

Análise de custo-efetividade e a análise de sensibilidade, um roteiro para execução de uma abordagem probabilística: Introdução à análise de sensibilidade probabilística (Parte I)

Cost-Effectiveness Analysis and Sensitivity Analysis, a guide for a probabilistic approach: Introduction to Probabilistic Sensitivity Analysis (Part I)

Bruno Salgado Riveros

Farmacêutico, Mestre em Ciências Farmacêuticas. Discente na Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

Mariana Rosim

Bióloga, Doutora em Biologia Molecular. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Gabriel Ogata Pedro

Economista, Especialista em Economia da Saúde. Escola de Artes e Ciências Humanas, Universidade de São Paulo. São Paulo, SP, Brasil.

Rosa Camila Lucchetta

Farmacêutica, Mestre em Ciências Farmacêuticas. Discente na Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná. Curitiba, PR, Brasil.

Marcelo Eidi Nita¹

Médico, Doutor em Ciências Médicas. Unidade de Avaliação de Tecnologia em Saúde, Instituto de Educação e Ciências da Saúde, Hospital Alemão Oswaldo Cruz. São Paulo, SP, Brasil.

Resumo: Este é o primeiro de dois artigos, em que se discorre sobre o contexto em que as análises de sensibilidade devem ser realizadas (parte I) e a execução da análise de sensibilidade probabilística no Microsoft Excel (parte II). A análise de custo-efetividade (ACE) e suas variantes são metodologias de análise econômica completa, que apresentam um grau de incerteza inerente à construção de modelos de decisão analítica. Assim, é fundamental demonstrar a adequação e robustez dos resultados obtidos por meio da análise de sensibilidade. Dois métodos de análise de sensibilidade são amplamente utilizados em estudos de ACE: I - análise univariada determinística, que avalia um parâmetro por vez do modelo matemático, alterando o seu valor dentro de um intervalo pré-especificado, e II - análise de sensibilidade probabilística, que é capaz de levar em conta todos os parâmetros do modelo de uma única vez, respeitando a distribuição estatística que corresponde à natureza de cada parâmetro. Nesse primeiro artigo, descrevemos o conceito de análise de sensibilidade probabilística de maneira pragmática no contexto dos estudos de custo-efetividade e ilustramos o racional por trás das duas principais curvas de distribuição estatística utilizadas na farmacoeconomia, curvas Gama e Beta, e como calcular os seus hiperparâmetros.

Palavras-chave: *Avaliação Econômica em Saúde; Análise de Sensibilidade; Metodologia*

Abstract: This the first of two articles exploring the context of sensitivity analyses in economic evaluation (Part I) and how it is carried out in Microsoft Excel (Part II). Cost-Effectiveness Analysis (CEA) and its variants have high level of uncertainty inherent to decision analytic models and data. Therefore, it is mandatory to assess robustness of results by means of sensitivity analysis. There are two widely applied methods in CEA: one-way deterministic analysis, which assess uncertainty of one single parameter each time; and probabilistic sensitivity analysis, which is capable to take into account uncertainty of all parameters at one time, varying parameter values through statistical distributions. In this first paper, we describe the concept of probabilistic sensitivity analysis in a pragmatic approach in the context of economic evaluation and illustrate its rationale behind the two most used statistical distributions, Beta and Gamma curves. We also explain how hyperparameters of each curve is calculated.

Keywords: Economic Evaluation; Sensitivity Analysis; Methodology

¹ menita.br@gmail.com

Introdução

Este é o primeiro de dois artigos onde os autores elaboram, baseados em experiências prévias, sobre a construção da análise de sensibilidade probabilística. A parte I, denominada de ‘Introdução à Análise de Sensibilidade Probabilística’ será a apresentação do contexto em que as análises de sensibilidade devem ser realizadas. A Parte II abordará, de maneira prática, a ‘Execução da Análise de Sensibilidade Probabilística no Microsoft Excel’. Com isto, os autores pretendem contribuir com a literatura nacional para ilustrar de maneira didática a construção de análises sensibilidades, no âmbito dos estudos de custo-efetividade.

A análise de custo-efetividade (ACE) e suas variantes, como a análise de custo-utilidade, custo-consequência e custo-minimização, são metodologias de análise econômica completa, onde comparamos as consequências, geralmente benefícios em saúde; e custos associados para se atingir estas consequências, de, obrigatoriamente, duas ou mais tecnologias de saúde, e tem na teoria do utilitarismo a sua base para subsidiar o processo de decisão em saúde.

Esta teoria define que o bem-estar social é obtido através da maximização dos benefícios ou consequências, com minimização de recursos utilizados. Essas consequências, ou desfechos, podem ser a sobrevida, mortes evitadas, eventos adversos evitados ou, ainda, no caso de um estudo de custo-utilidade, anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ ou QALY no inglês). Importante destacar que os estudos de impacto orçamentário, apesar de relevantes ao medirem se um o financiador do sistema de saúde em tela é capaz de arcar com as despesas de uma dada tecnologia, não são considerados estudos econômicos completos ou de custo-efetividade.

A ACE, muito comumente, pode ser realizada através da modelagem, esta é a chamada abordagem pragmática dos estudos econômicos, e tem como o grande mérito a capacidade de simular cenários futuros para suporte à tomada de decisão. O modelo de custo-efetividade é um método que permite comparar diversas opções de intervenção onde uma decisão deverá ser tomada, sem ser um estudo direto com pacientes, e apesar das incertezas inerentes a uma

modelagem, elas permitem a incorporação de dados de diversas fontes, tais como resultados de estudos clínicos, estudos epidemiológicos, estudos de custos de doenças, ou padrões de tratamento, ou mesmo, estudos farmacoepidemiológicos, entre outros, e com isto a realização de análises complexas ao longo de um tempo pré-definido, como por exemplo a vida toda. De fato, o modelo de decisão analítica permite que estruturamos a questão a ser respondida de maneira sistemática e transparente, permitindo aos gestores visualizarem complexos cenários de saúde de maneira organizada e compreensiva. A utilização de modelos se disseminou nas duas últimas décadas se tornando o método padrão para a ACE.

Ao se fazer o modelo de ACE, nós temos que:

$$ACE = \frac{(\text{Custos B} - \text{Custos A})}{(\text{Efetividade B} - \text{Efetividade A})} = \text{Razão de Custo Efetividade Incremental}$$

Em que B corresponde à tecnologia inovadora e A à tecnologia existente no sistema de saúde.

Este resultado pode, pois, ser plotado em uma matriz de custo-efetividade, onde podemos ter ¹:

| Efetividade / custo | Menor custo | Custo igual | Maior custo |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Menor efetividade | Testar cenários alternativos | Geralmente, não incorporar | Geralmente, não incorporar |
| Efetividade igual | Geralmente, incorporar | Testar cenários alternativos | Geralmente, não incorporar |
| Maior efetividade | Geralmente, incorporar | Geralmente, incorporar | Testar cenários alternativos |

Esta matriz de decisão é passível de impacto de outras variáveis e deve ser vista a luz do contexto em tela. As recomendações acima representam visões gerais que podem ser modificadas conforme outras questões relevantes sejam consideradas. Assim, reforça-se o conceito de que a ACE é sempre de suporte, e não deve ser utilizada isoladamente para a tomada de decisão. Em todos estes quadrantes, as incertezas, inerentes aos próprios modelos ou aos dados utilizados, devem, obrigatoriamente, ser testados para a robustez de seus resultados através de uma análise de sensibilidade.

Os resultados da ACE podem ser expressos como:

- Dominante - onde um tratamento ou intervenção em estudo gera economia de recursos e maiores benefícios em relação ao seu comparador.

- Dominado - um dado tratamento gera maiores custos ou menores benefícios, ou seja, o resultado não é melhor que o inovador.

- Escolha conflitiva - quando o resultado demonstra uma relação incerta sobre o resultado, podendo ser melhor, mas mais cara; ou pior, mas mais barata em termos de custo. A análise de sensibilidade probabilística, nestes casos, auxilia na compreensão de quão maior ou pior, ou mais caro ou mais barato a intervenção pode ser em relação ao seu comparador.

Geralmente, na ACE as tecnologias inovadoras apresentam um efeito de saúde maior, bem como também um custo global associado maior; quando o cenário ideal é que a nova inovação tivesse efeito benéfico superior, com custo menor.

Considerando que utilizamos diversas fontes de dados nos modelos de decisão analítica, todas os guias de boas práticas, inclusive aqueles publicados pelo Ministério da Saúde do Brasil ², reforçam a obrigatoriedade de construção de uma análise de sensibilidade. Considerando o grau de incerteza inerente à construção de modelos de decisão analítica, que pode adotar tanto dados de estudos clínicos com robusta metodologia e alta qualidade metodológica, quanto estimativas oriundas das mais diversas fontes e sujeitas a diferentes tipos de vieses para o seu desenvolvimento, a análise de sensibilidade dos resultados obtidos é uma parte fundamental para demonstrar a adequação e robustez dos resultados obtidos.

Análise de sensibilidade

Por ser uma ferramenta que tenta representar o que acontece na realidade, modelos matemáticos apresentam limitações. É de suma importância conhecê-las para que sejam consideradas na análise de sensibilidade e ponderadas nas tomadas de decisão.

Três fontes de vieses são importantes em estudos farmacoeconômicos: variabilidade (utilização de inúmeras fontes de dados), confiabilidade (qualidade dos dados utilizados) e incerteza (escolha e uso de dados adequados) ³.

De modo a reduzir os vieses de variabilidade e confiabilidade, preconiza-se seguir os princípios da

saúde baseada em evidências para a escolha das fontes de dados e as informações recomendadas na Diretriz Metodológica do Ministério da Saúde ².

A fonte de viés incerteza divide-se em incerteza metodológica (uso correto do método analítico), incerteza estrutural (fidedignidade da modelagem com a realidade) e incerteza paramétrica (incerteza nos valores utilizados) ³. Incertezas metodológicas são dirimidas seguindo os preceitos básicos de boas práticas de modelagem, descritos em diversas diretrizes metodológicas ^{2,4,5}; a incerteza estrutural é explorada avaliando desenhos alternativos do modelo; e as incertezas paramétricas por meio de análise de sensibilidade.

Dois métodos de análise de sensibilidade são amplamente utilizados em estudos de ACE: análise univariada determinística (*one-way sensitivity analysis*) e análise de sensibilidade probabilística (*probabilistic sensitivity analysis*, PSA). Análise univariada avalia um parâmetro por vez do modelo matemático, alterando o seu valor dentro de um intervalo pré-especificado (geralmente intervalo de confiança 95%). Seu principal objetivo corresponde a identificar parâmetros críticos do modelo, ou seja, aqueles capazes de alterar drasticamente o resultado final ⁶.

Por sua vez, PSA é capaz de levar em conta todos os parâmetros do modelo de uma única vez. O valor de cada parâmetro é escolhido de maneira aleatória, respeitando a distribuição estatística que corresponde à natureza de cada parâmetro. Seu principal objetivo é explorar a incerteza paramétrica dos parâmetros que compõem o modelo e o seu impacto no resultado final ⁶.

Exemplo I - Parâmetros relacionado a custos

Considere os seguintes preços (em reais) de um determinado medicamento (denominado *c_medicamento*), correspondentes às compras realizadas no período de um ano:

| | | | | | | | | | |
|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 100 | 99 | 105 | 102 | 400 | 100 | 102 | 106 | 103 | 390 |
|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|

Observa-se que não é possível definir um único valor para *c_medicamento* sem incorrer em incerteza. Convencionalmente, define-se *c_medicamento* como a média aritmética da amostragem (R\$ 161), enquanto a incerteza paramétrica é observada pelo erro pa-

drão (117) e o intervalo de confiança 95% (R\$ - 68,99 a R\$ 390).

No caso base da ACE, o parâmetro $c_{medicamento}$ corresponde a R\$161. A análise univariada determinística corresponderia a avaliar o resultado do estudo quando o valor de $c_{medicamento}$ assume diferentes valores entre R\$ 0 e R\$390 (IC95%) (nesses casos, valores negativos são artefatos estatísticos). Importante ressaltar que na análise univariada determinística não se leva em conta a probabilidade de diferentes valores acontecerem na vida real, ou seja, não são atribuídas distribuições estatísticas aos dados, nem mesmo distribuição uniforme.

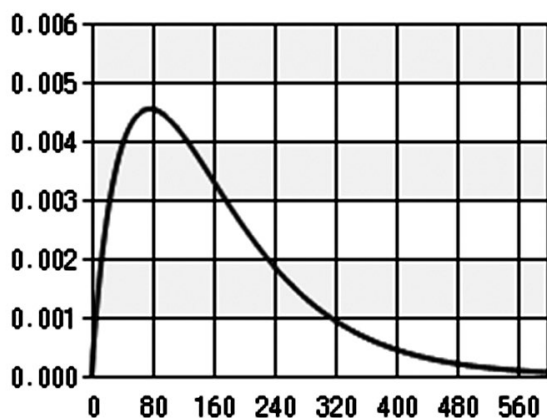
Por outro lado, na PSA o primeiro passo corresponde a imputar uma determinada distribuição estatística para o parâmetro em questão. De modo geral, as seguintes distribuições são atribuídas aos seguintes parâmetros:

| Natureza do parâmetro | Distribuição estatística |
|-----------------------|--------------------------|
| Probabilidade | Beta, Dirichlet |
| Custo | Gama, log-Normal |

Em nosso exemplo, atribuiremos a distribuição Gama para o parâmetro $c_{medicamento}$. A distribuição Gama é composta por um parâmetro de forma, também conhecido por α , e um parâmetro de taxa, conhecido por β . Os dois hiperparâmetros podem ser definidos como:

$$\alpha = \frac{\mu^2}{\sigma^2} \quad \beta = \frac{\sigma^2}{\mu}$$

em que μ corresponde à média aritmética e σ ao erro padrão. Utilizando a forma, acima, chega-se aos valores de $\alpha=1,88$ e $\beta=85,46$. O histograma correspondente a essa curva está representado abaixo:



É possível observar que a distribuição dos valores do parâmetro $c_{medicamento}$ (eixo x) apresenta diferentes probabilidades de ocorrerem na vida real (eixo y). O que a PSA faz é escolher aleatoriamente um valor para $c_{medicamento}$ respeitando as probabilidades de ocorrência dos diferentes valores.

Exemplo II - Parâmetros relacionados à probabilidade (dados dicotômicos)

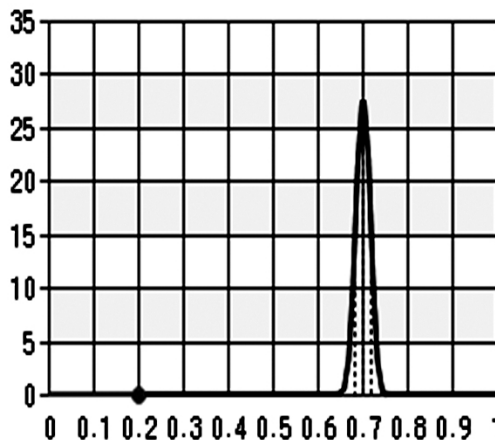
Para ilustrar a avaliação de incerteza de parâmetros relacionado à probabilidade, considere o exemplo abaixo:

Um ensaio clínico randomizado e controlado avaliou um medicamento inovador que tem o potencial de curar 70% dos pacientes com uma determinada doença em um período de um ano. O tamanho amostral do estudo correspondia a 1.000 pacientes. Considerando que não tenha havido perdas de seguimento ou descontinuação do tratamento, tem-se que 700 pacientes curaram ao final de um ano, enquanto 300 não. Para se calcular a probabilidade de cura em um ano simplesmente divide-se o número de indivíduos curados, pelo número total de indivíduos expostos ao tratamento:

$$p_{cura} = 700 / 1000$$

$$p_{cura} = 0,7$$

A distribuição Beta possui dois parâmetros de forma, α e β . Além disso, tem uma característica muito peculiar que é a de se assemelhar a curvas Binomiais. De maneira pragmática, isso significa que quando se conhece o número de eventos e o número de não eventos (no exemplo, cura e não cura), os hiperparâmetros α e β da curva Beta correspondem exatamente ao número de eventos e não eventos, respectivamente. Portanto, $\alpha=700$ e $\beta=300$.



A curva acima corresponde à curva Beta (700;300). No eixo x, estão os valores que o parâmetro p_cura pode assumir, enquanto no eixo y a frequência relativa desse valor. Na PSA, ajustamos o parâmetro para quando a análise iniciar escolher aleatoriamente valores dessa curva estatística, respeitando a sua frequência relativa. Note que o valor que possui a maior frequência relativa coincide com a probabilidade inicialmente calculada. Isso não é uma coincidência, mas, ao contrário, um ponto importante para checar e assegurar que a curva estatística foi criada corretamente.

Exemplo III - Parâmetros relacionado a probabilidade (estimativas pontuais)

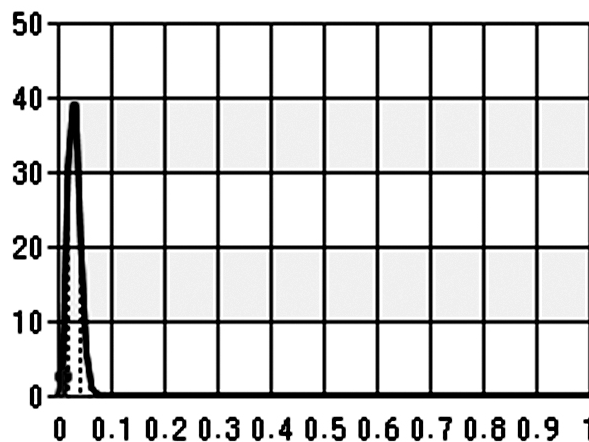
Não é incomum ensaios clínicos reportarem probabilidade (*risco*) de morte, por exemplo, na forma de estimativa pontual e sua dispersão como erro padrão (ou IC95%).

Como ilustração, considere o risco de morte (p_morte) por um determinado período para uma condição clínica de 3% (IC95% 1,04 - 4,96), ou seja, 3 mortes a cada 100 pessoas. Tem-se que a média corresponde a μ e o erro padrão a 0,01. Como não foi informado o número de pacientes que falecem no período do estudo e o tamanho amostral, não podemos avaliar p_morte na PSA por meio da abordagem discutida no exemplo II. Em casos como esses, de maneira semelhante ao que realizamos na distribuição Gama, lançamos mão do Método de Ajuste de Momentos (*Method of Moments Fitting*)⁷ para identificar os hiperparâmetros α e β . Na distribuição Beta, α e β correspondem a:

$$\alpha = \mu \times \frac{(\mu(1 - \mu))}{(s^2 - 1)} \quad \beta = \frac{\alpha}{\mu - \alpha}$$

onde μ corresponde à média e s ao erro padrão. Portanto, $\alpha=8,7$ e $\beta=281,3$.

O histograma abaixo representa a distribuição Beta (8,7;281,3) cujo ponto central corresponde a 0,03 e sua dispersão corresponde à incerteza existente nos dados fornecidos na literatura científica (3% (IC95% 1,04 - 4,96)). Dessa forma, ao invés de atribuímos o valor 0,03 para p_morte , atribuímos o valor $c_morte = \text{Beta}(8,7;281,3)$.



Conclusões

Neste primeiro de dois artigos, descrevemos o conceito de análise de sensibilidade probabilística de maneira pragmática no contexto dos estudos de custo-efetividade e ilustramos o racional por trás das duas principais curvas de distribuição estatística utilizadas na farmacoeconomia, curvas Gama e Beta e como calcular os seus hiperparâmetros.

Na parte II do artigo, será discutido e ilustrado como realizar análise probabilística no âmbito da farmacoeconomia, no programa Microsoft Excel®, e, também, se discutirá como obter gráficos inerentes à análise probabilística no Microsoft Excel.

Referências

1. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol*. IBEPGE, CBCD e SBMD, FBG, SBH, SOBED; 2010 [on line]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pidon=S0004-28032010000400002&lng=pt&nrm=i-so&tlng=pt Acesso em 16 set 2016
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. *Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica*. (2. ed.). Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
3. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoecon*; 2006 jan [on line]. Disponível em:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16605282>

Acesso em 31 jul 2012

4. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D *et al.* Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *Eur J Heal Econ.* Elsevier; 2013; 14(3):367–72.
5. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Value Health [on line]*; 15(6):843–50. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999134>
Acesso em 18 nov 2013
6. Nita M, Nobre M, Secoli S, Costa A. Visão Geral dos Métodos em Avaliação de Tecnologias em Saúde. In: *Avaliação de Tecnologias em Saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.* Porto Alegre: Artmed; 2010.
7. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision Modeling for Health Economic Evaluation.* Oxford: 2006.

Recebido em: 22/09/2016

Aceito para publicação em: 18/11/ 2016.