, recomenda-se apresentar métricas que permitam a sua adequada avaliação de custo-efetividade, como o uso de fronteiras da eficiência.

f) Em análises de custo-efetividade, recomenda-se priorizar custo por desfechos clínicos, objetivos críticos (por exemplo, custo por morte evitada.

g) Análises de custo por resposta atingida geralmente consistem em análise inadequada dada a sua dificuldade de tradução em uma decisão para a prática clínica, em especial quando não se pode realizar avaliação da fronteira da eficiência.

h) Análises de custo-efetividade complementares às análises de custo/QALY e custo/AVG podem ser apresentadas como desfechos secundários de custo-efetividade.

Em exemplos de casos específicos de incorporação de tecnologias em saúde no SUS, optou-se pela análise de custo-efetividade em vez de custo-utilidade. No estudo de custo-efetividade do tratamento com alfavestronidase para indivíduos com mucopolissacaridose VII, utilizou-se como desfecho o escore do Índice de Respondedor Clínico Multidomínios (MDRI), com e sem a inclusão do escore de fadiga, considerando que esses ganhos já refletiam a diferença entre os cenários com e sem o tratamento (Relatório de recomendação: alfavestronidase no tratamento de mucopolissacaridose tipo VII, 2020).

Outro exemplo foi a avaliação do implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada em mulheres adultas em idade reprodutiva, em que o desfecho escolhido foi a prevenção da gravidez não planejada. Nessa análise, foram englobados custos associados aos métodos contraceptivos e custos associados à gravidez, incluindo aborto, gestação e parto (Relatório de Recomendação: implante subdérmico de etonogestrel na prevenção da gravidez não planejada por mulheres adultas entre 18 e 49 anos, 2025).

IX. A análise de custo-minimização não é o método de escolha, podendo ser utilizada apenas de forma excepcional quando houver clara fundamentação e confiança no pressuposto de semelhança entre as tecnologias comparadas.

Considerações:

a) O pressuposto de semelhança deve ser claramente fundamentado. Para essa fundamentação, podem ser utilizadas alternativas como estudos de não inferioridade ou de equivalência, bem como estudos pivotais conduzidos com populações semelhantes, nos quais se observem estimativas de efeito similares. O uso de metanálises de comparações indiretas deve ser considerado com precaução, uma vez que é comum que essas análises apresentem baixo poder estatístico, com a ausência de diferença entre as intervenções não constituindo, por si só, evidência adequada de semelhança entre as alternativas avaliadas.

b) Deve-se atentar para situações nas quais há indícios de que a tecnologia em avaliação possa provavelmente ser inferior ao seu comparador (por exemplo, pior perfil geral de segurança, tendências não estatisticamente significativas de menor benefício). Nesse sentido, a utilização de uma abordagem parcialmente contextualizada, como a adoção de limiares de diferença mínima clinicamente importante, para a valoração do efeito da intervenção em análise sobre os desfechos de efetividade pode contribuir para avaliar se a nova tecnologia não é inferior à tecnologia comparadora.

c) Idealmente, uma análise de custo-minimização deve ser conservadora, com a nova tecnologia possuindo quantitativamente ou qualitativamente potenciais vantagens em relação ao comparador, tais como: estimativas pontuais de efeito melhores (mesmo sem significância estatística ou em situações em que haja grande amplitude dos IC 95% na medida sumária de efeito, de modo a sugerir similaridade de efeito entre as tecnologias comparadas), melhor posologia (oral vs. IV ou menor frequência de uso), menor incidência de eventos adversos graves e/ou gravidade dos eventos, entre outras.

d) No entanto, não é incorreta a adoção de modelos de custo-efetividade em vez de custo-minimização, sendo as razões para a adoção da segunda opção voltadas principalmente para a praticidade na modelagem e na busca de parâmetros.

Uma forma de avaliar se existe diferença entre as intervenções é por meio da medida de efeito e de sua precisão, considerando o IC 95% de ensaios clínicos e metanálises bem conduzidos, tanto para desfechos de eficácia quanto de segurança. Assim, é importante examinar a amplitude dos IC 95% dos dados apresentados na análise de custo-minimização para confirmar se a estratégia mais cara ainda pode produzir uma melhoria importante no resultado (96). Caso a estratégia mais cara demonstre um efeito superior, uma análise de custo-minimização não seria adequada (2, 10, 96).

5.1.3 Definição do caso de referência

5.1.3.1 Perspectiva da análise

X. Em modelos de custo-efetividade com fins de incorporação de tecnologia ou subsídio para o gestor de saúde, a perspectiva principal a ser apresentada é a do pagador em relação aos custos. Em especial, para submissões de estudos às esferas públicas competentes, a perspectiva escolhida recomendada é a do SUS como órgão comprador de serviços (ou seja, computando todos os custos cobertos pelo sistema público de saúde).

Considerações:

a) O caso de referência deve incluir apenas os custos diretos com cuidados de saúde na perspectiva do pagador, a partir da identificação, da mensuração e da valoração dos custos e dos recursos. Custos diretos fora do setor de cuidados de saúde, como perda de produtividade e custos de saúde associados a doenças não relacionadas ao caso-base, não devem ser incluídos no caso de referência, mas podem ser relatados como uma análise separada.

5.1.3.2 População-alvo

XI. No caso de referência, a(s) população(ões)-alvo da intervenção e seu uso esperado devem ser especificados e consistentes com o problema de decisão. Sua definição deve incluir características clínicas, demográficas e contextuais (por exemplo, nível de atenção à saúde, capacidade instalada do sistema, aspectos culturais ou socioeconômicos, entre outros). Quando a intervenção tem potencial de efeitos distintos em subgrupos, o modelo pode trabalhar com os diferentes resultados (exemplo: RCEI) identificados nos subgrupos de interesse, permitindo incorporar a heterogeneidade da população na análise.

XII. A AES deve analisar a utilização da nova tecnologia em toda a população-alvo

e em subgrupos relevantes, definidos no âmbito da avaliação da tecnologia em saúde.

Considerações:

a) Caso sejam identificados fatores que apoiem a consideração de subgrupos, uma análise estratificada com resultados apresentados para cada subgrupo deve ser fornecida no caso de referência. Os fatores que apoiam essa decisão devem estar devidamente justificados. Caso contrário, a análise deve ser realizada para toda a população-alvo.

b) No caso de subgrupos populacionais com valores muito diferentes de RCEI, recomenda-se considerar apresentar os resultados apenas de forma separada por subgrupos, uma vez que a tomada de decisão pode ser feita de forma independente.

c) Sugere-se que os fatores que possam levar a diferentes estimativas de custos e resultados associados a intervenções em subgrupos distintos da população sejam especificados. Podem ser fatores que afetam a história natural da doença, a eficácia dos tratamentos ou as estimativas de utilidades ou custos associados à condição de saúde ou aos tratamentos.

XIII. A população-alvo analisada deve incluir todos os indivíduos cuja saúde é afetada pela tecnologia em avaliação. Deve-se justificar qualquer incapacidade de incluir certos indivíduos afetados na análise do caso de referência.

XIV. A população-alvo da questão de pesquisa deve refletir a população-alvo da incorporação, conforme descrição na caracterização do problema, e não necessariamente a utilizada nos estudos clínicos ou na avaliação de outras agências, pois pode haver divergências em relação ao contexto brasileiro.

5.1.3.3 Intervenções, comparadores e alternativas de decisão

XV. A análise do caso de referência deve identificar todas as tecnologias clinicamente relevantes na população analisada para a perspectiva adotada.

Considerações:

a) É necessária a adoção de uma visão ampla das alternativas independentemente da abordagem de modelagem adotada, incluindo até mesmo tecnologias não incorporadas. Deve-se mapear e relatar todas as alternativas de intervenções em saúde disponíveis no cenário nacional, e não simplesmente a que está disponível no sistema de saúde.

b) A identificação das tecnologias relevantes ocorre a nível conceitual, e nem todas

as tecnologias clinicamente relevantes serão necessariamente pertinentes e deverão ser incluídas no modelo, seja para o cenário de referência ou para análises de sensibilidade. No nível conceitual, entende-se o mapeamento abrangente de todas as alternativas relevantes (isto é, tecnologias já incorporadas no sistema, disponíveis em âmbito nacional, mas ainda não incorporadas, e tecnologias utilizadas em outros países que possam ter relevância para o contexto clínico analisado), bem como a avaliação de quais dessas tecnologias serão necessariamente incorporadas ao caso-base, considerando sua relevância clínica e epidemiológica, a disponibilidade de dados, a adequação e a pertinência para a perspectiva de análise.

XVI. O comparador principal deve ser os cuidados usuais atualmente disponíveis no sistema de saúde com cobertura nacional (ou seja, as tecnologias disponíveis e recomendadas pela Conitec e presentes na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais).

XVII. Em caso da existência de diferentes tecnologias nos cuidados usuais que possam servir como comparadores, recomenda-se apresentar tanto a combinação de casos (do inglês *case-mix*) quanto a comparação individual com as tecnologias comparadoras.

Considerações:

a) No caso de combinação de diferentes tecnologias no cenário de referência, deve-se considerar sua ponderação com base na proporção de uso (participação de mercado) de cada tecnologia.

b) Como análise de incerteza (análise de sensibilidade), pode-se, nesse caso, analisar os comparadores de forma individual.

XVIII. Considerar incluir novas tecnologias como comparador adicional, sobretudo aquelas em avaliação para incorporação ou na eminência de avaliação para incorporação.

5.1.3.4 Horizonte temporal

XIX. Para o caso de referência, o horizonte temporal deve considerar o curso natural da condição de interesse e o provável impacto que a tecnologia terá sobre ela.

XX. O horizonte temporal utilizado no modelo de custo-efetividade deve ser suficientemente longo para incluir todas as diferenças importantes das tecnologias em

comparação, em termos de custos e consequências.

Considerações:

a) Em situações especiais, nas quais o desfecho QALY não for utilizado, pode ser considerado um horizonte temporal menor para reduzir a influência de incertezas no modelo.

XXI. O horizonte temporal de preferência é o tempo de vida inteira. Recomenda-se a adoção de tempo de censura em 100 anos de idade.

Considerações:

a) Para avaliar a consistência do modelo, é importante demonstrar a curva de sobrevida populacional estimada em conjunto à curva de sobrevida da população dos braços do modelo adotado. Deve-se lembrar que não é factível que a curva de mortalidade no modelo seja inferior à da observada na população geral.

5.1.4 Escolha dos desfechos em saúde

XXII. O resultado de custo-efetividade (ou custo-utilidade) é um desfecho composto pela razão entre uma métrica de diferença de custos e uma métrica de diferença de efetividade em saúde.

XXIII. Se a análise do caso de referência for uma análise de custo-utilidade, o desfecho será QALY e o resultado será expresso em reais (R$)/QALY.

XXIV. Se a análise do caso de referência for custo-efetividade, o desfecho será AVG e o resultado será expresso em reais (R$)/AVG.

XXV. Recomenda-se a apresentação de custo/AVG como desfecho secundário sempre que custo/QALY for apresentado como desfecho primário de custo-efetividade, exceto em casos nos quais não se espera ganho de sobrevida devido à natureza da doença (apenas QV).

XXVI. Quando justificável, em análises de custo-efetividade, poderá ser utilizado "evento" como desfecho (podendo ser evento atingido ou evitado, dependendo do tipo de evento), e o resultado será expresso como reais (R$)/evento.

Considerações:

a) Na maioria dos casos, "evento" deve ser considerado como um desfecho

secundário da análise, exceto quando adequadamente justificável o seu uso como desfecho primário.

XXVII. Em análises de custo-efetividade e custo-utilidade, não se deve apresentar apenas o resultado do modelo (exemplo: RCEI). Deve-se apresentar de forma complementar os desfechos relacionados à efetividade e ao custo separadamente. Isso consiste na apresentação de QALY totais e incrementais, anos de vida totais e incrementais, custos totais e incrementais e outros eventos totais e incrementais.

XXVIII. Em uma análise de custo-minimização, o resultado principal é a diferença de custos em reais (R$).

XXIX. Deve-se priorizar o seguinte nível hierárquico de desfechos de efetividade:

1. QALY (ou DALY);

2. AVG;

3. eventos clínicos objetivos críticos (desfechos "duros", como morte, SLP, infarto, acidente vascular cerebral etc.);

4. eventos clínicos objetivos importantes, não críticos (por exemplo, exacerbação de asma, hospitalizações, necessidade de revascularização de miocárdio, resposta clínica obtida, atingir diferença mínima clinicamente importante (MCID) para desfecho no qual há uma MCID definida [por exemplo, atingir aumento de 30 m percorridos no teste de caminhada de seis minutos para indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica, 5% de perda de peso corporal em obesidade etc.]);

5. desfechos laboratoriais, resultados de exames funcionais, entre outros, com repercussão relevante para o paciente (redução de 0,5% na HbA1c em pacientes com diabetes mellitus, ganho de 1 mL/kg/min no VO2pico na ergoespirometria em paciente com insuficiência cardíaca etc.);

6. desfechos clínicos de relevância incerta (melhora na pontuação de determinada escala clínica para a qual não há definição de diferença clinicamente relevante);

7. desfechos laboratoriais/biomarcadores com pouca ou nenhuma repercussão na tomada de decisão clínica (por exemplo: marcadores inflamatórios laboratoriais).

XXX. Deve-se justificar adequadamente a relevância dos desfechos a serem incluídos na avaliação para a população de interesse. Por exemplo, no contexto da oncologia,

é importante justificar como o uso do desfecho de SLP está associado ou não a menor letalidade e melhor QV.

XXXI. Deve-se sempre apresentar os desfechos de forma incremental à tecnologia de referência. Na hipótese de múltiplas alternativas comparadas, é importante apresentar a ordenação de seus comparados de forma incremental em relação ao comparador imediatamente mais caro e mais efetivo, pontuando as relações de dominância (quando existentes).

5.1.5 Métricas de efetividade

XXXII. Uma busca abrangente e sistemática deve ser conduzida na literatura disponível para identificar as estimativas de efetividade, os benefícios e os riscos associados a cada intervenção em análise. Recomenda-se relatar os estudos incluídos e os métodos utilizados para selecionar ou combinar os dados identificados de maneira detalhada e reprodutível.

XXXIII. Em estudos de custo-utilidade, deve-se priorizar uma busca ampla para os parâmetros de utilidade, considerando também todos os eventos adversos ou de alto custo que tenham impacto na QV e utilidade relacionadas à saúde e, consequentemente, na RCEI.

XXXIV. Para testes diagnósticos, se possível, incluir a desutilidade dos efeitos negativos dos testes. Por exemplo, resultados falso-positivos podem estar associados à perda de QV devido ao aumento de sintomas de ansiedade ou depressão, entre outros.

XXXV. Deve-se priorizar o seguinte nível hierárquico de obtenção de dados:

1. Dados de utilidade obtidos por meio de um instrumento validado, preferencialmente o EQ-5D-3L, para a população-alvo da tecnologia em pacientes brasileiros. Como alternativa, podem ser utilizados outros instrumentos que possam gerar dados de utilidade com validade nacional, como o SF-6D para a população brasileira.

2. Dados de utilidade obtidos a partir de publicações anteriores em que o método de extração das preferências seja conhecido e documentado.

3. Dados de utilidade obtidos com instrumentos não validados para esse propósito: i) dados obtidos utilizando instrumento genérico diferente do EQ-5D-3L, mas que considerou o conjunto de valores brasileiros; ii) dados obtidos utilizando instrumento genérico diferente do EQ-5D-3L importado de outro país, mas ajustado de acordo com as preferências sociais brasileiras.

4. Dados de utilidade obtidos por mapeamento do instrumento específico da condição de interesse para o EQ-5D.

5. Dados de utilidade obtidos com outros instrumentos: i) mensuração direta das preferências dos pacientes utilizando TTO; ii) mensuração direta das preferências dos pacientes utilizando a escala visual analógica (EVA); iii) valores de preferências obtidos com outros instrumentos não validados.

6. Dados de utilidade sobre as condições de saúde obtidos a partir da opinião de especialistas.

Considerações:

a) Preferencialmente, os estados de saúde devem ser obtidos a partir de pacientes com a condição clínica de interesse. Para pacientes incapazes de descrever seu estado de saúde, como pessoas com déficits cognitivos ou crianças, o cuidador é considerado um proxy adequado. A coleta de utilidades em crianças ainda é um ponto controverso na literatura. Pode ser realizada por meio de instrumentos adaptados, como o EQ-5D-Y, e tabelas de valores da população adulta.

b) Em casos de ausência de dados de utilidade para a condição específica de interesse, recomenda-se a adoção de dados obtidos para uma condição clínica semelhante.

c) Em casos de ausência de dados de utilidade obtidos com o instrumento EQ-5D, é possível realizar o mapeamento de dados de QV medidos com outros instrumentos, como instrumentos específicos, para os valores correspondentes do EQ-5D. O mapeamento consiste em utilizar algoritmos ou modelos matemáticos capazes de prever valores de utilidade a partir de medidas não baseadas em preferências. Para que seja possível empregar o mapeamento, as características da população estudada devem ser semelhantes às da população de referência. A utilização dos *Mapping onto Preference-based measures reporting Standards* (MAPS) é recomendada a fim de garantir que os métodos de mapeamento sejam descritos de forma completa e transparente. Cabe destacar que o mapeamento aumenta a incerteza do modelo e deve ser reservado para casos nos quais não foram encontrados dados oriundos do questionário EQ-5D, sempre com justificativa descrita no texto.

d) Em casos de ausência de dados de utilidade obtidos para a população brasileira e/ou caso o valor de utilidade para uma determinada condição de saúde não esteja disponível para coortes realizadas no Brasil, é possível utilizar dados de outros países, desde que

ajustados por meio de um multiplicador. Esse mesmo ajuste pode ser aplicado quando se deseja ajustar a utilidade por idade cronológica.

XXXVI. Deve-se ter especial atenção em situações nas quais os parâmetros de utilidade identificados em condições de saúde obtidos a partir de dados internacionais são maiores do que os valores esperados de utilidade média da população brasileira. Nesses casos, torna-se necessário realizar o ajuste dos valores de utilidade.

XXXVII. No caso de múltiplas comorbidades, é importante modelar os dados de utilidade por meio do método multiplicativo ou do método dos mínimos quadrados.

XXXVIII. É recomendada a utilização de ajustes de utilidade para idade, especialmente em valores para populações com idade inferior a 18 anos e superior a 65 anos, que usualmente destoam da média populacional.

XXXIX. Recomenda-se manter o caso-base sem os dados de utilidade do cuidador. Dados de cuidador podem ser incluídos em um cenário alternativo ou na análise de sensibilidade de modo adicional à utilidade dos pacientes. A utilidade relacionada a cuidadores profissionais não deve ser incluída nas análises. A fim de manter a transparência do modelo, é importante que o impacto no QALY do cuidador seja explicitamente descrito. Portanto, sugere-se atribuir a desutilidade a somente um cuidador.

XL. Deve-se priorizar os valores de utilidade que foram obtidos a partir da valoração da população em geral (tarifas populacionais), conforme exposto no ponto XXXVI.

XLI. Em novas tecnologias, em que há apenas um estudo clínico principal que originou o registro da tecnologia (''estudo pivotal''), dados do estudo podem ser utilizados como parâmetro, devendo deixar explícita qualquer informação de fontes não publicadas (como subanálises ad-hoc para o modelo).

XLII. Os pesquisadores devem justificar a validade de desfechos substitutos adotados para estimativa de parâmetros. As incertezas na associação do substituto ao desfecho clínico, bem como a existência de múltiplos desfechos substitutos, devem ser refletidas na análise probabilística do caso de referência. As incertezas quanto aos desfechos substitutos também podem ser exploradas em análises de cenários apropriados.

XLIII. A adoção de biomarcadores como desfechos substitutos deve ser avaliada e justificada quanto à validade e ao grau de importância do biomarcador como critérios de

determinação para o desfecho final.

XLIV. É recomendada a adoção de métodos apropriados de extrapolação dos parâmetros de efetividade para a avaliação dos efeitos em longo prazo.

Considerações:

a) As incertezas das estimativas extrapoladas podem ser consideradas no caso de referência por meio de análises probabilísticas que incorporem correlações em torno dos parâmetros dentro da função de sobrevivência. Análises de cenários explorando incertezas estruturais também devem ser conduzidas.

5.1.6 Parâmetros de custo

XLV. Para o caso-base, como a orientação é utilizar a perspectiva do pagador, deve-se utilizar os custos médicos diretos. A análise considerando custos diretos não médicos (recursos de compra e contratação, custos logísticos e de transporte especializado, custos administrativos, entre outros) e custos indiretos, quando forem relevantes, pode ser realizada com análise de sensibilidade.

XLVI. A tabela SUS, apesar de ser frequentemente utilizada como referência de custos em AES para o SUS, muitas vezes não representa o valor real despendido pelo sistema. Nesse caso, sugerimos avaliar se o valor da tabela SUS representa o gasto das três esferas de governos com a tecnologia em análise e, se não estiver, sugerimos tentativas de ajustes, podendo as estimativas serem aplicadas com técnicas de custeio (custeio por absorção ou microcusteio) ou fatores de correção, priorizando o método orientado pela Conitec.

XLVII. Em situações em que a contrapartida local de custos da oferta de um procedimento não esteja refletida nos valores de reembolso dispostos na tabela SUS, pode-se considerar a aplicação de um fator de correção aos valores federais, de forma a simular a inclusão dessas contrapartidas locais (mais informações no box a seguir).

Atualmente, tem sido utilizado um fator de correção para os valores da Tabela SUS, a partir dos resultados das Contas de Saúde do SUS, que aplicam a metodologia *Systems of Health Accounts* (SHA), da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE). Essa metodologia foi introduzida no Brasil pelo Grupo de Contas Nacionais, e a proposta de fator de correção baseou-se em duas publicações: "Contas do SUS na Perspectiva da Contabilidade Internacional" – Brasil, 2010-2014 (61) e "Contas do SUS na Perspectiva da Contabilidade Internacional" – Brasil, 2015-2019 (97).
Por essa metodologia, foi possível fazer um "de-para" de todos os procedimentos da Tabela SUS (escolhida para ser um direcionador dos rateios) para as funções de cuidado de saúde do SHA (curativo, reabilitação, cuidados de longo prazo, prevenção e promoção da saúde, entre outros). Utilizando os sistemas orçamentários e financeiros (Siafi e Siops), com uma abordagem *top-down*, foi possível distribuir os gastos de saúde para cada uma das funções, identificando quais eram as contrapartidas federal, estadual e municipal em cada tipo de cuidado. Também foi possível identificar qual instância é responsável por cada tipo de cuidado, com valores percentuais: por exemplo, para medicamentos, o gasto é preferencial da União; para a Atenção Primária, dos municípios; e para gastos hospitalares, dos estados.

Como a Tabela SUS representa a contrapartida federal do financiamento, esse método permitiu recompor, nas funções de cuidado em saúde, qual era a participação federal em relação aos outros entes. Para procedimentos hospitalares, a partir de dados da conta SHA referente ao período de 2010 a 2014, observou-se que o fator de correção dos procedimentos hospitalares poderia, de forma genérica, ser multiplicado por um número próximo a 2,8. Esse número pode variar conforme o tipo de cuidado e a série histórica, pois depende dos gastos em saúde de cada ano e dos rateios realizados nesse processo *top-down* de macrocusteio. O entendimento do Dgits é que o uso de um fator de correção baseado em uma metodologia macroeconômica pode expressar um cenário mais próximo da realidade do que utilizar o microcusteio isolado de cada procedimento, sem a validação dos valores de gastos totais em saúde no País.

XLVIII. Considerar análise de cenário (análise de sensibilidade), desde que adequadamente justificada, seguindo a perspectiva da sociedade (incluindo custos indiretos como perda de produtividade e custos diretos do paciente).

XLIX. A utilização de recursos deve ser representada em cada estado de saúde, de forma que mostre os custos gerados em cada intervenção analisada ao longo do tempo, considerando todo o serviço de saúde necessário para o uso das tecnologias em avaliação.

L. Todos os custos correntes e futuros de cada tecnologia, apropriados para o universo temporal escolhido, devem ser incluídos nas análises realizadas.

LI. Caso diversas perspectivas sejam relevantes para o problema de pesquisa, os pesquisadores devem classificar os recursos e seus custos associados em categorias relacionadas a cada perspectiva, relatando os resultados da perspectiva do caso de referência separadamente.

LII. Quando identificada a necessidade de ajuste inflacionário, os custos devem ser atualizados para o valor presente. Sempre que disponíveis, deve-se utilizar índices de correção específicos para o componente de custo avaliado; na indisponibilidade desses índices, pode ser considerado o Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA), conforme disponibilizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE).

Resumo das etapas para a condução de análise de custos:

Com o objetivo de consolidar um framework resumido para a avaliação de custos, elencam-se as etapas sequenciais de:

1. Entender o contexto em que a tecnologia ou a linha de cuidado está inserida no sistema de saúde brasileiro.

2. Definir a pergunta de custos que precisa ser respondida para o contexto da análise.

3. Definir a perspectiva do estudo – da fonte pagadora, dos prestadores ou da sociedade.

4. Definir o método de coleta e análise de dados que melhor responde à pergunta de pesquisa – macrocusteio ou microcusteio, se microcusteio avaliar a possibilidade de uso do método TDABC **(52)**.

5. Definir o nível de análise necessário para responder à pergunta de pesquisa – descritivo, de variabilidade ou com modelos de regressão que permitam subsidiar modelos de pagamento.

6. Descrever detalhadamente os métodos utilizados e os componentes de custos incluídos na AE, separando-os pelo tipo de custos. Os *frameworks* de boas práticas metodológicas citados ao longo deste documento podem ser consultados para isso.

7. Sempre que necessário para melhor responder à pergunta de pesquisa ou por haver pouca acurácia nos dados de entrada, aplicar análise de sensibilidade acrescida de análises estatísticas para apresentar a informação com maior confiança e clareza.

8. Por fim, recomenda-se que a Diretriz de microcusteio seja consultada para análises que buscam um maior detalhamento da informação de custos a ser utilizada em AES.

5.1.7 Taxa de desconto

LIII. Deve-se aplicar taxa de desconto a todos os modelos de AES com um horizonte temporal que exceda 12 meses.

Considerações:

a) A recomendação baseia-se na premissa de que modelos com horizontes mais longos são particularmente suscetíveis a variações significativas no valor do tempo, refletindo a preferência temporal dos indivíduos e da sociedade (ou seja, a tendência de atribuir maior valor a benefícios imediatos em comparação com os futuros). Taxas de desconto também são aplicáveis em estudos de custo-minimização, em especial quando o desembolso de valores pode ocorrer em diferentes momentos no tempo.

LIV. Deve-se utilizar uma taxa de desconto uniforme para a avaliação da efetividade e dos custos em modelos de saúde.

Considerações:

a) Essa abordagem assegura uma comparação equitativa entre custos e benefícios presentes e futuros, evitando distorções nas análises de custo-efetividade. A aplicação de uma taxa de desconto menor para efetividade do que para custos acaba por implicar que a postergação da oferta da tecnologia sempre resulta em estratégia mais custo-efetiva (paradoxo de Keeler-Cretin).

b) Reconhece-se que, em circunstâncias excepcionais, como na avaliação de estratégias preventivas (por exemplo, vacinas), pode ser justificável revisar essa prática, sendo admissível apresentar análises de cenário com taxas de desconto diferentes para custos e para efetividade, desde que haja justificativa adequada.

LV. Deve-se utilizar uma taxa de desconto de 5% ao ano para custos e efetividade.

LVI. Recomenda-se não incluir a variação da taxa de desconto na análise de sensibilidade paramétrica em AES de forma rotineira.

Considerações:

a) Sugere-se análise de cenário sem uso de taxa de desconto, de forma a apresentar desfechos de custo, efetividade e custo-efetividade em termos absolutos.

b) A não inclusão da taxa de desconto na análise de sensibilidade paramétrica é justificada pela complexidade adicional e potencial confusão na interpretação dos resultados

que podem surgir, especialmente em análises de sensibilidade probabilísticas. Ao introduzir múltiplas taxas de desconto nessas análises, o risco de ambiguidade e dificuldade na interpretação dos resultados aumenta significativamente.

5.1.8 Modelagem, adoção e adaptação de modelos

LVII. O modelo deve ser consistente com o entendimento atual da situação clínica e assistencial para a condição de saúde e as tecnologias que estão sendo comparadas. O escopo, a estrutura e os pressupostos devem ser claramente descritos e justificados.

LVIII. As hipóteses estruturais, suposições e fontes de informação devem ser justificadas e apresentadas de forma clara e transparente. Os dados de entrada e saída do modelo devem ser consistentes com as evidências existentes e ter validade aparente. Os dados primários e as fontes originais de informação utilizados para definir os valores dos parâmetros de entrada, bem como o modelo computacional original, devem ser reprodutíveis e estar à disposição do Comitê de Especialistas responsável pela avaliação do parecer.

Considerações:

a) Dois preceitos devem ser seguidos: transparência e validação. A transparência diz respeito à descrição clara da estrutura do modelo, de suas equações, dos valores de parâmetros e dos pressupostos e é alcançada com a disponibilização da documentação não técnica e técnica acerca de todos os elementos do modelo. A validação está relacionada à testagem do modelo, de forma a demonstrar que os resultados projetados estão de acordo com o que é visto na realidade.

b) A história natural da doença e as condições de linha de base devem ser representativas da população-alvo considerada no problema de pesquisa.

LIX. Na hipótese do uso de extrapolação de dados com curvas de sobrevida, a escolha das curvas deve ser devidamente justificada seguindo os critérios de seleção propostos por estas Diretrizes Metodológicas: log do hazard cumulativo, inspeção visual e Critério de Informação de Akaike/Critério de Informação Bayesiano (AIC/BIC).

LX. A escolha da técnica de modelagem deve ser justificada. A abordagem deve conter a complexidade necessária para avaliar o problema de pesquisa. Para a concepção do modelo, é necessário assegurar que todos os pressupostos definidos anteriormente sejam de fato incorporados na sua estrutura. A concepção do modelo deve partir de um

racional inicial para a escolha de seu tipo, sendo os mais comuns: árvores de decisão; MTE, como Markov e microssimulação; MTD e MSP; além das SED e Modelos Baseados em Agentes (MBA).

Considerações:

a) A árvore de decisão tem uso limitado, sendo mais adequada para situações com horizonte temporal curto (especialmente nas doenças agudas) e com eventos não recorrentes. Nas demais situações (por exemplo, doenças crônicas com dinâmicas de remissão e recidivas), outros tipos de abordagens, como os MTE, devem ser considerados.

b) O MTD é útil quando interações entre grupos têm impacto nos resultados, como no caso da relação entre vacinação e imunidade comunitária, em que as interações entre indivíduos e demais componentes do modelo precisam ser contempladas, dada a sua relação com a dinâmica das transições de estados, como em algumas situações de doenças infecciosas.

c) O modelo de transição dinâmica aplica-se a situações com pouco impacto da heterogeneidade, enquanto a modelagem em nível individual (simulação de eventos discretos, microssimulação, e MBA) é útil quando se deseja representar individualmente cada sujeito, especialmente quando existe interação entre eles ou quando há escassez de recursos (como em situações de transplante de órgãos).

d) O modelo de multiestado em tempo contínuo, as simulações de eventos discretos e os MBA são indicados quando não há interesse em lidar com o tempo em sua forma discreta (ou seja, em ciclos, como nos modelos de Markov).

e) Quando se deseja representar sujeitos de forma individual para representar diferentes grupos, com características de base (sexo e idade, por exemplo) variadas, e fazer com que eventos sofridos no decorrer da simulação influenciem eventos futuros, os MTE com microssimulação, a simulação de eventos discretos e os modelos baseados em agentes também podem ser usados.

f) Caso os estados de saúde possam ser representados por curvas de sobrevivência complementares (ou seja, estados de saúde mutuamente exclusivos e sem possibilidade de retorno), pode-se considerar o uso de MSP.

g) Em outras situações de doenças crônicas, os MTE tradicionais (como Markov ou semiMarkov) podem ser usados.

h) Os modelos de árvore de decisão e os modelos de transição de estados convencionais trabalham com grupos de indivíduos (coortes), ou seja, não buscam representar sujeitos de forma individual. Quando for essencial representar as trajetórias em nível individual, deve-se considerar a adoção de modelos como a microssimulação (Monte Carlo de primeira ordem), os SED e os MBA.

i) Na necessidade de implementação do tempo no modelo de forma contínua em vez de discreta (por exemplo, ciclos), sugere-se considerar a abordagem de modelos de transição multiestados ou modelos SED.

LXI. Dada a sua ampla aplicação, quando a opção escolhida for a de um MTE, devem ser ponderadas algumas considerações especiais **(18)**:

Considerações:

a) A escolha de um MTE é adequada quando for possível representar a história natural da doença em termos de estados de saúde e quando as interações entre indivíduos não forem relevantes. A especificação dos estados de saúde e das probabilidades de transições deve refletir o conhecimento teórico acerca da doença que está sendo modelada.

b) Caso a condição de saúde possa ser representada por um número gerenciável de estados de saúde que incorporem todas as características relevantes ao problema de decisão, a preferência se dá pela simulação de coorte (como o modelo de Markov), tendo em vista sua transparência, eficiência e facilidade de depuração *(debugging)* e de realização de análises de sensibilidade. Caso o número de estados necessários seja pouco factível para representar as trajetórias clínicas necessárias, deve-se optar pela simulação de indivíduos (como a microssimulação).

c) A coorte que inicia o modelo deve ser claramente definida em termos de características clínicas e demográficas que afetem as probabilidades de transição e os state rewards (valores de efetividade e custos).

d) Caso existam eventos imediatos ou de curto prazo a serem considerados no modelo, eles podem ser representados com uma abordagem híbrida, acoplando-se uma árvore de decisão que precede o modelo de Markov.

e) A duração do ciclo deve ser curta o suficiente para representar a frequência de eventos clínicos. Isto é, do ponto de vista clínico, não deveria ser possível sofrer mais do que um evento a cada ciclo. Especialmente em casos de curta expectativa de vida (câncer metastático, por exemplo), o tamanho do ciclo deve ser curto o suficiente para incorporar a dinâmica da doença (semanas ou meses).

f) Para intervenções em que se espera menor aderência dos pacientes em relação ao observado em ECR, pode-se considerar um ajuste dos dados para refletir essa possível redução de aderência no cenário clínico habitual. O impacto da adoção do tempo discreto nos MTE deve ser considerado com a correção de continuidade do ciclo *(within cycle)*, uma vez que, na hipótese de não utilização, assume-se que as transições ocorrem todas no final ou no início de cada ciclo. Por outro lado, na maioria das situações clínicas considera-se mais adequado a utilização de modelos de tempo contínuo. Sugere-se, para tanto, priorizar a correção por meio do método trapezoide, dada a sua praticidade e maior robustez frente à fragilidade do racional teórico da correção de meio ciclo convencional (adição e subtração de meio ciclo). **(98, 99)**.

g) Em modelos que utilizam microssimulação, o número de indivíduos simulados deve ser grande o suficiente para produzir estimativas estáveis.

h) Para a representação do modelo, recomenda-se o uso de um diagrama de bolhas ou de uma árvore de decisão com os estados de saúde e sua dinâmica de transições, sendo interessante que os eventos intermediários também sejam apresentados.

LXII. Dada a sua especificidade matemática, quando a opção escolhida for a de um MTD, devem ser ponderadas algumas considerações especiais **(20, 100)**:

1. Existem duas formas principais de modelos dinâmicos: os MBA, que modelam indivíduos, e os modelos determinísticos compartimentais, que são úteis para modelar o comportamento usual de epidemias em populações grandes. Os modelos determinísticos (que modelam populações) são interessantes quando todos os subgrupos da população-alvo são grandes; nesses casos, eles aproximam o comportamento médio do sistema (homogeneidade). Já os modelos individuais são úteis quando o risco modelado depende de características inerentes a cada indivíduo. Dessa forma, eles refletem mais fielmente a heterogeneidade populacional e têm a flexibilidade de modelar intervenções complexas. Sua maior desvantagem é a menor velocidade de execução e dificuldade na parametrização.

2. Em modelos dinâmicos, a utilização de horizontes temporais muito longos é mais complexa do que em outros modelos, já que a interação entre indivíduos da população é importante, e nascimentos, mortes e migrações interferem no modelo. Além disso, nos programas de vacinação, os efeitos usualmente são coletados bastante tempo após a intervenção, de forma que a taxa de desconto tem impacto maior do que em outros modelos de caráter menos preventivo. Desse modo, análises de cenário com variações do horizonte temporal e da taxa de desconto devem sempre ser realizadas.

3. Diferentemente de outros tipos de modelos, nos quais a análise de sensibilidade probabilística é altamente recomendada, a situação nos modelos dinâmicos é diferente. Usualmente, há muitos parâmetros correlacionados, o que dificulta a condução de uma análise probabilística válida; por isso, esse tipo de análise não é comumente realizado.

4. Na apresentação dos resultados nesse tipo de modelo, recomenda-se incluir a estimativa da mudança na carga *(burden)* de infecção decorrente da intervenção.

5.1.9 Incertezas e análise de sensibilidade

LXIII. Como parte integrante da análise de incertezas, deve-se informar no planejamento de um modelo econômico e na descrição dos métodos qual foi a conformação do caso-base.

LXIV. Sugere-se avaliar o impacto de variações metodológicas e estruturais por meio da condução de análise de cenários. Ressalta-se, para tanto, a necessidade de prudência e ampla transparência na definição dos cenários testados.

LXV. Recomenda-se especificar os métodos para avaliar as incertezas paramétricas, considerando uma faixa plausível de variação dos fatores relacionados (identificando valores máximos e mínimos em relação ao caso-base), e apresentar os diferentes resultados decorrentes da variação dos parâmetros selecionados.

LXVI. Em cenários em que uma tecnologia não se apresente como custo-efetiva, recomenda-se conduzir uma análise de limiar que aponte para a incerteza ou não de sua incorporação mediante novas propostas de valores de custo ou efetividade.

LXVII. Limites plausíveis de variação dos parâmetros deverão ser definidos e justificados. Esses limites deverão refletir o tamanho da incerteza que é relevante e apropriada para cada modelo. É importante que se busque um racional pautado na real incerteza existente.

Considerações:

a) A adoção de valores arbitrários, como a adoção de uma variação padrão de ±20%, não é recomendada, exceto na hipótese de ausência de melhor informação disponível.

LXVIII. Deve-se, obrigatoriamente, apresentar as análises univariadas nas estimativas de parâmetros considerados como os mais importantes do modelo. Todavia, é fortemente recomendado que sejam realizadas em todas as estimativas de parâmetros do modelo,

podendo a apresentação dos resultados constar em materiais suplementares ou na simples citação textual sobre a ausência ou não de impactos significativos nas conclusões do modelo.

Considerações:

a) O relato das análises univariadas pode ser feito de forma textual, descrevendo o intervalo da RCEI correspondente à variação do parâmetro, e de forma gráfica, por meio de diagrama de tornado.

LXIX. É especialmente importante considerar, na análise de sensibilidade, parâmetros associados a uma maior incerteza (parâmetros extraídos de evidência de baixa qualidade e parâmetros obtidos por meio de opinião de especialistas), garantindo uma faixa de variabilidade adequada para a análise.

Considerações:

a) A definição de "adequado" pode variar de acordo com o parâmetro, com parâmetros extraídos de evidência de menor qualidade necessitando de maior amplitude dos valores a serem testados.

LXX. Além da incerteza paramétrica univariada, deve-se considerar o impacto da incerteza paramétrica conjunta por meio de análises de sensibilidade probabilísticas.

LXXI. Para análises de sensibilidade probabilísticas, deve-se apresentar o impacto das incertezas nas estimativas de custos e desfechos para cada intervenção por meio de gráfico de dispersão no plano de custo-efetividade e de curvas de aceitabilidade.

Considerações:

a) A condução de simulações de Monte Carlo (segunda ordem) pode considerar os ajustes de distribuições estatísticas mais apropriadas às características de cada parâmetro. Uma justificativa plausível para a distribuição adotada deve ser fornecida.

b) Deve-se descrever o número de simulações realizadas na análise probabilística e sugere-se avaliar ou justificar se esse número é adequado ou não (por exemplo, gráfico de convergência).

c) Recomenda-se que os resultados das simulações de Monte Carlo sejam apresentados com intervalos de credibilidade 95% para RCEI, gráficos de dispersão *(scatter plots)* mostrando a distribuição das simulações nos quatro quadrantes do plano de custo-efetividade e curvas de aceitabilidade.

d) Nos gráficos de dispersão, recomenda-se traçar uma linha que represente o limiar de custo-efetividade, quando aplicável. Adicionalmente, sugere-se relatar no texto o percentual de simulações (iterações) dispostas em cada quadrante de interesse e em suas subdivisões.

Quando presente, é importante considerar a correlação entre parâmetros e sua influência nas análises de sensibilidade. Em situações nas quais uma alteração estrutural do modelo que considere a correlação entre seus parâmetros não seja possível, pode-se considerar a condução de análises de sensibilidade probabilísticas multivariadas.

6 TÓPICOS ESPECIAIS DE MÉTODOS EM AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

6.1 Extrapolação de dados com curvas de sobrevida

Tendo comumente a necessidade de adoção de longos horizontes temporais na modelagem de doenças crônicas, é comum a necessidade de extrapolação de dados para além do período observado na pesquisa clínica. Mesmo em modelos simples de transição de estados, é necessário algum pressuposto sobre a sobrevivência em longos horizontes. A adoção de uma probabilidade de morte geral na matriz de transição de Markov, por exemplo, assume que a mortalidade segue um risco constante ao longo do tempo, o que, na prática, resulta em um decaimento exponencial da probabilidade de sobrevivência ao longo do tempo. Mesmo a adoção de probabilidades dependentes do tempo pautadas em dados demográficos locais (tábua de vida) pode exigir algum pressuposto e abordagem de extrapolação de dados. No Brasil, por exemplo, essa limitação ocorre na estimação das probabilidades de morte após os 79 anos de idade, pois tais informações não são fornecidas nas tabelas do IBGE. Uma abordagem possível para a extrapolação no contexto da modelagem, já bastante difundida na demografia, é pautada no ajuste de modelos paramétricos de curvas de sobrevivência. Apesar de não ser necessariamente um tema inovador no campo da ATS, o uso de modelos paramétricos com técnicas de análise de sobrevivência na AES teve bastante destaque nos últimos anos, dada sua frequente aplicação na modelagem em oncologia com PartSA. Tal interesse culminou na publicação de revisões e propostas metodológicas visando aprimorar a consistência e a transparência dos métodos **(101–103)**. Citam-se, ainda, os documentos norteadores elaborados pela *Decision Support Unit* da Universidade de Sheffield para a agência inglesa de ATS NICE **(25, 26, 104).** A seguir, são sumarizados os pontos críticos e as diretrizes propostas nesses documentos, com a devida adaptação para a realidade brasileira.

Em posse de dados de sobrevivência originais, como os estimadores de Kaplan–-Meier, sejam eles provenientes de dados individualizados ou agregados, a modelagem econômica com curvas de sobrevida pode adotar diferentes cenários, os quais são descritos a seguir.

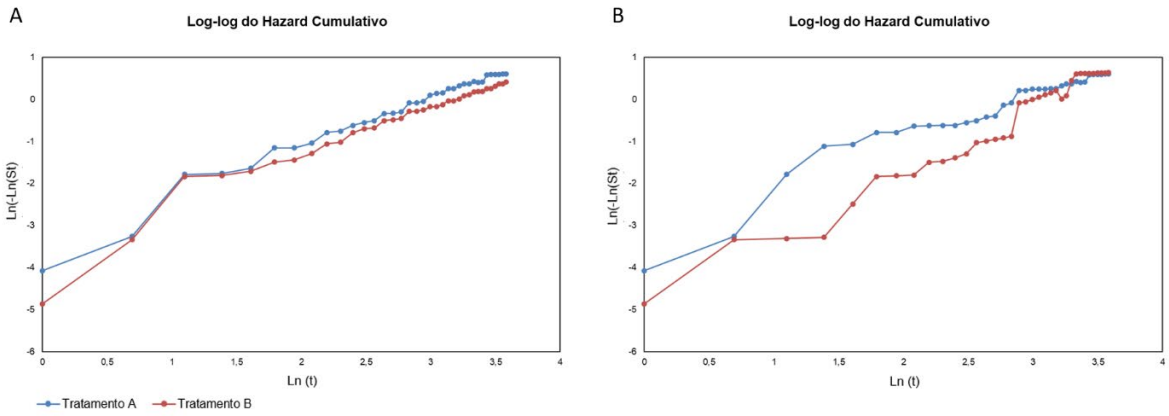
- Diferentes modelos podem ser ajustados a um mesmo conjunto de dados *(piecewise modeling)*, incluindo a combinação dos estimadores de Kaplan–Meier

no período de observação de dados, seguida da extrapolação pautada em algum modelo paramétrico, como uma curva de sobrevida exponencial, por exemplo.

- A partir de uma curva de sobrevida ajustada a um grupo de dados, o efeito relativo de uma tecnologia pode ser estimado a partir de alguma medida epidemiológica de associação, como o HR. Isso é especialmente importante na consideração de resultados provenientes de estudos de síntese com metanálise.
- Múltiplos modelos paramétricos independentes podem ser ajustados ao grupo de dados de cada um dos comparadores em análise.

Embora seja difícil estabelecer um critério mandatório para o uso do modelo em partes (*piecewise*), a adoção de um modelo de efeitos relativos com estimativa de HR pode ser orientada pela avaliação de seus pressupostos. Pautada no modelo de regressão de Cox, a estimativa de HR assume, em sua essência, a existência de uma situação de riscos proporcionalmente constantes. A robustez desse pressuposto pode ser facilmente avaliada pelo modelador por meio da construção do chamado gráfico log-log do hazard cumulativo **(101, 103)**. Idealmente, dados que respeitam o pressuposto de riscos proporcionalmente constantes são representados por uma aproximação de linhas retas e paralelas. A Figura 17 apresenta um exemplo em que esse pressuposto é facilmente aceitável (A) e outro em que é pouco justificável (B). Em contextos de incerteza, pode ainda ser útil a aplicação do teste estatístico de risco proporcional global baseado em resíduos, cujo resultado significativo (valor de $p<0,05$) indica que as curvas se desviam desse pressuposto **(101, 105)**. Caso seja plausível o pressuposto da proporcionalidade constante, é importante também considerar que o escopo de sua aplicação é limitado às clássicas curvas exponencial, de Weibull e de Gompertz **(101, 106)**.

Figura 17 – Exemplo didático de forte (A) e baixa (B) validade do pressuposto de riscos proporcionais com a curva log-log do hazard cumulativo



Fonte: elaboração própria.

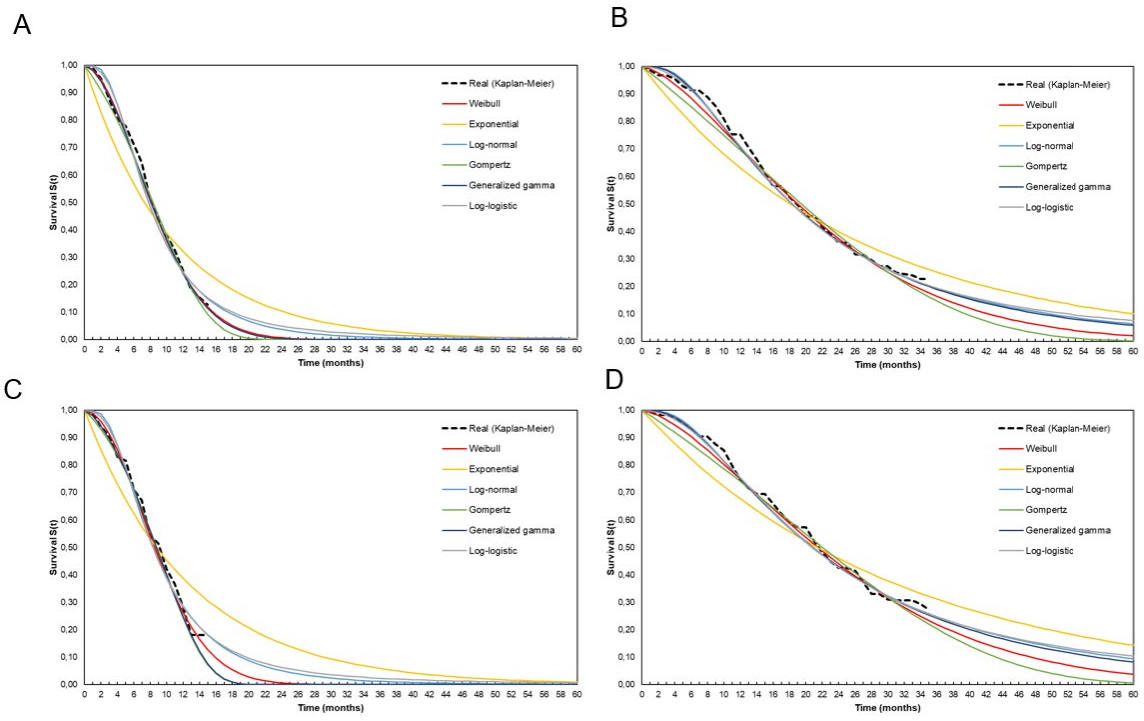
Vencida a incerteza sobre a sustentação do pressuposto de riscos proporcionalmente constantes, tanto o modelo em partes *(piecewise)* quanto o ajuste de curvas independentes deverão se pautar em critérios claros de escolha dos melhores modelos paramétricos. Não estando mais restrita à sustentação do pressuposto da proporcionalidade, um escopo mais amplo de curvas de sobrevida deve ser testado. Para tanto, numerosas diretrizes metodológicas têm consistentemente sugerido a avaliação de curvas de sobrevida baseadas em função exponencial, de Weibull, log-normal, log-logística, de Gompertz e gama generalizada. Estimados os possíveis ajustes de curvas, a escolha do modelo mais apropriado deve considerar a combinação dos critérios de inspeção visual e acurácia do ajuste estatístico.

Inspeção visual:

Como primeiro passo do ajuste estatístico, em posse de dados em nível individualizado, os tradicionais modelos de análise de sobrevivência difundidos na epidemiologia podem ser adotados **(107)**. Na ausência de acesso a dados individualizados, alternativas pautadas em ajustes de curvas a dados agregados podem ser consideradas **(108, 109)**. Independentemente da origem do ajuste (individual ou agregado), a inspeção visual é baseada na construção de um gráfico confrontando o comportamento das curvas paramétricas ajustadas com as estimativas observadas, comumente obtidas pelos estimadores de Kaplan-Meier. O intuito dessa abordagem é avaliar a qualidade visual do ajuste aos dados observados, mas, sobretudo, a plausibilidade clínica das extrapolações para além do período observado na pesquisa clínica. Tal abordagem deve ser considerada para todas as curvas ajustadas no modelo.

A Figura 18 apresenta um exemplo de ajuste das curvas de SG e SLP em diferentes subgrupos de resposta a um tratamento de câncer colorretal **(86)**.

Figura 18 – Inspeção visual do ajuste de curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático (A e B) e no subgrupo de pacientes com o gene KRAS de tipo selvagem (C e D), respectivamente



Fonte: Barufaldi *et al.* (86).

No momento da inspeção visual, é importante avaliar o comportamento das curvas em longos horizontes temporais. Exceto na hipótese de um tratamento disruptivo e de alta eficácia, é pouco provável obter um percentual significativo de sobreviventes de câncer de pulmão avançado após dez anos de seguimento, por exemplo. Em tal situação, uma curva mais fidedigna deve ser priorizada, ou deve ser adotada alguma estratégia de correção (restrição).

Acurácia do ajuste estatístico:

Apesar de ser uma estratégia pragmática, a inspeção visual de forma isolada pode não ser suficiente para orientar a escolha do modelo paramétrico mais apropriado. Dessa forma, é comumente recomendada a adoção conjunta de um critério de decisão estatístico. Nesse contexto, é importante destacar o objetivo da predição na extrapolação de dados. Diferentemente de outros contextos, como a pesquisa de fatores de risco na

epidemiologia, o poder de predição é muito mais importante do que a inferência causal na extrapolação de dados. Dessa forma, é importante considerar não apenas o impacto do subajuste (deficiência do modelo em representar os dados observados), como também do sobreajuste (deficiência do modelo em prever corretamente dados futuros, apesar de representar bem os dados observados). Para tanto, destaca-se a proposta apresentada pelo pesquisador Hirotugu Akaike, que considera não apenas a qualidade da representação dos dados observados, como também penaliza a complexidade dos modelos prepostos, dado o alto potencial de sobreajuste ao se considerar um maior número de parâmetros **(110)**. Essa proposta deu origem ao tão difundido AIC. De forma semelhante, cita-se o BIC. Ambos (AIC/BIC) lidam com o conflito *(trade-off)* entre a precisão do ajuste *(goodness-of-fit)* e a complexidade do modelo. Em outras palavras, o AIC/BIC busca equilibrar o risco de sobreajuste *(overfitting)* e subajuste *(underfitting)*.

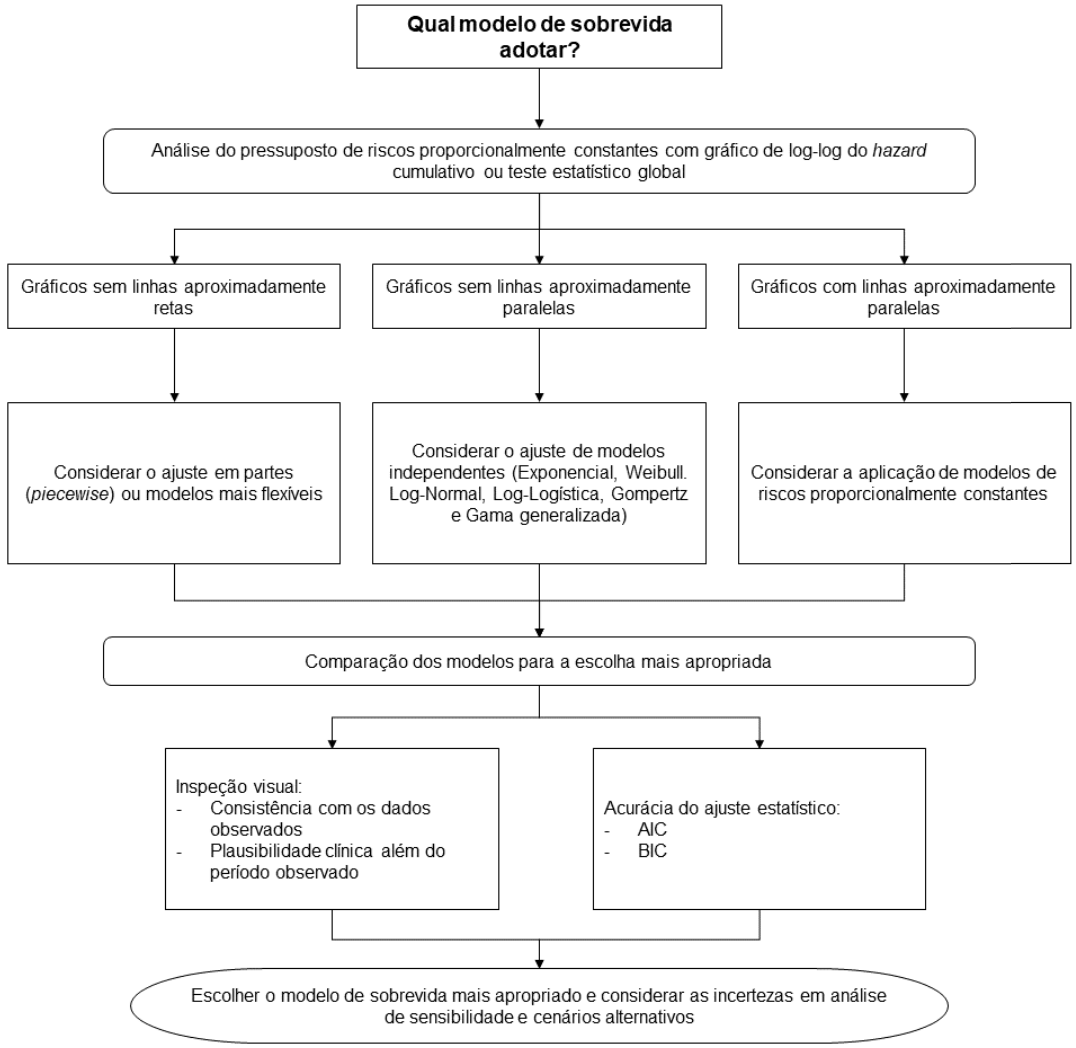
Diferentemente de outros critérios estatísticos, como o p-valor, a interpretação dos valores de AIC/BIC é sempre relativa, tendo como orientação de melhor ajuste o modelo com menores valores absolutos de AIC/BIC. Na Tabela 1, um exemplo de comparação desses critérios é apresentado, apontando a curva de Weibull como o melhor ajuste na SLP e a exponencial na SG. Comumente apontando direções semelhantes, observa-se uma tendência de maior penalização de parâmetros adicionais no BIC do que no AIC. Não havendo dominância de um critério sobre o outro, situações de conflito de estimativas devem ser resolvidas em combinação com inspeção visual. Em situações de grande incerteza sobre a escolha da curva, sugere-se fortemente sua avaliação em análises de cenários. A Figura 19 apresenta uma proposta de fluxograma de orientação para a escolha do modelo mais apropriado para a extrapolação de dados com curvas de sobrevida.

Tabela 1 – Exemplo de avaliação da acurácia do ajuste estatístico de curvas de sobrevida com os critérios AIC/BIC

Modelo	Sobrevida livre de progressão		Sobrevida global	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Weibull	**604,20**	**616,92**	732,83	751,9
Log-normal	608,35	621,07	733,35	746,07
Log-logística	604,44	617,15	729,44	742,15
Exponencial	605,88	618,23	**728,88**	**735,23**
Gama generalizada	607,83	626,90	729,30	741,92
Gompertz	606,25	618,96	731,25	743,96

Fonte: elaboração própria.
AIC = critério de informação de Akaike; BIC = critério de informação Bayesiano.

Figura 19 – Fluxograma de seleção do tipo de modelo de curva de sobrevida para a avaliação econômica aplicada à avaliação de tecnologias em saúde



Fonte: adaptado de Latimer *et al.* (105) e Tremblay *et al.* (101).
AIC = critério de informação de Akaike; BIC = critério de informação Bayesiano.

Por fim, ressalta-se a existência de pesquisas apontando tanto a consistência **(111)** quanto a presença de diferenças substanciais **(112)** entre os ajustes propostos e o acompanhamento posterior com dados de mundo real. Assim, independentemente do quão robustas sejam as respostas obtidas pela inspeção visual ou pelo ajuste estatístico, é importante destacar que as extrapolações se tratam de suposições e projeções, as quais sempre estarão sempre sujeitas a erros, os quais devem ser considerados pelos tomadores de decisão. Destaca-se, ainda, que o interesse recente sobre o tema tem estimulado o

campo de pesquisa metodológica. Como exemplo, estudos têm citado o potencial de curvas mais flexíveis (como a *spline*) **(113, 114)**, bem como outras técnicas inovadoras, incluindo os modelos de mistura de cura (*mixture cure*) **(115)** e as curvas combinadas (*blended curves*) **(116)**, além da integração de dados de mundo real com dados de pesquisas clínicas **(117)**. Dada a sua incipiência, recomenda-se que a adoção dessas técnicas inovadoras, quando consideradas, seja acompanhada de uma análise de cenários com métodos já consagrados.

6.2 Estudo de custo-efetividade com dados primários

A maioria das AE de custo-efetividade é desenvolvida a partir da combinação de dados observacionais, experimentais e modelados em estimativas de longo prazo. Entretanto, tem crescido o interesse na condução de estudos econômicos baseados em dados individuais de custos e consequências provenientes de ECR ou coletas de dados primários. Esses estudos envolvem uma questão de pesquisa adicional e um comprometimento científico maior, o que se justifica na medida que se obtêm dados mais precisos e se acelera o processo de levantamento das informações econômicas, facilitando a análise para incorporação.

Para que esses estudos possam ser utilizados em processos de avaliação e incorporação de tecnologias (modelos de ATS), algumas questões de pesquisa devem ser perseguidas para sua fundamentação, tais como: i) como será conduzida a estimativa de custos e consequências em saúde; ii) como e qual a diferença entre as intervenções e grupo-controle; e iii) como será a comparação da magnitude do custo e da efetividade, expressa em RCEI **(118)**.

Delineamento de ensaios clínicos que incluem avaliações econômicas:

O delineamento de ensaios clínicos que têm como objetivo também analisar desfechos econômicos requer um planejamento adequado de quesitos adicionais àqueles contemplados em ensaios que avaliam exclusivamente desfechos clínicos relacionados à eficácia terapêutica.

Dentro de um cenário ideal de AE aninhada em ECR, é desejável que o grupo-controle seja o de tratamento usual, conduzido dentro de um espectro representativo da condição de saúde, com possibilidade ampla de desfechos para avaliar o efeito da terapia, e por um período longo o suficiente para permitir decisões sobre a adoção ou não da terapia. Os custos a serem medidos devem envolver todos os participantes e ser detalhados o suficiente para captar o uso de recursos plenos em cada uma das estratégias em estudo, alguns meses

antes e por período longo durante o curso dos desfechos. Entretanto, é reconhecido que o cenário ideal para estudos econômicos aninhados em ECR é desafiador e, na maioria das vezes, pesquisadores precisam escolher entre o cenário ideal e aquele com alguns pressupostos imperfeitos, mas que permitam chegar a uma decisão. Nesse sentido, alguns elementos-chave são importantes no planejamento de um estudo econômico aninhado em um ECR, entre eles: i) o desenho do estudo; ii) a referência de serviço (uso de recurso) que deve ser mensurada, o detalhamento de uso de recursos que deve ser capturado; as estimativas de custos unitários que devem ser estimadas para o estudo; iii) o quão pragmático deve ser o delineamento; e iv) quais os custos e os efeitos induzidos pelo protocolo do estudo **(118, 119)**.

Desenho do estudo:

Vários aspectos devem ser previamente planejados no delineamento de um ECR, entre eles, o tempo de seguimento dos dados econômicos, a estimativa de médias, as variâncias e correlações de custos e dados de QV, a definição dos tipos de recursos e insumos e quais instrumentos de coleta de dados e dados na perspectiva do paciente são relevantes e devem ser mensurados.

Valoração de serviço de saúde:

A mensuração de serviços em saúde usualmente contempla a coleta dos parâmetros (itens) utilizados multiplicados pelo seu valor unitário. Nesse sentido, um dos aspectos críticos é a seleção adequada dos valores a serem ponderados para cada item de consumo. Isso pode ser feito pela revisão de prontuários, pela análise de dados administrativos ou por meio de entrevistas com especialistas e pacientes para reconstruir a trajetória de cuidado da condição de saúde. Para várias condições de saúde, instrumentos específicos já foram desenvolvidos e validados e devem ser preferidos, como os disponíveis em base de dados internacionais (www.dirum.org) **(2)**. Idealmente, os recursos, serviços e insumos em saúde devem ser coletados prospectivamente utilizando formulários específicos com o objetivo de mensurar as diferenças no manejo entre os participantes de cada grupo, identificados como direcionadores de custos, além de quantificar o custo total do cuidado do paciente (Quadro 8) **(120)**. Os itens com maior impacto nos resultados econômicos estão relacionados à intervenção (medicamento, procedimento) e hospitalização, sendo exames e custos ambulatoriais de menor relevância na maioria dos cenários **(121)**. Há muitas dúvidas sobre a coleta ampla de "recursos não relacionados" à condição de saúde ou terapia do estudo. Limitar a coleta a dados diretamente associados à doença ou terapia

tem apelo pela facilidade e pela redução de dados, da variabilidade e do tamanho da amostra necessário. Entretanto, as correlações e as implicações indiretas da doença com o uso de outros recursos muitas vezes não podem ser conclusivas. Portanto, é recomendável, na maioria dos cenários, ser o mais abrangente possível na inclusão de todos os insumos em saúde para os indivíduos participantes. Esses dados podem ser provenientes de múltiplas e complementares fontes, incluindo revisão de prontuário, dados administrativos do sistema, coleta direta com paciente e cuidadores, além de informações obtidas de outros serviços ou centros não participantes do estudo. Cada item ou conjunto de dados que será avaliado deve estar predefinido no protocolo do estudo. Vale destacar que os insumos em saúde são mais suscetíveis a viés de memória ou recordatório do que os eventos clínicos. Os pacientes tendem a lembrar acontecimentos mais relevantes e esquecer fatos rotineiros e usualmente não conseguem detalhar as implicações econômicas com os efeitos em saúde. No delineamento de estudos econômicos prospectivos, é recomendada a realização de contatos mais frequentes com os pacientes, bem como a associação de múltiplas fontes para conferências. As informações clínicas dos pacientes devem, idealmente, ser complementadas com as dos prestadores, convênios ou fontes pagadoras **(118, 119)**.

Um método adicional para reduzir a coleta de dados de custos é limitar o número de participantes e/ou centros dos quais os dados serão coletados. Nesse caso, idealmente, deve ser feita uma amostra aleatória de todos os participantes ou escolha de centros representativos.

Para estimar o custo da doença por indivíduo, os recursos consumidos durante o estudo devem ser calculados e multiplicados pelo valor unitário estimado de cada serviço. O valor unitário pode ser proveniente de dados de microcusteio (TDABC, por exemplo) ou agregados por diagnóstico (CID, *diagnosis-related groups*) e direcionadores, como tempo de permanência e número de visitas (informações adicionais podem ser consultadas no Capítulo 3.6).

Pragmatismo do estudo:

Quando a análise de custo-efetividade é um dos objetivos primários de um ECR, é essencial que ele seja o mais próximo do cenário real do sistema de saúde, considerando o perfil dos participantes, a alocação do tratamento e o tempo de seguimento. Estudos de fase III com amplos critérios de inclusão e com poucas exclusões, ditos ensaios pragmáticos, são mais provavelmente generalizáveis para determinada condição de saúde. Do mesmo modo, se uma determinada terapia for prescrita, adotada, mantida ou trocada, pode haver

implicações econômicas importantes, e as análises devem seguir o princípio de intenção de tratar. O tempo de seguimento e a completude da coleta de dados também têm efeito nas AEs e devem ser previamente estabelecidos. Enquanto na perspectiva clínica o acontecimento de um desfecho é suficiente para fechamento do acompanhamento, nos aspectos econômicos pode ser um grande direcionador de resultados. Para evitar esse tipo de viés, os estudos econômicos buscam estabelecer um tempo de seguimento semelhante entre os grupos, podendo ser fixo, 1–3 anos de seguimento ou após os desfechos (por exemplo, seis meses após o evento). Na perspectiva econômica, a duração de uma condição de saúde persiste até que o incremento do custo por dia após o diagnóstico retorne a valores prévios ao diagnóstico **(118, 119)**.

Custos e efeitos induzidos pelo protocolo:

Os protocolos clínicos dos estudos acabam por padronizar os cuidados dos sujeitos de pesquisa, o que, muitas vezes, é diferente do cuidado usual. Alguns estudos requerem testes e acompanhamentos além dos realizados na prática usual e envolvem custos indiretos com registro para fins administrativos e de pesquisa. Embora pareça simples a decisão de excluir dos custos os insumos determinados pelos protocolos de pesquisa, a decisão deve considerar onde a informação pode ter impacto diferente entre os grupos avaliados. Se o custo agregado for semelhante entre os grupos e não tiver impacto nos desfechos clínicos ou no uso de serviços, os dados não terão impacto nas relações de custo-efetividade entre as estratégias. Se, por outro lado, é possível um efeito em médio ou longo prazo, devem ser coletados como custo global da estratégia em avaliação.

Avalição de efetividade:

ECR, ou estudos primários, buscam estabelecer a eficácia ou a efetividade de uma terapia pela mensuração de desfechos clínicos direcionados à condição em estudo, variando de desfechos substitutos, como níveis de pressão arterial e valores de glicemia, a eventos clínicos que importam ao paciente. Nas AE, o uso de denominadores clínicos em comum permite uma comparabilidade entre diferentes intervenções com impactos em diferentes aspectos da condição de saúde e permitem um entendimento em comum sobre o conceito de disposição a pagar. Por esse motivo, recomenda-se que, em análises de custo-efetividade, os desfechos possam ser captados em QALY em métricas aceitas internacionalmente (considerações adicionais no Capítulo 3.4). Existem vários métodos empregados para mensurar QALY em diferentes condições clínicas, seja por meio do uso de instrumentos validados (EQ-5D, *Health Utilities Index Mark* 3 [HUI3], SF-6D) ou por

medidas diretas de preferência por estados de saúde (*standard gamble*, TTO e EVA) **(118, 119)**. As estimativas de diferentes métricas não apresentam uma concordância alta, não sendo possível recomendar uma estratégia de coleta de dados em detrimento de outra. Independentemente dos múltiplos desfechos clínicos mensurados nos ECR, na perspectiva de estudos de custo-efetividade, é fundamental que sejam aferidas medidas de QV validadas para conversão em QALY (Capítulo 3.4).

Análise de custos:

Os recursos consumidos em saúde (custos diretos) devem ser identificados e mensurados para, então, serem multiplicados pelos valores monetários. Conforme descrito anteriormente, eles podem ser diretamente provenientes de diários (formulários) aplicados aos sujeitos de pesquisa e complementados com dados de prestadores e das fontes pagadoras. Durante o planejamento do estudo, devem ser identificados os serviços que provavelmente respondem pela maior parcela da diferença de custos entre os grupos. As metodologias de microcusteio ou em formato agregado também devem ser estabelecidas e descritas a priori no protocolo do estudo. Por exemplo, para alguns cenários, vale considerar o uso de dados agregados, como valor médio de internação ajustado para tempo de permanência e internação em UTI. Para cuidado ambulatorial, podem ser considerados o número de visitas, testes diagnósticos ou procedimentos. Em cenários em que os custos das intervenções diferem significativamente entre os grupos, pode ser necessário aplicar metodologias de apuração de custos para comparação entre os grupos. Os valores a serem coletados dependem da perspectiva do estudo, sendo que, na perspectiva do sistema de saúde, devem ser incluídos os gastos que recaem sobre o sistema. Cabe ressaltar que os valores previstos de reembolso definidos em tabelas de remuneração usualmente não refletem os custos reais para as instituições. Além disso, fontes adicionais de subsídio podem levar a distorções dos resultados econômicos, sendo recomendado seu uso somente como fonte alternativa de valores de custos. Para as perspectivas que usam valores pagos, eles devem refletir valores marginais, e não custos médios. Em relação ao efeito do tempo nos custos, quando estudos têm como previsão mais de um ano de seguimento, dois ajustes devem ser considerados: o da inflação e o efeito da preferência no tempo *(opportunity cost)*.

Do ponto de vista estatístico, as análises dos dados não necessariamente seguem os mesmos princípios dos dados clínicos. É recomendando que o protocolo de pesquisa considere os seguintes pontos: i) semelhança entre os grupos na entrada do estudo e como serão abordados desequilíbrios; ii) distribuição não paramétrica dos custos e testes

específicos a serem empregados; iii) correlação entre custos e efeitos em saúde; iv) análise individual ou em cluster; v) coleta em longo prazo e aplicação de modelos para períodos estendidos (horizonte temporal de cinco anos ou para o ciclo da vida); e vi) como lidar com dados faltantes e uso com cautela de métodos de imputação **(122, 123)**.

Razão de custo-efetividade e incertezas:

AE aninhadas em ECR podem fornecer informações relevantes sobre o efeito e os custos das estratégias ao longo do acompanhamento, idealmente fornecendo dados interpretáveis, como RCEI e benefícios econômicos líquidos *(net monetary benefits)*. Entretanto, dados de ECR são restritos ao período de seguimento, que usualmente é curto dentro do curso da doença (alguns anos), podendo não representar o impacto ao longo da vida de determinada terapia. Para suplantar isso, tem sido sugerido o desenvolvimento de modelos analíticos com base em dados de ECR, com registros e coortes locais para projetar os custos e os benefícios de longo prazo das estratégias.

A diferença média entre o efeito clínico e a média dos custos permite estimar as estimativas e sua dispersão. Para interpretação das RCEI, é importante calcular o IC 95% da estimativa na comparação com um referencial, por exemplo, o limiar de disposição a pagar. Os dados podem ser representados em painéis gráficos de custo-efetividade, calculados como curvas de aceitabilidade frente a um limiar ou valor da perfeita informação **(123, 124)**.

Cálculo de tamanho da amostra e poder estatístico:

O número de pacientes a serem avaliados em um estudo clínico é usualmente baseado no número necessário para responder a uma questão clínica com uma margem de segurança. Em estudos econômicos, as estimativas podem ser diferentes. Várias alternativas para o cálculo do tamanho de amostra são descritas na literatura; a mais simples é determinar a amostra necessária para estimar diferenças predefinidas de custo e efetividade. Os métodos mais contemporâneos buscam estimar qual o tamanho amostral para 1) descartar intervalos de custo-efetividade extremamente elevados; 2) descartar situações nas quais os ganhos monetários com as intervenções sejam negativos; e 3) maximizar o valor da informação do ensaio.

Para o cálculo, é necessário estimar a magnitude do custo e do efeito incrementais esperados para o ensaio, os desvios-padrão do custo e efeito em cada grupo de comparação, o valor do limiar de disposição a pagar (por exemplo, R$15.000 (quinze mil reais)/QALY) e a correlação entre a diferença de custo e efeito clínico. Esses dados podem ser obtidos de estudos prévios, de dados observacionais ou administrativos de pacientes semelhantes

que poderiam ser incluídos no estudo e, algumas vezes, de pressupostos plausíveis para os resultados esperados. Um dos métodos recomendados é o de Fieller, que assume que a diferença em custos e efeitos tem uma distribuição bivariada normal. Métodos não paramétricos, como bootstraping, baseados em replicação de múltiplas amostras, também podem ser utilizados para identificar intervalos de confiança.

Generalização e uso dos resultados de ensaios clínicos:

Vale destacar que nem todos os estudos clínicos que buscam estimar eficácia ou efetividade de novas opções terapêuticas devam conduzir uma AE aninhada. Talvez o principal motivo para não conduzir essa AE é a incerteza sobre o real benefício clínico de uma estratégia, sendo que o estudo econômico requer também incremento de custos para o estudo. Além disso, existem terapias que estão em fase incipiente das evidências clínicas, cujos dados econômicos não mudam a trajetória de sua análise para incorporação. No outro extremo, terapias com benefício clínico esperado e/ou custo inferior às alternativas podem não necessitar de levantamento econômico aninhado em ECR.

Uma AE com dados primários bem-conduzida requer um compromisso para fazer tal avaliação. Esse compromisso deve contar com o planejamento dos componentes econômicos do ensaio, pactuar com os investigadores que os dados econômicos serão coletados ao longo do estudo e esperar que todos os participantes do estudo contribuam tanto com informações clínicas quanto econômicas. ECR que são delineados de modo separado, em que a randomização já foi iniciada, e são feitos de modo paralelo à coleta de dados econômicos são menos prováveis de darem respostas definitivas e estão mais sujeitos a vieses metodológicos.

Assim como a metodologia dos ECR tem evoluído para protocolos mais dinâmicos, ágeis e baseados em coleta de dados automatizada, a incorporação dos elementos econômicos nesse formato também tem sido perseguida em vários países. Dados administrativos coletados rotineiramente para complementar e validar AE baseadas em ECR podem oferecer informações não captadas no seguimento usual dos ensaios, minimizar o viés recordatório do paciente e reduzir a sobrecarga da coleta. Por outro lado, há muitos desafios para tornar as informações acuradas, entre eles o desenvolvimento de padrões estruturados de dados, o consentimento de pacientes, as regras de compartilhamento, os métodos de linkage e a análise no início do desenvolvimento dos ECR **(125)**.

Quadro 8 – Itens de custos essenciais e condicionais a serem incluídos na coleta de dados em estudos primários*

Tipo de cuidado em saúde	Descrição dos itens a serem valorados
Essencial	
Internação hospitalar	Número de hospitalizações
Internação hospitalar	Tempo de internação
Internação hospitalar	Número de visitas ambulatoriais
Emergência ou pronto-socorro	Número de visitas
Emergência ou pronto-socorro	Número de hospitalizações pós-internação por emergência/pronto-socorro
Atendimento ambulatorial	Tipo de profissional de saúde
Atendimento ambulatorial	Número de atendimentos
Cuidado domiciliar	Tipo de profissional
Cuidado domiciliar	Intensidade do cuidado
Medicação	Classe/quantidade
Exames complementares/imagem	Tipo e quantidade
Procedimentos/cirurgias	Tipo e quantidade
Internação em unidade especializada	Tipo
Internação em unidade especializada	Tempo de permanência
Reabilitação ambulatorial	Quantidade
Cuidado domiciliar	Tipo e quantidade
Internação residencial/clínica	Tipo
Internação residencial/clínica	Tempo de permanência

Fonte: adaptado Thorn *et al.* (120).
* Condicional à condição de saúde ou ao objeto de estudo.

6.3 Análise da fronteira de eficiência

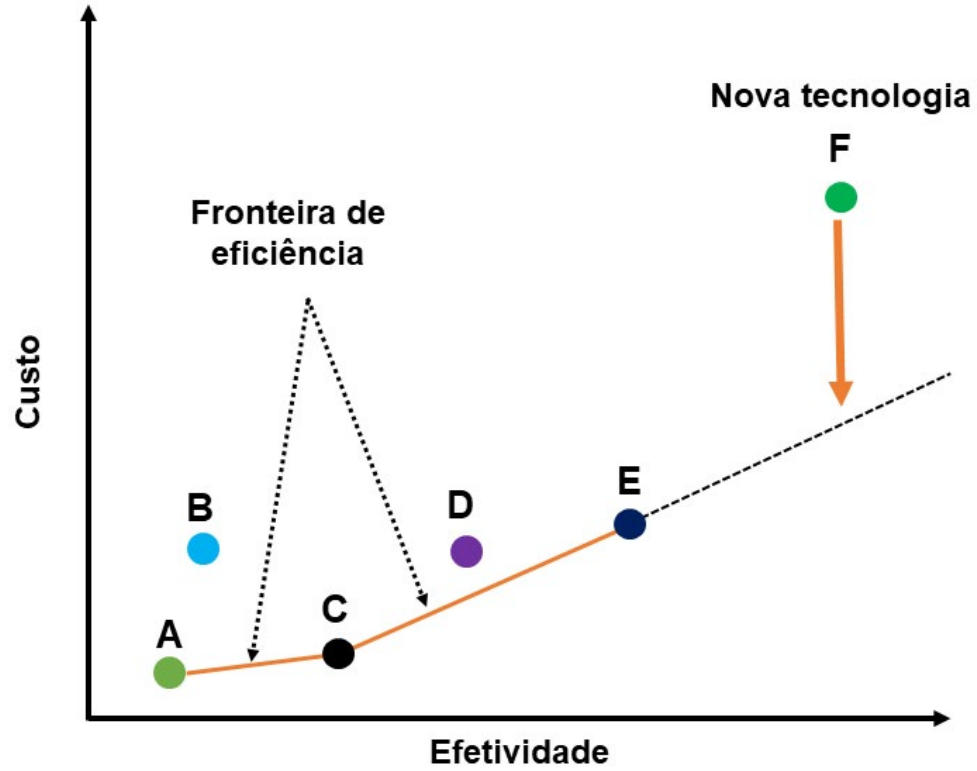
Definição e aplicação:

O julgamento sobre a eficiência de uma tecnologia em saúde, pautado na relação de custo-efetividade da tecnologia, pode ser comumente alcançado com a definição de um limiar prévio de custo-efetividade. Esse limiar, por sua vez, pode ser pautado em diferentes abordagens, como a análise de decisões anteriores, a disposição a pagar e o custo de oportunidade. No Brasil, após extensa revisão da literatura e discussão com especialistas e demais atores envolvidos, a Conitec deliberou por recomendar o uso da abordagem do custo de oportunidade como seu método preferencial de definição de limiar, definindo um

valor de R$ 40.000,00 (quarenta mil reais) por QALY/DALY e R$ 35.000,00 (trinta e cinco mil reais) por AVG como seu referencial de custo-efetividade **(5)**. Todavia, a própria Conitec entendeu a necessidade de alternativas para a definição desse referencial em situações devidamente justificadas, por exemplo, doenças nas quais o QALY e a expectativa de vida não sejam fatores preponderantes para a tomada de decisão ou que não tenham sido devidamente mensurados.

Nesse contexto, seguindo alguns requisitos teóricos e práticos, a análise da fronteira de eficiência pode ser uma alternativa na definição de um limiar de custo-efetividade com um racional consistente com a abordagem de custo de oportunidade **(126)**. Como definição, a fronteira de eficiência (também comumente chamada de fronteira de custo-efetividade) é uma abordagem que compara graficamente o benefício clínico relacionado ao resultado das intervenções mutuamente exclusivas disponíveis dentro de uma área terapêutica com seus custos dentro de um determinado horizonte temporal **(127)**. Na prática, a fronteira de eficiência pode ser ilustrada dentro do plano de custo-efetividade. Para a construção da fronteira, todas as intervenções que não estão sujeitas a uma situação de dominância (simples ou estendida) são conectadas em uma ordem ascendente de efetividade. A curva resultante dessas interligações consiste na delimitação das intervenções mais eficientes, resultando na fronteira de eficiência. A Figura 20 ilustra uma situação hipotética de construção de uma fronteira de eficiência. Tal fronteira permite identificar as tecnologias que não são eficientes (por exemplo, tecnologia C e D na Figura 20) em relação aos comparadores disponíveis; permite também identificar qual deveria ser a meta de eficiência a ser alcançada por uma nova tecnologia (por exemplo, tecnologia F na Figura 20).

Figura 20 – Exemplo didático de uma fronteira de eficiência



Fonte: Zimmermann (128).

Com a delimitação da meta de eficiência a partir dessa curva, é possível estabelecer um parâmetro de custo e, consequentemente, um preço aceitável para uma nova intervenção. Para tanto, devemos relembrar que, trigonometricamente, a inclinação de uma reta (ou seja, seu coeficiente angular) dentro de um plano cartesiano é obtida pela relação direta da tangente de seu respectivo ângulo de inclinação:

Equação 1:

$$tan\left(\alpha\right) = \frac{y1-y0}{x1-xo}$$

Ao transpormos essa equação para o plano de custo-efetividade, identificamos que a tangente do ângulo de inclinação reflete a razão entre a diferença de custos (y_1-y_0) e a diferença de efetividade (x_1-x_0) – ou seja, a RCEI. Entendemos assim que as

inclinações dessas retas representam as RCEI de cada comparação de tecnologias. No caso em que o benefício de uma nova intervenção exceda o maior benefício estabelecido pelos comparadores disponíveis, o último segmento da fronteira de eficiência pode ser prolongado ou extrapolado linearmente (reta tracejada na Figura 20), refletindo, assim, a mesma relação de custo-efetividade entre o comparador não dominado mais eficaz e o segundo comparador não dominado mais eficaz **(127, 129)**. Na Figura 20, por exemplo, uma redução de preço da nova tecnologia F poderia fazer com que sua RCEI alcançasse o mesmo patamar da RCEI obtida entre as tecnologias E e C. Nesse caso, com esse novo custo, tal tecnologia poderia ser julgada como custo-efetiva por meio da fronteira de eficiência.

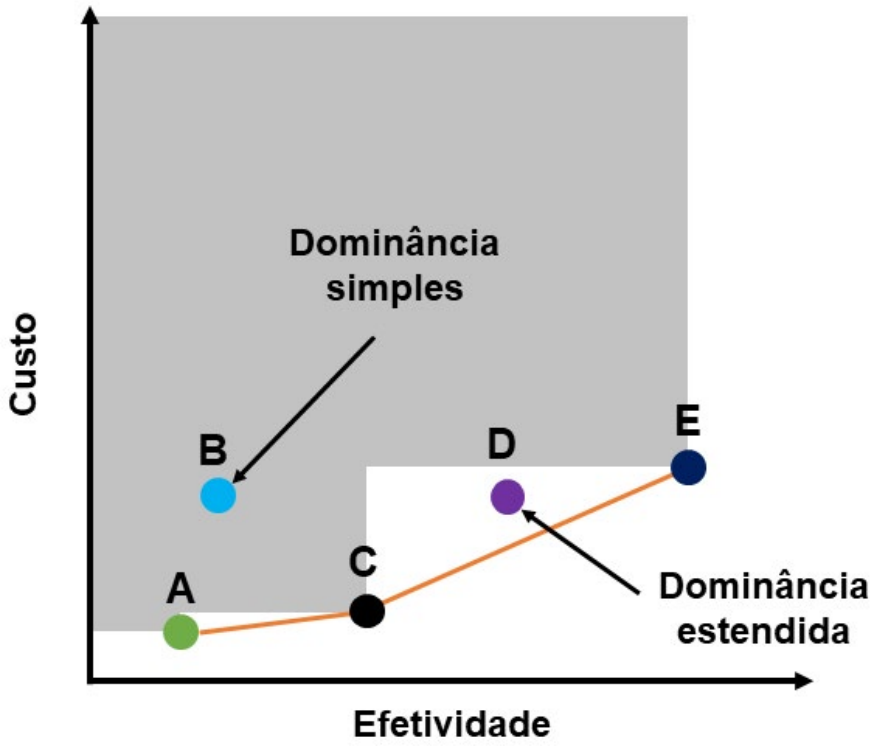
Como exemplos de sua adoção, podemos citar o Instituto para a Qualidade e Eficiência em Saúde (do alemão *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*), órgão alemão que se posiciona favorável ou desfavoravelmente quanto ao reembolso de novas intervenções que tenham RCEI (não necessariamente medida por QALY) similar ou mais favorável do que uma intervenção já em uso da mesma área **(127, 129)**. Essa abordagem já se mostrou aplicável no contexto brasileiro, tendo sido adotada em uma das discussões da Conitec na avaliação de uma tecnologia para o tratamento de psoríase **(31)**, permitindo uma negociação de preços e posterior incorporação no SUS.

Dominância simples e estendida:

A determinação de quais são as tecnologias não dominadas é um dos passos fundamentais para a aplicação da análise de fronteira de eficiência na ATS. Para tanto, é preciso esclarecer as diferenças e as implicações práticas envolvidas na definição de dominância simples e estendida.

Na Figura 21, a área superior da fronteira de eficiência foi construída por uma série de retângulos que partem da tecnologia mais efetiva. A área de cada um desses retângulos contém todas as intervenções que mostram uma eficiência negativa (maiores custos com menor benefício) em relação a pelo menos uma intervenção já disponível no conjunto de comparadores. Intervenções nessas subáreas sombreadas (por exemplo, tecnologia B na Figura 21) são claramente ineficientes (ou seja, dominadas) devido ao que pode ser denominado como dominância simples (maior custo e menor efetividade).

Figura 21 – Exemplo didático de uma fronteira de eficiência destacando as situações de dominância simples e estendida



Fonte: Zimmermann (128).

Entretanto, existem situações de dominância em que as intervenções não são claramente ineficientes. Observa-se que, na formação das subáreas acima da fronteira com a série de retângulos, temos também a conformação de respectivos espaços vazios na forma de triângulos retângulos. As intervenções plotadas nesses triângulos (por exemplo, tecnologia D na Figura 21) não fazem parte da fronteira de eficiência; contudo, tampouco são afetadas pelo efeito de dominância simples, dado que não são simultaneamente mais caras e menos efetivas do que seus comparadores. A questão é que, sendo a sua eficiência menor (ou seja, maior RCEI) do que a de seus comparadores próximos (por exemplo, RCEI da tecnologia E em relação à tecnologia C na Figura 21), argumenta-se que uma combinação teórica de ambas as intervenções (C e E) estaria dentro da linha da hipotenusa do triângulo, proporcionando um benefício maior com custos mais baixos do que a tecnologia D. Em outra interpretação prática, não havendo restrição orçamentária, o objetivo de maximização de benefício orientaria a escolha da tecnologia E em detrimento da D, por esta última possuir uma eficiência inferior quando ambas são comparadas à tecnologia C. Denominamos essa situação particular de dominância estendida **(127, 129)**.

É importante destacar a maior fragilidade da determinação de uma dominância estendida em relação à dominância simples. Isso porque, na prática, a combinação teórica dos tratamentos nem sempre é possível, como também é pouco factível ignorar a existência de uma restrição orçamentária. Assim, é possível que existam situações em que intervenções dentro das áreas triangulares devam constituir, na prática, parte da fronteira de eficiência, resultando em uma fronteira de eficiência escalonada decorrente da conexão dos segmentos nas áreas triangulares. No entanto, nesse contexto, é necessário considerar que a fronteira de eficiência absoluta não fornece mais um gradiente no sentido de disposição a pagar e, portanto, o prolongamento de algum desses segmentos não deve fornecer um valor de limiar **(127, 129)**.

Vantagens e limitações:

Como principal vantagem, podemos destacar que, ao delimitar a curva da fronteira de eficiência com base apenas nos comparadores, tal abordagem dispensa a necessidade de definição prévia de um limiar, assim como não restringe o julgamento a um desfecho padrão único (como o QALY), necessitando apenas que se adote o mesmo desfecho entre os comparadores em análise (por exemplo, casos de influenza evitados) **(129)**. Destaca-se, ainda, o quão dinâmica pode ser a interpretação da fronteira, permitindo constantes revisões de precificação das tecnologias frente a possíveis alterações no contexto de novos dados de custos e efetividade **(127)**. Observa-se também como vantagem a representação gráfica da abordagem, permitindo maior apropriação contextual pelos tomadores de decisão. Apesar da definição da fronteira ser pautada em um processo trabalhoso, envolvendo uma série de passos sequenciais, já existem também propostas de algoritmos com alternativas para redução de esforços nesse processo **(130)**.

Apesar de suas vantagens, algumas limitações dessa abordagem têm sido apontadas na literatura **(131–133)**. Algumas limitações partem de pressupostos comuns a outras abordagens, como a evolução em uma escala linear entre custo e efetividade de uma tecnologia, algo presente também na definição de um limiar prévio. Outros apontamentos, entretanto, precisam ser considerados na implementação dessa abordagem. Como destaque, tem-se a crítica comum de que, diferente de um limiar prévio único, a abordagem não permite a priorização de alocação de recursos entre distintas áreas, exceto em

cenários de uso do mesmo desfecho de efetividade (por exemplo, QALY). Outra limitação prática seria a ausência de comparadores disponíveis, situação comum em doenças raras e negligenciadas, por exemplo. Apesar de disponíveis algumas propostas metodológicas de incorporação da análise de sensibilidade na definição da fronteira **(134)**, ainda não há consenso nas principais diretrizes e guias práticos sobre como abordar as incertezas do modelo na definição da fronteira de eficiência, sendo essa abordagem geralmente limitada a uma análise de cenários. Por fim, destaca-se a maior fragilidade da aplicação prática da dominância estendida, sendo importante esclarecer suas implicações aos tomadores de decisão, quando presente **(127, 129)**.

Recomendações sobre a análise da fronteira de eficiência:

- Na existência de comparadores aplicáveis ao contexto de análise, deve-se considerar a possibilidade de apresentação da fronteira de eficiência.
- Considerar apenas tecnologias não dominadas. A existência de dominância estendida ou absoluta deve ser discriminada para os tomadores de decisão.
- Em contexto de avaliação de tecnologias que não se enquadrem na fronteira de eficiência estabelecida, sugere-se a condução de uma análise de limiar que defina a margem necessária de negociação de preço da tecnologia que a torne custo-efetiva.
- A confiança nas estimativas pontuais adotadas na construção da fronteira de eficiência deve ser considerada em sua interpretação. Quando aplicável, análises de cenários e análises de sensibilidade podem auxiliar na discussão de suas incertezas.

7 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM CONTEXTOS ESPECÍFICOS

7.1 Avaliações econômicas para dispositivos médicos

Os dispositivos médicos (DM) são tecnologias cruciais na prevenção, no diagnóstico, no monitoramento, na recuperação e no tratamento de doenças, bem como no suporte ou manutenção da vida **(135, 136)**. Compreendem uma ampla e heterogênea gama de tecnologias, tendo como definição: "qualquer instrumento, aparelho, equipamento, implante, dispositivo médico para diagnóstico in vitro, software, material ou outro artigo, destinado pelo fabricante a ser usado, isolado ou conjuntamente, em seres humanos, para algum dos seguintes propósitos médicos específicos, e cuja principal ação pretendida não seja alcançada por meios farmacológicos, imunológicos ou metabólicos no corpo humano" **(136)**.

Essa ampla diversidade de DM é um desafio no estabelecimento de metodologias padronizadas para realização dos estudos de ATS **(137)**. Metodologias adaptáveis são desejáveis, e o agrupamento e a categorização de produtos por características intrínsecas semelhantes, tais como risco sanitário, vida útil, contato com o corpo e permanência de tempo de exposição, uso único ou reprocessado, aplicabilidade e usabilidade e necessidade e requisitos de infraestrutura física, tecnológica e de recursos humanos podem contribuir para a padronização metodológica **(138)**.

Os DM comumente são altamente dependentes do contexto e do usuário, assim, as intervenções que envolvem o seu uso devem ser consideradas complexas **(137, 139)**. Os DM apresentam características particulares que podem afetar e gerar incertezas na AE, tais como curva de aprendizado, inovação incremental constante, precificação dinâmica e aspectos organizacionais. Os efeitos da curva de aprendizado, da inovação incremental, da precificação dinâmica e do impacto organizacional precisam ser modelados adequadamente. A probabilidade de futuras mudanças de preços deve ser considerada, sendo útil identificar limites de preço efetivos para os quais a orientação tem maior chance de alteração **(140)**. Para DM com importação direta, deve-se evidenciar a taxa de câmbio considerada e a modalidade de importação Incoterms (*International Commercial Terms*/ Termos Internacionais de Comércio), que compreende as obrigações e os custos de deslocamento da mercadoria do local onde é produzida até o local de destino final, tais como os preços *free on board* e *delivered duty paid*, entre outros. As modalidades de

Incoterms podem ser consultadas em https://www.gov.br/siscomex/pt-br/servicos/aprendendo-a-exportarr/negociando-com-o-importador-1/incoterms-2020-2013-tabela-resumo.

A precificação dinâmica ocorre principalmente por ganhos de escala (produtividade, centralização de compra), diversidade nos modelos de negócios (regime de locação/comodato/aquisição), inovação constante e entrada de novos fornecedores no mercado (competitividade e concorrência).

Um aspecto importante na AE diz respeito à acentuada assimetria de informações, marcada pela falta de transparência na precificação e de banco de dados com os valores praticados. Diferentemente dos medicamentos, não há regulação de preço no mercado de DM **(141)**. Para contribuir para a redução da assimetria de informações, a Anvisa instituiu o monitoramento econômico de DM, que tem sido implementado a partir da seleção gradual e incremental de DM, tendo em vista sua relevância para a saúde pública e seu impacto financeiro no SUS **(142)**.

Cabe destacar que, no BPS, sistema do Ministério da Saúde que possibilita o registro, a pesquisa e o acompanhamento dos preços praticados, o registro das aquisições de DM é facultativo, diferentemente do que ocorre com as aquisições de medicamentos, cujo registro é obrigatório **(143)**.

Diversos fatores contribuem para a limitação na transparência de preço. Entre eles, a diversidade de estratégias de negócios, em que os fabricantes podem obter receita por diferentes canais, seja na precificação dos equipamentos, nos consumíveis, na manutenção ou na assistência técnica. Nos sistemas e serviços de saúde, os equipamentos representam custos fixos e são contabilizados nos custos de capital, enquanto os consumíveis e as despesas de manutenção são custos variáveis categorizados como custeio ou despesas correntes. Além disso, o custo médio depende de economias de escala em que diferenças nas funções de produção local nos serviços de saúde aumentam a variabilidade do custo real **(144)**.

Para apoiar a base de evidências das decisões nacionais, os cálculos dos custos não devem depender de componentes de preço não transparentes, funções de produção específicas do fornecedor e economias de escala. Recomenda-se considerar as médias de preços praticados.

Se o foco da ATS for no procedimento realizado pelo DM e não na incorporação para novas aquisições de DM, deve-se utilizar o pagamento do procedimento, que cobre

os custos do DM e de demais despesas de custeio (144). A diretriz metodológica do MS para realização de estudos de microcusteio apresenta a técnica de depreciação contábil e orientações sobre os custos de manutenção (52).

Caso a ATS tenha como objetivo a incorporação do DM para novas aquisições, devem ser considerados os custos associados ao fornecimento, à instalação, ao treinamento, à logística, a consumíveis e à manutenção, além do preço de aquisição (145). A diretriz metodológica do MS para elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médico-assistenciais apresenta a técnica do custo total de propriedade, que permite estimar financeiramente e avaliar os custos diretos e indiretos relacionados à aquisição de bens de capital, bem como os gastos inerentes ao devido funcionamento do equipamento durante sua vida útil (146) .

No âmbito do Ministério da Saúde, as despesas são classificadas em duas categorias econômicas: i) despesas correntes (gastos com aquisição de material de consumo, treinamento etc.); e ii) despesas de capital (aquisição e instalações, equipamentos e material permanente etc.) (147). O rol de tecnologias categorizadas como despesas correntes pode ser consultado no Sigtap. O rol de tecnologias categorizadas como despesas de capital pode ser consultado no Sistema de Gerenciamento de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis para o SUS (Sigem).

O Sigem é uma ferramenta utilizada para administrar o banco de dados mantido pelo Ministério da Saúde e gerenciar as informações técnico-econômicas dos itens pertencentes à Relação Nacional de Equipamentos e Materiais Permanentes financiáveis pelo SUS (147). Os valores apresentados no Sigem são estimados. Recomenda-se utilizar os valores médios praticados no mercado após todos os trâmites necessários para compra, inclusive os processos licitatórios.

É importante destacar que para essa categoria de tecnologias com despesas de capital, os custos de investimentos podem ser irrecuperáveis se uma decisão sobre a tecnologia for alterada no futuro; portanto, qualquer perda significativa de custos irrecuperáveis deve ser considerada na avaliação. Comumente, esses custos de investimentos são depreciados e alocados como custo por atendimento, distribuindo o custo inicial pelo número de pacientes que serão atendidos durante a vida útil da tecnologia (148). Assim, a intensidade de uso do equipamento influencia fortemente o seu custo unitário: quanto maior for a intensidade de uso, menor será o custo médio (55).

A consulta do rol de tecnologias disponível no Sigtap apresenta como valor apenas o componente federal do financiamento. Há, ainda, diversas modalidades de recursos transferidos por incrementos, dotações orçamentárias específicas, emendas parlamentares, benefícios como a isenção de tributos federais, linhas de crédito e de empréstimos consignados para o setor hospitalar filantrópico, entre outros. Assim, recomenda-se utilizar os valores médios praticados no mercado como padrão comparador.

Um aspecto relevante na AE de DM é a adequação do horizonte temporal, que deve ser definido de forma consistente com a expectativa de vida dos pacientes, a longevidade do DM e a sua taxa de substituição estimada **(140)**.

Os DM apresentam diferenças no tempo de interação com o usuário pretendido (profissional de saúde ou leigo, o próprio paciente ou cuidador), os quais devem ser considerados no horizonte temporal **(141)**. Os DM são categorizados conforme tempo de interação, sendo de uso transitório (uso contínuo com menos de 60 minutos), de curto prazo (uso contínuo entre 60 minutos e 30 dias) e de longo prazo (superior a 30 dias) **(136)**.

O horizonte temporal ideal deve ser estabelecido considerando as complexidades do DM e também a disponibilidade de dados de acompanhamento. Estudo de Blüher *et al.* **(141)** estima que, para os DM transitórios, é provável que seja suficiente um horizonte máximo de três anos. Para DM de curto prazo, um horizonte de até cinco anos é suficiente. Já para DM de longo prazo, é necessário um horizonte temporal que se estenda cinco anos além da interação paciente/profissional esperada. Dado o dinamismo da inovação em DM, um horizonte temporal superior a 20 anos não é recomendado. Essas características de tempo de interação também podem impactar as medidas de QV, sendo mais desafiadoras para DM transitórios e de curto prazo **(141)**.

Para DM de diagnóstico, o horizonte temporal deve considerar o acompanhamento para o novo teste ou o tempo em que o impacto da doença seria esperado. Os DM de triagem e diagnóstico comumente são dependentes de outras intervenções e tecnologias, dificultando a obtenção de resultados clínicos diretos; o desempenho pode ser refletido em toda a linha de cuidado **(149)**.

Lacunas pertinentes em relação à definição da vida útil do DM, ao impacto organizacional e ao efeito da curva de aprendizado na AE têm sido discutidas e abordadas em diretrizes internacionais, como a da *European Network for Health Technology Assessment*, assim como os requisitos de registros de alta qualidade para aprovação pré-comercialização e vigilância na pós-comercialização **(139)**.

Por fim, é importante considerar que o componente de AE dos relatórios de ATS envolvendo DM é o menos generalizável e apresenta alta variabilidade de cenário para cenário, devido à sua dependência do contexto local e da experiência de uso. Modelos econômicos interativos adaptados ao contexto local **(150)** e análises de sensibilidade podem ser utilizados para avaliar diferentes cenários plausíveis **(144)**.

7.2 Avaliações econômicas para vacinas

Em todo o mundo, diversas novas vacinas para prevenir uma ampla variedade de doenças estão sendo desenvolvidas e implementadas. As vacinas podem prevenir doenças infecciosas, estimulando o sistema imunológico e reduzindo a morbidade, potencialmente aumentando a expectativa de vida. Embora os benefícios individuais sejam incertos e possam surgir a longo prazo, os benefícios diretos e indiretos para o sistema de saúde em escala populacional podem ser significativos. No entanto, essa introdução demanda aumento nos recursos destinados à saúde pública, ocorrendo em um momento de crescente pressão sobre os orçamentos de saúde em nível global **(20)**.

AE são realizadas em muitos países com comitês consultivos em imunização estabelecidos e bem-sucedidos, como é o caso de países de alta renda, mas também em alguns países de média e baixa renda, como é o caso do Brasil.

Esse tópico tem como propósito apresentar de forma resumida os principais conceitos teóricos e as melhores práticas em metodologias, fornecendo orientações sobre a AE de uma vacina. No entanto, é importante destacar que não se destina a ser um manual passo a passo para a produção de uma AE, mas sim a oferecer diretrizes para a avaliação de uma vacina, que podem ser adaptadas ao contexto específico de interesse.

Contexto da decisão

A imunização é, atualmente, reconhecida como um componente essencial da Atenção Primária à Saúde (APS) e um direito humano fundamental. Além disso, é considerada um dos melhores investimentos em saúde, pois as vacinas desempenham um papel crucial na prevenção e no controle de surtos de doenças infecciosas **(151)**. No entanto, para garantir o acesso às vacinas, é fundamental que os formuladores de políticas públicas e tomadores de decisão compreendam os fatores que influenciam os preços das vacinas e a sustentabilidade de seu fornecimento **(43)**. Na elaboração de uma AE, é essencial fornecer o contexto do estudo e sua relevância prática para orientar decisões tanto na política quanto na prática de saúde. O Quadro 9 apresenta algumas variáveis que fazem

parte desse contexto, fornecendo informações úteis que podem auxiliar na construção e na descrição do contexto em que as tecnologias serão avaliadas.

Quadro 9 – Informações básicas para os tomadores de decisão sobre a descrição do contexto em que as estratégias em saúde devem ser avaliadas para, posteriormente, serem implementadas

Informação	O que pode ser apresentado na descrição do contexto da avaliação e decisão da adoção de uma vacina no sistema de saúde
Cenário atual	O Programa Nacional de Imunização (PNI) do Brasil é uma iniciativa do Ministério da Saúde que visa proteger a população contra diversas doenças transmissíveis e imunopreveníveis por meio da vacinação. Criado em 1973, o PNI é considerado um dos mais abrangentes e bem-sucedidos programas de vacinação do mundo. Ele oferece aproximadamente 20 vacinas gratuitas no calendário anual **(152)**, para crianças, adolescentes, adultos e idosos, abrangendo uma ampla gama de doenças, como poliomielite, sarampo, rubéola, hepatites, influenza, entre outras. O PNI busca garantir a ampla cobertura vacinal em todo o País, promovendo a saúde pública e reduzindo a incidência de doenças evitáveis por vacinação.
Aspectos políticos	A implementação do PNI no Brasil enfrenta diversos desafios políticos, tais como a necessidade de garantir adequado financiamento para aquisição e distribuição de vacinas, lidar com a complexa infraestrutura e logística em um País extenso e diversificado, enfrentar as desigualdades regionais na distribuição equitativa das vacinas, lidar com questões ideológicas e polarização de discussões que podem afetar a aceitação da vacinação, promover comunicação eficaz para conscientizar a população e evitar a disseminação de informações falsas, assegurar uma gestão coordenada entre diferentes esferas do governo e enfrentar desafios nas negociações com fabricantes e parcerias internacionais que impactam a disponibilidade de vacinas no País. Para superar tais desafios políticos, é essencial que as decisões tomadas pelo PNI sejam baseadas em evidências científicas de qualidade, incluindo as análises econômicas na incorporação de novas vacinas, e mostrem transparência nos processos de tomada de decisão.
Tecnologia	As vacinas desempenham um papel crucial como protagonistas no gerenciamento de orçamentos restritos, especialmente devido aos seus efeitos indiretos. Com a capacidade de prevenir doenças e surtos infecciosos, as vacinas não só reduzem os custos diretos associados ao tratamento médico, como também têm um impacto positivo na produtividade e na economia, ao evitar faltas no trabalho, hospitalizações prolongadas e perdas de rendimento da população afetada. Esses benefícios indiretos ampliam ainda mais o valor das vacinas no contexto de recursos financeiros limitados.
População-alvo	A contextualização do cenário, considerando a população-alvo, é fundamental para garantir a alocação eficiente dos recursos, proteger os grupos mais vulneráveis e alcançar os objetivos de saúde pública nas campanhas de vacinação, reduzindo a incidência dos agravos e protegendo a população de riscos evitáveis por meio da imunização. Além disso, é importante apresentar a contextualização da hesitação vacinal no mesmo cenário considerado.

Fonte: elaboração própria.

Objetivo

O objetivo da AE deve apresentar a questão do estudo e sua relevância prática para a tomada de decisões na política ou na prática, conforme exemplificado no Quadro 10.

Quadro 10 – Exemplo de apresentação do objetivo de uma avaliação econômica de vacinas

O objetivo deste estudo foi analisar o impacto econômico e de saúde pública da transição da vacina trivalente (TIV) para a vacina quadrivalente contra influenza (QIV) no Canadá e no Reino Unido. O estudo foi conduzido do ponto de vista dos provedores de saúde (terceiros pagadores) e utilizou um modelo de doença de transmissão dinâmica, estratificado por idade.

Fonte: adaptado de Thommes *et al.* (153).

Perspectiva

A perspectiva adotada deve estar definida de forma explícita no documento e levar em conta qual o contexto do tomador de decisão. Assim, fica claro ao leitor quais custos e desfechos foram adotados. Caso a intenção seja incluir a vacina no Programa Nacional de Imunizações, a principal perspectiva a ser adotada é a do SUS, podendo ser estendida para sociedade.

Aspectos como os efeitos do programa de vacinação na saúde da população, a possível erradicação da doença e a possível redução do uso indiscriminado de tratamentos **(20)** devem ter os custos apresentados e comparados. A análise pode levar em conta também a perspectiva do setor de saúde privado, incluindo custos médicos pagos por seguros/planos de saúde ou mesmo pelos próprios pacientes **(154)**.

População

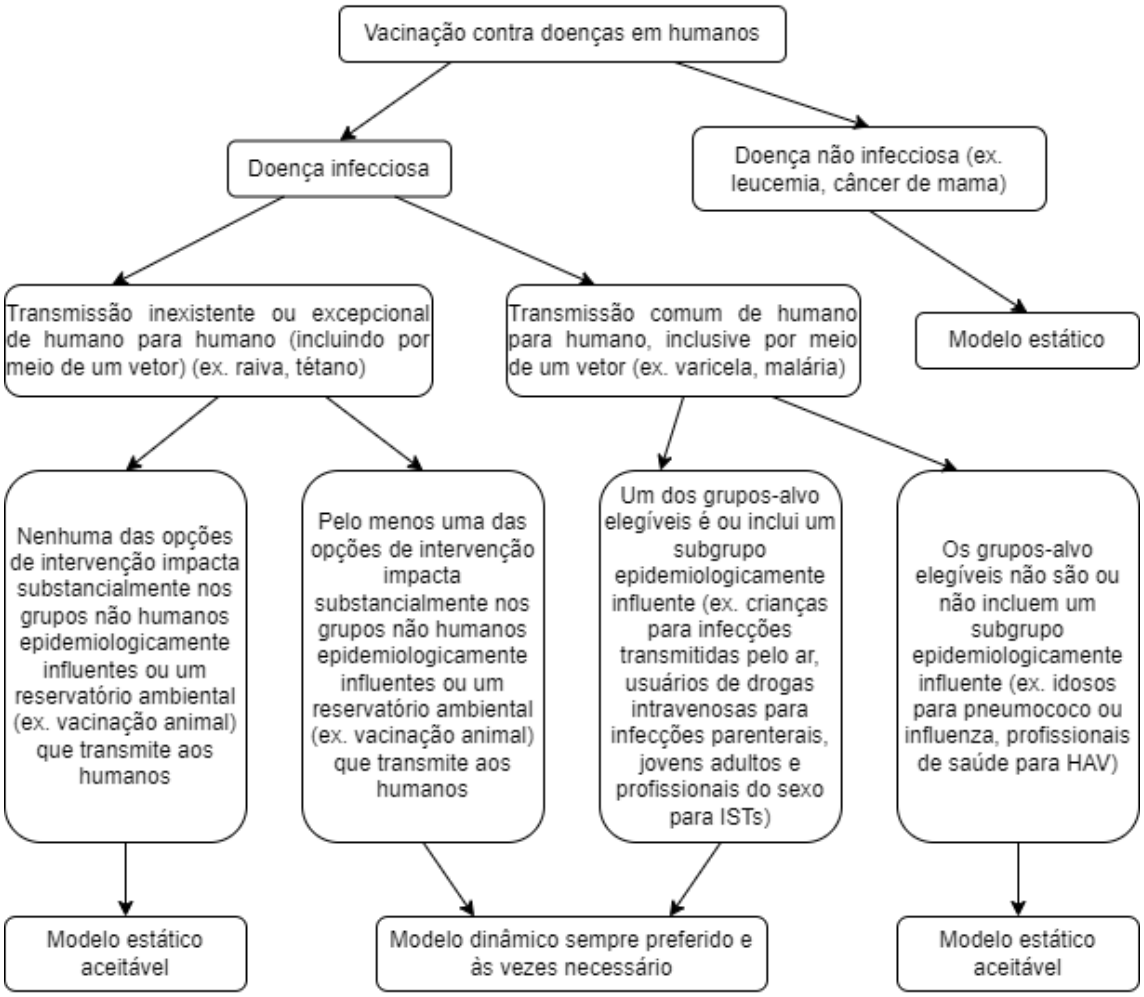
Para alcançar uma imunogenicidade ideal e duradoura, bem como reduzir a morbidade e mortalidade de certas doenças relacionadas à idade, as vacinas são tipicamente direcionadas a uma população-alvo específica **(43)**. Os recém-nascidos e os bebês constituem a população-alvo principal para todos os esquemas de imunização de rotina, pois as vacinas previnem efetivamente doenças mortais ou debilitantes, que não apenas afetariam a vida da criança, mas também a de seus cuidadores. A população adulta, em geral, é alvo de vacinas específicas (como a vacina contra a influenza, aplicada anualmente) reforços vacinais (como tétano) e, quando aplicável, vacinas para viajantes (como febre amarela). Existem três grupos dentro da população adulta, mais especificamente direcionados, para a imunização de rotina: adultos imunocomprometidos, idosos (60 anos ou mais) e gestantes. Esses grupos podem receber doses adicionais das vacinas administradas durante a infância (como vacinas contra hepatite) e sujeitas a orientação clínica **(44)**.

Modelagem

Uma AE de uma nova vacina deve levar em conta na estrutura do modelo principalmente o impacto da introdução dessa tecnologia na epidemiologia da doença estudada. No caso de uma doença infecciosa, os parâmetros específicos mais importantes a serem levados em conta são o número de reprodução, a incidência e força de infecção e o impacto da vacinação (eficácia e imunidade de rebanho) **(155)**.

A OMS elaborou um fluxograma (representação adaptada na Figura 22) que auxilia na determinação quanto ao uso de modelos estáticos ou dinâmicos, assim como um quadro (representação adaptada no Quadro 11) com abordagens alternativas para a AE de uma vacina, apresentado as vantagens e as desvantagens de cada tipo de modelo **(156)**. As escolhas entre modelos estáticos (árvore de decisão ou Markov) e dinâmicos dependem dos patógenos, dos grupos-alvo e da eficácia da vacina **(44)**.

Figura 22 – Fluxograma para auxiliar na determinação da escolha entre modelos estáticos e dinâmicos quando uma das intervenções comparadas é uma vacina contra doenças em humanos



Fonte: adaptado de WHO (155).

A abordagem mais simples para avaliar a relação de custo-efetividade de uma vacina é aplicar um modelo estático do tipo "árvore de decisão", uma vez que é frequentemente usado quando os custos e as consequências de uma intervenção ocorrem ao longo de um curto período de tempo, pois não considera explicitamente o tempo. Esse modelo seria adequado no caso de vacinas cuja duração da proteção geralmente é modelada como durando apenas uma única temporada (como a vacina de influenza, dado que há mudanças anuais das cepas) e quando as consequências da infecção são de curta duração **(156)**.

No entanto, existem algumas situações em que pode ser necessário levar explicitamente em conta o tempo, modelando mudanças interanuais nos custos ou consequências. Nesse caso, um MTE do tipo Markov pode ser adequado, uma vez que permite que sejam especificadas probabilidades de transição dependentes do tempo ou da idade; porém, a taxa de infecção será fixa por todo o período analisado. Sendo assim, modelos estáticos são adequados quando o efeito da transmissão da doença é muito baixo (por exemplo, herpes-zóster) ou inexistente (por exemplo, vacinas terapêuticas contra o câncer) **(156)**.

Quadro 11 – Abordagens alternativas para a avaliação econômica de uma vacina

Tipo de modelo	Vantagens	Desvantagens	Quando considerar
Modelo estático de árvore de decisão	Relativamente simples de construir e interpretar.	Incapaz de prever os efeitos de imunidade de rebanho. Incapaz de incorporar explicitamente o tempo.	Grupos vacinados têm pouca probabilidade de alterar substancialmente a transmissão da doença na população. Quando a modelagem dinâmica é impraticável devido a custos, entre outros motivos.
Modelo estático de Markov	Relativamente simples de construir e interpretar. Permite a inclusão explícita do tempo.	Incapaz de prever os efeitos de imunidade de rebanho.	Veja anteriormente. Necessidade de modelar o tempo explicitamente (por exemplo, quando o número de doses varia de acordo com o estado vacinal do ano anterior).
Modelo dinâmico de transmissão	Capaz de prever os efeitos de imunidade de rebanho.	Aumento da complexidade para construir e interpretar os resultados. Pode ser mais demorado e mais custoso de se construir. Exige dados adicionais.	Grupos vacinados provavelmente vão alterar substancialmente a transmissão da doença na população (por exemplo, crianças). Há conhecimento, tempo e dados disponíveis para facilitar a modelagem dinâmica.
Avaliação econômica aninhada em ensaio clínico	Pode facilitar a coleta de dados de uso de recursos e qualidade de vida .	Incapaz de prever a imunidade de rebanho (em ensaios clínicos não *cluster*). Pouco provável de capturar eventos raros (como morte por influenza). Pode não capturar a variabilidade interanual da doença.	Uma avaliação econômica pode ser adicionada a um ensaio clínico já planejado no cenário. Dados existentes de um ensaio clínico podem ser utilizados.

Fonte: adaptado de WHO (155).

Um MTD permite implementar a força de infecção de forma que seja dependente do número de indivíduos infecciosos a cada instante, diferentemente do modelo estático, que assume um risco constante no tempo. Além disso, considera o benefício da imunidade de rebanho, pois, ao levar em conta a diminuição do risco de os indivíduos suscetíveis serem infectados, faz com que os indivíduos não atendidos pelo programa apresentem menor risco de infecção. A estrutura do modelo também é capaz de reproduzir interação entre cepas, diminuição da imunidade e dependência dos padrões de contato da população. Porém, esse tipo de modelo costuma ser mais complexo, demorado e dispendioso de ser produzido do que um modelo estático, pois requer dados adicionais, como informações sobre padrões de contato entre indivíduos **(20, 30, 155)**.

A abordagem utilizando um ECR em conjunto (chamado *piggyback*) pode ser apropriada ou até vantajosa para algumas intervenções médicas. No entanto, é problemática no caso de vacinas, uma vez que ECR em conjunto geralmente são conduzidos apenas por um pequeno número de temporadas, dificultando, mesmo em ensaios relativamente grandes, a detecção de números representativos de eventos graves e relativamente raros. No entanto, uma AE pode ser acoplada a um ECR já planejado no cenário, utilizando-se modelagem para extrapolar o tempo de análise **(156)**.

Horizonte temporal e taxa de desconto

O horizonte temporal a ser utilizado deve ser suficiente para captar todas as consequências e os custos relevantes associados à adoção da vacina, levando em conta o ciclo da doença para a qual deseja-se a prevenção. A escolha da duração do período de tempo deve estar explicitada e justificada.

Caso o horizonte temporal adotado ultrapasse um ano, uma taxa de desconto anual deve ser aplicada sobre os custos e os desfechos em saúde. Seguindo as recomendações dessas Diretrizes, essa taxa deve ser em 5% ao ano, variando de 0% a 10% nas análises de sensibilidade.

Intervenção

Como descrito anteriormente, as intervenções preventivas têm o objetivo de prevenir, tanto individualmente quanto em sociedade, as doenças e outros agravos e suas sequelas. A intervenção deve ser a nova vacina a ser implementada para evitar a doença/agravo estabelecida. Nessa análise, deve-se levar em consideração a quantidade de doses necessárias a serem administradas, o intervalo entre elas, a forma de aplicação, a duração de proteção, a necessidade de reforços periódicos, o tipo de proteção (imunidade

humoral ou celular), as características basais da população-alvo (por exemplo, influência de pré-exposição), suscetibilidade diferente a diferentes sorotipos do agente causador e eficácia ou efetividade vacinal.

Comparadores

Os comparadores podem variar desde a vacina em uso para prevenção da doença em questão até nenhuma providência para a prevenção da doença (a não vacinação). Podem ser campanhas educativas de prevenção, quando aplicável e/ou quando não existe uma vacina desenvolvida para aquele agente etiológico **(20)**.

Parâmetros

A qualidade de uma AE depende da qualidade dos dados utilizados, que podem ser obtidos empiricamente, por meio da literatura científica ou por meio de pressupostos (como opinião de especialistas). Os parâmetros necessários variam conforme o tipo e a complexidade do modelo. Uma abordagem sugerida para estimar esses parâmetros é coletar dados empíricos por meio de estudos combinados de eficácia/efetividade, como ECR ou estudos observacionais **(43)**. No entanto, independentemente da abordagem escolhida, é crucial que ela reflita a melhor fonte disponível e seja descrita de forma transparente **(20)**.

Os principais parâmetros a serem considerados são **(20, 43, 157–159)**:

- Dados epidemiológicos – incidência atual da doença e taxa de mortalidade da população de interesse.
- Resultados dos estudos de vacinação – eficácia e duração da proteção ao longo do tempo. A eficácia da vacina é estabelecida por meio de ECR que avaliam alterações nos marcadores imunológicos, reduções na gravidade da doença e melhorias nos resultados de saúde em indivíduos vacinados. No entanto, muitas vezes, a duração do ensaio não é longa o suficiente para estimar a duração da proteção da vacina, sendo necessário o uso de estudos observacionais de longo prazo. Contudo, é importante ponderar que a efetividade das vacinas pode diferir da eficácia, sendo necessário avaliar a validade de utilizar efetividade em detrimento da extrapolação dos dados do ensaio clínica, que pode ser realizada utilizando-se o declínio logarítmico ou declínio exponencial, por exemplo. Ademais, podem ser necessários dados adicionais para construir modelos dinâmicos de transmissão, como matrizes de contato social e medidas de infecciosidade.

- Uso de recursos e custos – além de estudos desenhados previamente para a aquisição de eficácia e custos, estudos de macro e microcusteio podem ser utilizados para a identificação dos custos, sendo que o método de microcusteio pode ser vantajoso em comparação ao de macrocusteio por apresentar custos desagregados que podem ser ajustados à perspectiva em análise. Além disso, a depender da perspectiva da AE, é importante considerar custos adicionais, como perda da produtividade dos pacientes e/ou cuidadores (absenteísmo e presenteísmo) e auxílio-doença, visto que as vacinas protegem de doenças que podem afetar crianças, adolescentes, adultos e idosos em diferentes horizontes temporais. Embora a literatura seja bastante abrangente sobre os componentes de custo (diretos e indiretos), alguns fatores são específicos da vacina e precisam de devida atenção, como custo de administração da vacina, necessidade de deslocamento do paciente e aproveitamento e desperdício das doses, além de custos futuros com a prevenção da doença, que podem ser atribuídos ao custo de oportunidade associado ao prolongamento da vida.
- Medidas de utilidade – QALY ou DALY.

Medidas de desfecho

Em AE de vacinas, devem ser apresentados os desfechos referentes à vacina e ao comparador em termos de QALY ganho ou DALY evitado, bem como AVG. Além disso, desfechos adicionais como número de casos por idade e gravidade, hospitalizações, óbitos e visitas médicas também podem ser reportados, se relevantes para a doença de interesse **(20, 43, 157–159)**:

O QALY e o DALY são desfechos comuns em AE de vacina, sendo que esse tipo de tecnologia pode gerar impacto na QVRS, uma vez que pode evitar doenças, mas também influenciar negativamente devido ao medo dos eventos adversos relacionados à vacinação **(20, 43, 158)**.

Análise e interpretação

A interpretação das AE de uma vacina e de como elas podem informar políticas depende de como os desfechos em saúde são valorizados. No caso de uma análise de custo-benefício, na qual tanto os custos quanto as consequências são monetizados, um resultado em que o benefício líquido é positivo sugere que a vacina oferece um bom custo-benefício. No caso das análises de custo-efetividade e custo-utilidade, os desfechos geralmente são expressos em QALY e AVG; porém, outros também podem ser considerados,

como casos de doença, número de óbitos, DALY, entre outros. Os resultados são calculados pela RCEI e devem ser interpretados frente aos valores de limiar de custo-efetividade, conforme recomendação vigente **(100)**.

Contudo, a OMS recomenda não utilizar rigorosamente o valor do limiar como regra decisória para opções políticas. Sugere-se que, mesmo que uma RCEI seja indubitavelmente informativa, a tomada de decisão seja apoiada por legislação, tenha envolvimento de partes interessadas e seja transparente, consistente e justa **(155)**.

Correção de meio de ciclo

Para modelos de estados de transição de tempo discreto, é recomendado que seja aplicada alguma técnica de correção de meio de ciclo, ajustando os resultados sem que sejam superestimados ou subestimados **(100)**.

Análises das incertezas

Nas AE de vacinas, a presença de incertezas também é inevitável, sejam elas estruturais, paramétricas ou metodológicas. Dessa forma, faz-se necessário a condução de análises de sensibilidade determinísticas e probabilísticas, a fim de oferecer aos tomadores de decisão informações relacionadas à magnitude dessas incertezas.

Validação

A validação é importante para qualquer AE. Devem ser incluídas as seguintes etapas: validação de face (realizada por parte de especialistas de programas de prevenção e modelagem), validade interna e validade externa **(30)**.

Softwares/programação

Os programas comumente utilizados são Excel, TreeAge e R, mas outros também podem ser considerados. No caso de avaliações utilizando modelos dinâmicos, é possível encontrar estudos que usaram programação em MATLAB, C/C++ e também o software Berkeley Madonna.

REFERÊNCIAS

1. O'ROURKE, B.; OORTWIJN, W.; SCHULLER, T. The new definition of health technology assessment: a milestone in international collaboration. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 36, n. 3, p. 187–190, 2020.

2. DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; CLAXTON, K.; STODDART, G. L.; TORRANCE, G. W. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec. **Conheça a Conitec**. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/avaliacao-de-tecnologias-em-saude/conheca-a-conitec. Acesso em: 15 out. 2025.

4. BRASIL. Secretaria-Geral. Subchefia para Assuntos Jurídicos. **Decreto n.º 11.161, de 4 de agosto de 2022**. Brasília, DF: Casa Civil, 2022. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2022/decreto/d11161.htm. Acesso em: 15 out. 2025.

5. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde:** recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília, DF: Conitec, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

6. TORGERSON, D.; RAFTERY, J. Economics notes: measuring outcomes in economic evaluations. **BMJ – British Medical Journal**, Londres, v. 318, n. 7195, p. 1413, 1999.

7. TURNER, H. C. *et al.* An introduction to the main types of economic evaluations used for informing priority setting and resource allocation in healthcare: key features, uses, and limitations. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 9, p. 722927, 2021.

8. UDEH, B. L. Economic evaluation studies. **Chest**, Nova York, v. 158, n. 1S, p. S88–S96, 2020.

9. COHEN, D. J.; REYNOLDS, M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. **Journal of the American College of Cardiology**, Nova York, v. 52, n. 25, p. 2119–2126, 2008.

10. BRIGGS, A.; GRAY, A. Using cost effectiveness information. **BMJ – British Medical Journal**, Londres, v. 320, n. 7229, p. 246, 2000.

11. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas:** diretriz de avaliação econômica. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

12. GIBSON, E. J. *et al.* Cohort versus patient level simulation for the economic evaluation of single versus combination immuno-oncology therapies in metastatic melanoma. **Journal of Medical Economics**, Londres, v. 22, n. 6, p. 531-544, 2019.

13. ROBINSON, R. Cost-benefit analysis. **BMJ — British Medical Journal**, Londres, v. 307, n. 6909, p. 924-926, 1993.

14. FERREIRA, L. M.; FERREIRA, L. R. K. Experimental model: historic and conceptual revision. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 18, p. 1-3, 2003.

15. ROBERTS, M.; RUSSELL, L. B.; PALTIEL, A. D.; CHAMBERS, M.; McEWAN, P.; KRAHN, M. Conceptualizing a model. **Medical Decision Making**, Filadélfia, v. 32, n. 5, p. 678-689, 2012.

16. PETROU, S.; GRAY, A. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. **BMJ — British Medical Journal**, Londres, v. 342, p. d1766, 2011.

17. BRIGGS, A.; CLAXTON, K.; SCULPHER, M. **Decision modelling for health economic evaluation**. Oxford: Oxford University Press, 2011.

18. SIEBERT, U. *et al.* State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-3. **Value in Health**, Nova York, v. 15, n. 6, p. 812-820, 2012.

19. VYNNYCKY, E.; WHITE, R. G.; FINE, P. **An introduction to infectious disease modelling**. Oxford: Oxford University Press, 2010.

20. MAUSKOPF, J. *et al.* Economic analysis of vaccination programs: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force report. **Value in Health**, Nova York, v. 21, n. 10, p. 1133-1149, 2018.

21. ZIMMERMANN, I.; SANCHEZ, M.; BRANT, J.; ALVES, D. Projection of COVID-19 intensive care hospitalizations in the Federal District, Brazil: an analysis of the impact of social distancing measures. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 29, n. 5, p. e2020361, 2020.

22. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde — Conitec. **Vacina de hepatite A**: relatório de recomendação n.º 22/2013. Brasília, DF: Conitec, 2013.

23. ISHIDA, H. *et al.* Validating a Markov model of treatment for hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. **Methods of Information in Medicine**, Stuttgart, v. 47, n. 6, p. 529-540, 2008.

24. CRANMER, H.; SHIELDS, G. E.; BULLEMENT, A. A comparison of partitioned survival analysis and state transition multi-state modelling approaches using a case study in oncology. **Journal of Medical Economics**, Londres, v. 23, n. 10, p. 1176-1185, 2020.

25. WOODS, B. S. *et al.* **NICE DSU Technical Support Document 19**: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Sheffield: University of Sheffield, 2017. Disponível em: https://www.sheffield.ac.uk/sites/default/files/2022-02/TSD19-Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

26. WOODS, B. S. *et al.* Partitioned survival and state transition models for healthcare decision making in oncology: where are we now? **Value in Health**, Nova York, v. 23, n. 12, p. 1613-1621, 2020.

27. MEIRA-MACHADO, L.; UÑA-ÁLVAREZ, J. D.; CADARSO-SUÁREZ, C.; ANDERSEN, P. K. Multi-state models for the analysis of time-to-event data. **Statistical Methods in Medical Research**, Londres, v. 18, n. 2, p. 195-222, 2009.

28. DE SOÁREZ, P. C.; SOARES, M. O.; NOVAES, H. M. Decision modeling for economic evaluation of health technologies. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 19, n. 10, p. 4209-4222, 2014.

29. BARTON, P.; BRYAN, S.; ROBINSON, S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. **Journal of Health Services Research & Policy**, Londres, v. 9, n. 2, p. 110-118, 2004.

30. EDDY, D. M. *et al.* Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. **Medical Decision Making**, Filadélfia, v. 32, n. 5, p. 733-743, 2012.

31. CRUZ, L. N. **Medidas de qualidade de vida e utilidade em uma amostra da população de Porto Alegre**. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2010.

32. BRASIL. Ministério da Saúde; COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **Risanquizumabe para tratamento de pacientes adultos com psoríase em placas moderada a grave**: relatório de recomendação n.º 534. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2020/20200921_Relatorio_Risanquizumabe_psoriase_534.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

33. KENT, S. *et al.* The challenge of transparency and validation in health economic decision modelling: a view from mount hood. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v. 37, n. 11, p. 1305–1312, 2019.

34. BÜYÜKKARAMIKLI, N. C.; MÖLKEN, M. P. M. H. R.; SEVERENS, J. L.; AL, M. TECH-VER: a verification checklist to reduce errors in models and improve their credibility. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v. 37, n. 11, p. 1391–1408, 2019.

35. TOMA, T. S.; PEREIRA, T. V.; VANNI, T.; BARRETO, J. O. M. **Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências**. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/42957/avaliacao_tecnologia_saudepolticas_inf_evidencias.pdf?sequence=2. Acesso em: 15 out. 2025.

36. SILVA, M. T.; SILVA, E. N.; PEREIRA, M. G. Outcomes in health economic evaluation studies. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. 3, p. 663–666, 2016.

37. PATRICK, D. L.; ERICKSON, P. **Applications of health status assessment to health policy**. Filadélfia: Lippincott-Raven, 1996.

38. WEINSTEIN, M. C. *et al.* Recommendations of the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. **JAMA — The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 276, n. 15, p. 1253–1258, 1996.

39. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **The guidelines manual**: process and methods. Londres: NICE, 2012. Disponível em: https://www.nice.org.uk/process/pmg6/resources/the-guidelines-manual-pdf-2007970804933. Acesso em: 15 out. 2025.

40. BRAZIER, J.; LONGWORTH, L. **Document 8**: an introduction to the measurement and valuation of health for NICE submissions. Londres: National Institute for Health and Care Excellence, 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425820/. Acesso em: 15 out. 2025.

41. SANTOS, M. *et al.* Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. **Value in Health Regional Issues**, Amsterdã, v. 31, p. 67–73, 2022.

42. YORK HEALTH ECONOMICS CONSORTIUM. **Disutility**. York: YHEC, 2016. Disponível em: https://yhec.co.uk/glossary/disutility/. Acesso em: 15 out. 2025.

43. BISHAI, D.; BRENZEL, L.; PADULA, W. **Handbook of Applied Health Economics in Vaccines**. Oxford: Oxford Academic, 2023.

44. BADIA, X.; ROSET, M.; HERDMAN, M.; KIND, P. A comparison of United Kingdom and Spanish general population time trade-off values for EQ-5D health states. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 21, n. 1, p. 7-16, 2001.

45. CRUZ, L. N. *et al.* Estimating the SF-6D value set for a population-based sample of Brazilians. **Value in Health**, Amsterdã, v. 14, n. 5, p. S108-S114, 2011. Suppl. 1.

46. ANDRADE, M. V. *et al.* Societal preferences for EQ-5D health states from a Brazilian population survey. **Value in Health Regional Issues**, Amsterdã, v. 2, n. 3, p. 405-412, 2013.

47. SANTOS, M. ***et al.*** Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states: results from a saturation study. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 36, n. 2, p. 253-263, 2016.

48. BAGATTINI, A. M. *et al.* Electronic version of the EQ-5D Quality-of-Life Questionnaire: adaptation to a Brazilian population sample. **Value in Health Regional Issues**, Amsterdã, v. 17, p. 88-93, 2018.

49. SANTO, C. M. E. *et al.* Estimating an EQ-5D-Y-3L Value Set for Brazil. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 42, n. 9, p. 1047-1063, 2024.

50. BRAZIER, J. *et al.* Identification, review, and use of health state utilities in cost-effectiveness models: an ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force report. **Value in Health**, Amsterdã, v. 22, n. 3, p. 267-275, 2019.

51. WITTENBERG, E.; PROSSER, L. A. Disutility of illness for caregivers and families: a systematic review of the literature. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 31, n. 6, p. 489-500, 2013.

52. BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretriz Metodológica**: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/diretrizes/20220419_diretrizes_microcusteio_15062021.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

53. PORTER, M. E.; KAPLAN, R. S. How to pay for health care. **Harvard Business Review**, Boston, v. 94, n. 7-8, p. 88-98, 100, 34, 2016.

54. TAN, S. S. **Microcosting in Economic Evaluations**: Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 2009.

55. ETGES, A. P. B. S. *et al.* Estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde: uma proposta metodológica para o Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 1, p. 87–95, 2019.

56. FAUTREL, B.; BOONEN, A.; WIT, M.; GRIMM, S.; JOORE, M.; GUILLEMIN, F. Cost assessment of health interventions and diseases. **RMD Open**, Londres, v. 6, n. 3, p. e001287, 2020.

57. SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Identifying, measuring and valuing health costs. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 25, n. 2, p. 437–439, 2016.

58. AVŞAR, T. S.; YANG, X.; LORGELLY, P. How is the societal perspective defined in health technology assessment? Guidelines from around the globe. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 41, n. 2, p. 123–138, 2023.

59. TITINGER, D. P. *et al.* Cardiac surgery costs according to the preoperative risk in the Brazilian public health system. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 105, n. 2, p. 130–138, 2015.

60. FERNANDES, S. *et al.* The economic burden of congenital Zika Syndrome in Brazil: an overview at 5 years and 10 years. **BMJ Global Health**, Londres, v. 7, n. 7, 2022.

61. BRASIL. Ministério da Saúde; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional**: Brasil, 2010–2014**.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2018. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014**.pdf**. Acesso em: 15 out. 2025.

62. ALMEIDA, J. T. C. *et al.* Custo direto do tratamento do acidente vascular cerebral isquêmico na perspectiva de um hospital público terciário. **Value in Health Regional Issues**, Amsterdã, v. 44, p. 101019, 2024.

63. HRIFACH, A. *et al.* Mixed method versus full top-down microcosting for organ recovery cost assessment in a French hospital group. **Health Economics Review**, Berlim, v. 6, n. 1, p. 53, 2016.

64. FREDERICK, S.; LOEWENSTEIN, G.; O'DONOUGHUE, T. Time discounting and time preference: a critical review. **Journal of Economic Literature**, Nashville, v. 40, n. 2, p. 351–401, 2002.

65. WILLIAMS, A. O.; ROJANASAROT, S.; MCGOVERN, A. M.; KUMAR, A. A systematic review of discounting in national health economic evaluation guidelines: healthcare value implications. **Journal of Comparative Effectiveness Research**, Londres, v. 12, n. 2, p. e220167, 2023.

66. ATTEMA, A. E.; BROUWER, W. B. F.; CLAXTON, K. Discounting in economic evaluations. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 36, n. 7, p. 745–758, 2018.

67. BERTRAM, M. Y.; LAUER, J. A.; STENBERG, K.; EDEJER, T. T. T. Methods for the economic evaluation of health care interventions for priority setting in the health system: an update from WHO CHOICE. **International Journal of Health Policy and Management**, Teerã, v. 10, n. 11, p. 673–677, 2021.

68. QIU, T.; ABALLÉA, S.; POCHOPIEŃ, M.; TOUMI, M.; DUSSART, C.; YAN, D. A systematic review on the appropriate discounting rates for the economic evaluation of gene therapies: whether a specific approach is justified to tackle the challenges? **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, v. 40, n. 1, p. e23, 2024.

69. PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? **Jornal Brasileiro de Economia em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 8, n. 1, p. 58–60, 2016.

70. BRASIL. Ministério da Saúde; COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. **O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde**: proposta para as incorporações de tecnologias no Sistema Único de Saúde**.** Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/artigos_publicacoes/20211202_relatorio_oficina_limiares.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

71. BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/composicao/sgtes/educomunicacao-em-doencas-raras/pnaipdr. Acesso em: 15 out. 2025.

72. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Resolução n.º 563, de 10 de novembro de 2017**. Brasília, DF: Conselho Nacional de Saúde, 2017. Disponível em: https://conselho.saude.gov.br/images/comissoes/conep/documentos/NORMAS-RESOLUCOES/Resoluo_n_563_-_2017_-_Regulamenta_direito_participante_de_pesquisa_com_doenas_ultrarraras.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

73. SILVA, E. N.; SILVA, M. T.; PEREIRA, M. G. Uncertainty in economic evaluation studies. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, Brasília, DF, v. 26, n. 1, p. 211–213, 2017.

74. BRIGGS, A. H.; WEINSTEIN, M. C.; FENWICK, E. A.; KARNON, J.; SCULPHER, M. J.; PALTIEL, A. D. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 32, n. 5, p. 722–732, 2012.

75. BERTRAM, M. Y.; EDEJER, T. T. T. Introduction to the special issue on ''The World Health Organization Choosing Interventions That Are Cost-Effective (WHO-CHOICE) Update''. **International Journal of Health Policy and Management**, Teerã, v. 10, n. 11, p. 670-672, 2021.

76. CARREGARO, R. L.; TOTTOLI, C. R.; RODRIGUES, D. D. S.; BOSMANS, J. E.; DA SILVA, E. N.; VAN TULDER, M. Low back pain should be considered a health and research priority in Brazil: Lost productivity and healthcare costs between 2012 to 2016. **PLoS ONE**, São Francisco, v. 15, n. 4, p. e0230902, 2020.

77. SANDERS, G. D. *et al.* Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses. **JAMA — The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 316, n. 10, p. 1093-1103, 2016.

78. AL-QURAYSHI, Z.; RANDOLPH, G. W.; KANDIL, E. Cost-effectiveness of computed tomography nodal scan in patients with papillary thyroid carcinoma. **Oral Oncology**, Amsterdã, v. 118, p. 105326, 2021.

79. SMARE, C. ***et al.*** Evaluating partitioned survival and Markov decision-analytic modeling approaches for use in cost-effectiveness analysis: Estimating and comparing survival outcomes. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 38, n. 1, p. 97-108, 2020.

80. SIMONI, G.; VO, H. T.; PRIAMI, C.; MARCHETTI, L. A comparison of deterministic and stochastic approaches for sensitivity analysis in computational systems biology. **Briefings in Bioinformatics**, Oxford, v. 21, n. 2, p. 527-540, 2020.

81. ROWE, G.; WRIGHT, G. Expert Opinions in Forecasting: The Role of the Delphi Technique. In: ARMSTRONG, J. S., editor. **Expert Opinions in Forecasting**. Boston: Springer US, 2001. p. 125-144.

82. ZIMMERMANN, I. R.; KIYOMOTO, H. D.; ALEXANDRE, R. F.; NOBRE, M. R. C.; DIAZ, M. D. M. Custo-efetividade do uso associado de estabilizadores de humor e antipsicóticos atípicos na terapia de manutenção do transtorno bipolar no Sistema Único de Saúde. **Jornal Brasileiro de Economia em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 7, n. 2, p. 76-85, 2015.

83. VREMAN, R. A. *et al.* The application and implications of novel deterministic sensitivity analysis methods. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 39, n. 1, p. 1-17, 2021.

84. EDLIN, R.; MCCABE, C.; HULME, C.; HALL, P.; WRIGHT, J. **Cost effectiveness modelling for health technology assessment**. Cham: Springer International Publishing, 2015.

85. LERCHE, I.; MUDFORD, B. S. How many Monte Carlo simulations does one need to do? **Energy Exploration & Exploitation**, Londres, v. 23, n. 6, p. 405–427, 2005.

86. BARUFALDI, L. A. *et al.* Cost-effectiveness analysis of monoclonal antibodies associated with chemotherapy in first-line treatment of metastatic colorectal cancer. **Value in Health Regional Issues**, Amsterdã, v. 37, p. 33–40, 2023.

87. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTHCARE AND EXCELLENCE. **Developing NICE guidelines**: the manual**.** London: NICE, 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26677490/. Acesso em: 15 out. 2025.

88. FRIEDBERG, M.; SAFFRAN, B.; STINSON, T. J.; NELSON, W.; BENNETT, C. L. Evaluation of Conflict of Interest in Economic Analyses of New Drugs Used in Oncology. **JAMA — The Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 282, n. 15, p. 1453–1457, 1999.

89. AZIMI, N. A.; WELCH, H. G. The effectiveness of cost-effectiveness analysis in containing costs. **Journal of General Internal Medicine**, Nova York, v. 13, n. 10, p. 664–669, 1998.

90. SHARMA, D.; AGGARWAL, A. K.; DOWNEY, L. E.; PRINJA, S. National healthcare economic evaluation guidelines: A cross-country comparison. **PharmacoEconomics — Open**, Auckland, v. 5, n. 3, p. 349–364, 2021.

91. WILKINSON, T. *et al.* The International Decision Support Initiative Reference Case for Economic Evaluation: An Aid to Thought. **Value in Health**, Amsterdam, v. 19, n. 8, p. 921–928, 2016.

92. CANADA'S DRUG AND HEALTH TECHNOLOGY AGENCY. **Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada**. Ottawa: CADTH, 2017. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/pdf/guidelines_for_the_economic_evaluation_of_health_technologies_canada_4th_ed.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

93. PERELMAN, J. *et al.* **Orientações metodológicas para estudos de avaliação econômica**. Lisboa: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, 2019. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1431404/Orienta%C3%A7%C3%B5es+Metodol%C3%B3gicas+para+Estudos+de+Avalia%C3%A7%C3%A3o+Econ%C3%B3mica+de+Medicamentos/78d35a18-92a6-8fc4-5fde-24dab1968669. Acesso em: 15 out. 2025.

94. HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. **Choices in methods for economic evaluation — HAS**: Methodological Guidance**.** Saint-Denis: HAS, 2020. Disponível em: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/methodological_guidance_2020_-choices_in_methods_for_economic_evaluation.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

95. AGENCY FOR CARE EFFECTIVENESS. Ministry of Health. Republic of Singapore. **Drug and Vaccine Evaluation Methods and Process Guide.** Singapura: ACE, 2021. Version 3. Disponível em: https://www.ace-hta.gov.sg/docs/default-source/process-methods/ace-methods-and-process-guide-for-drug-and-vaccine-evaluation-(28-june-2021).pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

96. GOODACRE, S.; MCCABE, C. An introduction to economic evaluation. **Emergency Medicine Journal**, Londres, v. 19, n. 3, p. 198–201, 2002.

97. BRASIL. Ministério da Saúde; FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ. **Contas de saúde na perspectiva da contabilidade internacional**: conta SHA para o Brasil, 2015 a 2019**.** Brasília, DF.: IPEA, 2022. Disponível em: https://repositorio.ipea.gov.br/server/api/core/bitstreams/ddad6bbb-0833-4ef8-9d5c-13bef85013ec/content. Acesso em: 15 out. 2025.

98. ELBASHA, E. H.; CHHATWAL, J. Myths and Misconceptions of Within-Cycle Correction: a Guide for Modelers and Decision Makers. **PharmacoEconomics**, Auckland, v. 34, n. 1, p. 13–22, 2016.

99. NAIMARK, D. M. J.; KABBOUL, N. N.; KRAHN, M. D. The half-cycle correction revisited. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 33, n. 7, p. 961–970, 2013.

100. PITMAN, R. *et al.* Dynamic transmission modeling. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 32, n. 5, p. 712–721, 2012.

101. TREMBLAY, G.; HAINES, P.; BRIGGS, A. A criterion-based approach for the systematic and transparent extrapolation of clinical trial survival data. **Journal of Health Economics and Outcomes Research**, Amsterdam, v. 2, n. 2, p. 147–160, 2015.

102. VICKERS, A. An evaluation of survival curve extrapolation techniques using long-term observational cancer data. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 39, n. 8, p. 926–938, 2019.

103. LATIMER, N. R.; ADLER, A. I. Extrapolation beyond the end of trials to estimate long-term survival and cost effectiveness. **BMJ Medicine**, Londres, v. 1, n. 1, e000094, 2022.

104. LATIMER, N. **NICE DSU Technical Support document 14**: Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials — extrapolation with patient-level data: report by the Decision Support Unit. Sheffield: University of Sheffield, 2011. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK395885/pdf/Bookshelf_NBK395885.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

105. LATIMER, N. R. Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—Extrapolation with patient-level data. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 33, n. 6, p. 743–754, 2013.

106. MUSE, A. H.; NGESA, O.; MWALILI, S.; ALSHANBARI, H. M.; EL-BAGOURY, A.-A. H. A flexible Bayesian parametric proportional hazard model: Simulation and applications to right-censored healthcare data. **Journal of Healthcare Engineering**, Hindawi, v. 2022, 2051642, 2022.

107. COLLETT, D. **Modelling survival data in medical research**. 3. ed. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2014.

108. HOYLE, M. W.; HENLEY, W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. **BMC Medical Research Methodology**, Londres, v. 11, 139, 2011.

109. BORGES, S.; ZIMMERMANN, I. R. Extrapolation of survival curves in health: a methodological approach for direct fitting to aggregated data. **SciELO Preprints**, 2022. Disponível em: https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/5110. Acesso em: 15 out. 2025.

110. AKAIKE, H. A new look at the statistical model identification. **IEEE Transactions on Automatic Control**, Piscataway, v. 19, n. 6, p. 716–723, 1974.

111. BAKKER, L. J.; THIELEN, F. W.; REDEKOP, W. K.; GROOT, C. A. U.; BLOMMESTEIN, H. M. Extrapolating empirical long-term survival data: the impact of updated follow-up data and parametric extrapolation methods on survival estimates in multiple myeloma. **BMC Medical Research Methodology**, Londres, v. 23, 1, 132, 2023.

112. EVEREST, L.; BLOMMAERT, S.; CHU, R. W.; CHAN, K. K. W.; PARMAR, A. Parametric survival extrapolation of early survival data in economic analyses: A comparison of projected versus observed updated survival. **Value in Health**, Amsterdam, v. 25, n. 4, p. 622–629, 2022.

113. GRAY, J. *et al.* Extrapolation of survival curves using standard parametric models and flexible parametric spline models: Comparisons in large registry cohorts with advanced cancer. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 41, n. 2, p. 179–193, 2021.

114. PALMER, S. *et al.* A guide to selecting flexible survival models to inform economic evaluations of cancer immunotherapies. **Value in Health**, Amsterdam, v. 26, n. 2, p. 185–192, 2023.

115. FELIZZI, F.; PARACHA, N.; PÖHLMANN, J.; RAY, J. Mixture cure models in oncology: A tutorial and practical guidance. **PharmacoEconomics Open**, Londres, v. 5, n. 2, p. 143–155, 2021.

116. CHE, Z.; GREEN, N.; BAIO, G. Blended survival curves: A new approach to extrapolation for time-to-event outcomes from clinical trials in health technology assessment. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 43, n. 3, p. 299-310, 2023.

117. WANG, X. *et al.* Approaches for enhanced extrapolation of long-term survival outcomes using electronic health records of patients with cancer. **Value in Health**, Amsterdam, v. 25, n. 2, p. 230-237, 2022.

118. GLICK, H. A.; DOSHI, J. A.; SONNAD, S. S.; POLSKY, D. **Economic evaluation in clinical trials**. Oxford: Oxford University Press, 2014.

119. WEINSTEIN, M. C. *et al.* Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Modeling Studies. **Value in Health**, Amsterdam, v. 6, n. 1, p. 9-17, 2003.

120. THORN, J. C. *et al.* Core Items for a Standardized Resource Use Measure: Expert Delphi Consensus Survey. **Value in Health**, Amsterdam, v. 21, n. 6, p. 640-649, 2018.

121. CHEUNG, M. C. *et al.* Minimization of resource utilization data collected within cost-effectiveness analyses conducted alongside Canadian Cancer Trials Group phase III trials. **Clinical Trials**, Thousand Oaks, v. 18, n. 4, p. 500-504, 2021.

122. VAN DONGEN, J. M. *et al.* What do national pharmacoeconomic guidelines recommend regarding the statistical analysis of trial-based economic evaluations? **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, Londres, v. 20, n. 1, p. 27-37, 2020.

123. EL ALILI, M.; VAN DONGEN, J. M.; ESSER, J. L.; HEYMANS, M. W.; VAN TULDER, M. W.; BOSMANS, J. E. A scoping review of statistical methods for trial-based economic evaluations: The current state of play. **Health Economics**, Hoboken, v. 31, n. 12, p. 2680-2699, 2022.

124. WILLAN, A. R.; O'BRIEN, B. J. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. **Health Economics**, Hoboken, v. 5, n. 4, p. 297-305, 1996.

125. WILSON, B. E.; HAY, A. E.; CHAN, K. K.; CHEUNG, M. C.; HANNA, T. P. Augmenting clinical trial economic analysis by linking cancer trial data to administrative data: current landscape and future opportunities. **BMJ Open**, Londres, v. 13, n. 8, e073353, 2023.

126. BARTON, G. R.; BRIGGS, A. H.; FENWICK, E. A. L. Optimal cost-effectiveness decisions: The role of the cost-effectiveness acceptability curve (CEAC), the cost-effectiveness acceptability frontier (CEAF), and the expected value of perfect information (EVPI). **Value in Health**, Amsterdam, v. 11, n. 5, p. 886-897, 2008.

127. INSTITUTE FOR QUALITY AND EFFICIENCY IN HEALTH CARE. **General methods**: version 6.1. Köln: IQWiG, 2022. Disponível em: https://www.iqwig.de/methoden/general-methods_version-6-1.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

128. FUNDACOR. Instituto Nacional de Cardiologia. **Curso de modelagem avançada com análise de sobrevida particionada (PartSA)**. Rio de Janeiro: Fundacor, 2023. Disponível em: https://www.fundacor.com.br/cursos/cursos-de-cardiologia/item/139-curso-de-modelagem-avancada-com-analise-de-sobrevida-particionada-partsa-inc. Acesso em: 15 out. 2025.

129. SANDMANN, F. G.; MOSTARDT, S.; LHACHIMI, S. K.; GERBER-GROTE, A. The efficiency-frontier approach for health economic evaluation versus cost-effectiveness thresholds and internal reference pricing: combining the best of both worlds? **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, Londres, v. 18, n. 5, p. 475-486, 2018.

130. SUEN, S.-C.; GOLDHABER-FIEBERT, J. D. An efficient, noniterative method of identifying the cost-effectiveness frontier. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 36, n. 1, p. 132-136, 2016.

131. SCULPHER, M.; CLAXTON, K. Sins of omission and obfuscation: IQWIG's guidelines on economic evaluation methods. **Health Economics**, Hoboken, v. 19, n. 10, p. 1132-1136, 2010.

132. BROUWER, W. B. F.; RUTTEN, F. F. H. The efficiency frontier approach to economic evaluation: will it help German policy making? **Health Economics**, Hoboken, v. 19, n. 10, p. 1128-1131, 2010.

133. LORD, J.; LAKING, G.; FISCHER, A. Non-linearity in the cost-effectiveness frontier. **Health Economics**, Hoboken, v. 15, n. 6, p. 565-577, 2006.

134. MÜHLBACHER, A. C.; SADLER, A. The probabilistic efficiency frontier: A framework for cost-effectiveness analysis in Germany put into practice for hepatitis C treatment options. **Value in Health**, Amsterdam, v. 20, n. 2, p. 266-272, 2017.

135. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global atlas of medical devices 2022**. Genebra: WHO, 2022. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/364709/9789240062207-eng.pdf?sequence=1. Acesso em: 15 out. 2025.

136. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). **Resolução – RDC n.º 751, de 15 de setembro de 2022**. Dispõe sobre a classificação de risco, os regimes de notificação e de registro, e os requisitos de rotulagem e instruções de uso de dispositivos médicos.Brasília, DF: Anvisa, 2022. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5672055/RDC_751_2022_.pdf/37b2d641-82ec-4e64-bb07-4fc871936735. Acesso em: 15 out. 2025.

137. TARRICONE, R.; TORBICA, A.; DRUMMOND, M. Challenges in the assessment of medical devices: The MedtecHTA project. **Health Economics**, Hoboken, v. 26, Suppl. 1, p. 5-12, 2017.

138. BASU, R.; EGGINGTON, S. Intrinsic properties of medical devices: considerations for economic evaluation. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, Londres, v. 19, n. 6, p. 619-626, 2019.

139. TARRICONE, R. *et al.* Establishing a national HTA program for medical devices in Italy: Overhauling a fragmented system to ensure value and equal access to new medical technologies. **Health Policy**, Londres, v. 125, n. 5, p. 602-608, 2021.

140. TARRICONE, R.; TORBICA, A.; DRUMMOND, M. Key recommendations from the MedtecHTA Project: Improving the conduct and use of HTA for medical devices. **Health Economics**, Hoboken, v. 26, Suppl. 1, p. 145-152, 2017.

141. BLÜHER, M.; SAUNDERS, S. J.; MITTARD, V.; TORREJON TORRES, R.; DAVIS, J. A.; SAUNDERS, R. Critical review of European health-economic guidelines for the health technology assessment of medical devices. **Frontiers in Medicine**, 2019, v. 6, p. 278.

142. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução – RDC n.º 478, de 12 de março de 2021**. Dispõe sobre o monitoramento econômico de dispositivos médicos. Brasília, DF: Anvisa, 2021. Disponível em: https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-478-de-12-de-marco-de-2021-309012625. Acesso em: 15 out. 2025.

143. TOSCAS, F. S.; TEIXEIRA, L. A. A. Mapeamento dos bancos de dados em dispositivos médicos: revisão narrativa e o cenário brasileiro para avaliação com dados de mundo real (RWD). **Jornal Brasileiro de Economia em Saúde**, São Paulo, v. 14, p. 236-245, 2022. Suppl. 2.

144. DAUBNER-BENDES, R. *et al.* Quo Vadis HTA for medical devices in Central and Eastern Europe? Recommendations to address methodological challenges. **Frontiers in Public Health**, Lausanne, v. 8, p. 612410, 2021.

145. POLISENA, J. *et al.* Health technology assessment methods guidelines for medical devices: How can we address the gaps? The International Federation of Medical

and Biological Engineering Perspective. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, Cambridge, MA, v. 34, n. 3, p. 276–289, 2018.

146. BRASIL Ministério da Saúde Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de estudos para avaliação de equipamentos médicos-assistenciais. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_equipamentos_medicos_1edicao.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

147. BRASIL. Ministério da Saúde. **Cartilha para apresentação de propostas ao Ministério da Saúde — 2023**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cartilha_propostas_ministerio_saude_2023.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

148. ROTHERY, C.; CLAXTON, K.; PALMER, S.; EPSTEIN, D.; TARRICONE, R.; SCULPHER, M. Characterising uncertainty in the assessment of medical devices and determining future research needs: Characterising uncertainty in the assessment of devices. **Health Economics**, Hoboken, v. 26, p. 109–123, 2017.

149. MING, J. *et al.* Health technology assessment of medical devices: Current landscape, challenges, and a way forward. **Cost Effectiveness and Resource Allocation**, v. 20, n. 1, p. 54, 2022.

150. DRUMMOND, M. F. *et al.* Challenges of health technology assessment in pluralistic healthcare systems: An ISPOR Council report. **Value in Health**, Amsterdam, v. 25, n. 8, p. 1257–1267, 2022.

151. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A brief history of vaccines**. Genebra: WHO, [2020?]. Disponível em: https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination?topicsurvey=ht7j2q)&gclid=CjwKCAiAhJWsBhAaEiwAmrNyq2bgH0aEuPd6n-ZjKzNMw5yrVHC3rhhcMVMH3hLL-K4np1jWDzblwBoCDFQQAvD_BwE. Acesso em: 15 out. 2025.

152. BRASIL. Ministério da Saúde. **Calendário Nacional de Vacinação 2023**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/calendario-nacional-de-vacinacao#:~:text=S%C3%A3o%20mais%20de%2020%20vacinas,%2C%20gestantes%2C%20idosos%20e%20ind%C3%ADgenas. Acesso em: 15 out. 2025.

153. THOMMES, E. W.; ISMAILA, A.; CHIT, A.; MEIER, G.; BAUCH, C. T. Cost-effectiveness evaluation of quadrivalent influenza vaccines for seasonal influenza prevention: a dynamic modeling study of Canada and the United Kingdom. **BMC Infectious Diseases**, London, v. 15, p. 465, 2015.

154. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Immunization Vaccines and Biologicals. **WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes**. 2th ed. Genebra: WHO, 2019.

155. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Department of Immunization Vaccines and Biologicals. **Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination**. Genebra: WHO, 2016. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/250086/WHO?sequence=1. Acesso em: 15 out. 2025.

156. FANG, H. *et al.* A guideline for economic evaluations of vaccines and immunization programs in China. **Human Vaccines & Immunotherapeutics**, London, v. 18, n. 6, p. 2132802, 2022.

157. NATIONAL ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION. **Guidelines for the economic evaluation of vaccination programs in Canada**. Ottawa: Public Health Agency of Canada, 2023. Disponível em: https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/methods-process/incorporating-economic-evidence-federal-vaccine-recommendations/guidelines-evaluation-vaccination-programs-canada.pdf. Acesso em: 15 out. 2025.

158. ULTSCH, B. *et al.* Methods for health economic evaluation of vaccines and immunization decision frameworks: A consensus framework from a European Vaccine Economics Community. **Pharmacoeconomics**, Hoboken, v. 34, n. 3, p. 227–244, 2016.

159. SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. **Medical Decision Making**, Thousand Oaks, v. 13, n. 4, p. 322–338, 1993.

APÊNDICE – LISTA DE AUTORIA DAS DIRETRIZES METODOLÓGICAS: DIRETRIZ DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Supervisão-geral:

Carlos Augusto Gabrois Gadelha (SCTIE/MS)

Antônio Carlos Campos de Carvalho (Decit/SCTIE/MS)

Jorge Otávio Maia Barreto (Decit/SCTIE/MS)

Organização: Kathiaja Miranda Souza (Decit/SCTIE/MS)

Roberta Moreira Wichmann (Decit/SCTIE/MS)

Elaboração:

Alexander Itria (IPTSP/UFG)

André Luis Ferreira da Silva (Iats; HCPA)

Jeruza Lavanholi Neyelof (Iats; HCPA; Unimed Porto Alegre)

Luciane Nascimento Cruz (Iats)

Rodrigo Antonini Ribeiro (HMV; UFRGS; Iats)

Revisão de especialista:

Cid Manso Mello Vianna (Uerj)

Everton Nunes da Silva (UnB)

Roberta Moreira Wichmann (Decit/SCTIE/MS)

Vania Cristina Canuto Santos (Dgits/SCTIE/MS)

Revisão técnica:

Fernanda De Oliveira Laranjeira (Dgits/SCTIE/MS)

Flávia Tavares Silva Elias (Fiocruz)

Ivan Ricardo Zimmermann (Dgits/SCTIE/MS)

Kathiaja Miranda Souza (Decit/SCTIE/MS)

Paulo Gomes de Freitas (Dgits/SCTIE/MS)

Priscila Gebrim Louly (Dgits/SCTIE/MS)

Viviane Cássia Pereira (Dgits/SCTIE/MS)

Colaboradores:

Airton Tetelbom Stein (GHC; UfCSPA; Ulbra)

André Deeke Sasse (Cevon/Unicamp)

Marcus Tolentno Silva (Ufam)

Sônia Isoyama Venâncio (SES/SP)

Taís Freire Galvão (HUGV; Ufam)

Telma Rodrigues Caldeira (Anvisa)

Editoração:

Eliana Carlan (Decit/SCTIE/MS)

Jessica Alves Rippel (Decit/SCTIE/MS)

Juliana Ronconi (Decit/SCTIE/MS)

Design Gráfico:

Gustavo Veiga e Lins (Decit/SCTIE/MS)

Normalização:

Amanda Soares Moreira (CGDI/Editora MS)

EQUIPE TÉCNICA

Elaboração:

Ana Paula Beck da Silva Etges – Instituto de Avaliações Econômicas em Saúde

Ana Paula Blankenheim – HMV

Ângela Maria Bagattini – UFG

Bruna Marmett – HMV

Carísi Anne Polanczyk – Instituto de Avaliações Econômicas em Saúde

Celina Borges Migliavaca – Instituto de Avaliações Econômicas em Saúde

Cinara Stein – HMV

Cintia Laura Pereira de Araújo – HMV

Débora Dalmas Gräf – Iats

Fotini Santos Toscas – Centro de Tecnologias de Saúde para o Sistema Único de Saúde do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado de Saúde de São Paulo

Gilson Pires Dorneles – HMV

Ivan Ricardo Zimmermann – UnB

Juliana Yukari Kodaira Viscondi – Haoc

Layssa Andrade Oliveira – Haoc/UFPA

Livia Fernades Probst – Haoc

Maicon Falavigna – HMV

Marcia Gisele Santos da Costa – INC

Maria da Graça Salomão – Instituto Butantan

Marina Petrasi Guahnon – HMV

Monica Akissue Camargo Teixeira Cintra – Instituto Butantan

Nayê Balzan Schneider – Instituto de Avaliações Econômicas em Saúde

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes – INC

Rodrigo Pereira de Almeida – HMV

Suena Medeiros Parahiba – HMV

Vânia Cristina Canuto Santos – PAHO

Verônica Colpani – HSL

Coordenação-Executiva:

Cinara Stein – HMV

Cintia Laura Pereira de Araújo – HMV

Gilson Dorneles – HMV

Maicon Falavigna – HMV

Suena Medeiros Parahiba – HMV

Revisão Técnica:

Alexander Itria – UFSCar

Bruna Marmett – HMV

Celina Borges Migliavaca – Instituto de Avaliações Econômicas em Saúde

Cinara Stein – HMV

Cintia Laura Pereira de Araújo – HMV

Clementina Corah Prado – Dgits/SCTIE/MS

Débora Dalmas Gräf – Iats

Gilson Dorneles – HMV

Ivan Ricardo Zimmermann – UnB

Laís da Silva Barbosa – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Dgits/SCTIE/MS

Marcela Medeiros de Freitas – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Maicon Falavigna – HMV

Nayê Balzan Schneider – Instituto de Avaliações Econômicas em Saúde

Suena Medeiros Parahiba – HMV

Participantes da Oficina de Validação (metodologistas) 2025:

Bárbara Cristiane da Silva – HMV

Bruna Marmett – HMV

Bruno Barros – INC

Clementina Corah Prado – Dgits/SCTIE/MS

Daniel da Silva Pereira Curado – Cgats/Dgits/SCTIE/MS

Eduardo Freire – Cgats/Dgits/SCTIE/MS

Elene Paltrinieri Nardi – Haoc

Gilson Dorneles – HMV

Henry Dan KIyomoto – Cgats/Dgits/SCTIE/MS

Ivan Ricardo Zimmermann – UnB

Laís da Silva Barbosa – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Layssa Andrade Oliveira – Haoc/UFPA

Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Dgits/SCTIE/MS

Ludmila Peres Gargano – Haoc

Maicon Falavigna – HMV

Marcela Medeiros de Freitas – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Marcus Carvalho Borin – GPAS/Divisa

Marina Petrasi Guahnon – HMV

Marisa Santos – INC

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/Dgits/SCTIE/MS

Monica Vinhas – Nutes/UFPE

Muriel Primon de Barros – HMV

Rafaella Maria Vasconcelos da Nóbrega – CGGTS/Dgits/SCTIE/MS

Rachel Riera – HSL

Roseana Boek Carvalho – HMV

Suena Parahiba Medeiros – HMV

Vinicius Lins Ferreira – Haoc

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação. Clique aqui e responda a pesquisa.

REBR
ATS