

Instituto de Matemática, Estatística e Computação
Científica

Universidade Estadual de Campinas

RELATÓRIO FINAL



Aplicação de análise de custo-efetividade para diagnósticos com exames de sequenciamento genético em deficientes intelectuais

Victor D P Cunha, RA 206493

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Benaglia

Co-orientadora: Dra. Joana Prota

2 de Agosto de 2019

Resumo

As novas gerações de sequenciamento de DNA têm reduzido os custos e têm sido usadas em escala comercial. Assim, hoje elas fazem parte do rol de exames disponíveis para diagnósticos de casos clínicos apropriados. Em particular, ressaltamos o uso do sequenciamento do exoma, que tem capacidade diagnóstica alta [15, 31] e custo em constante queda [20, 34]. Entretanto, é observado uma gestão ineficiente dessas tecnologias na saúde pública e privada brasileira, que ainda tem como exames de primeira linha métodos tradicionais e ineficientes [5, 4].

Tendo isso em vista, o presente estudo propõe uma análise de custo-efetividade para o diagnóstico de pacientes com deficiência intelectual indeterminada, modelando o processo de diagnóstico por uma árvore de decisão. Ela indica que a aplicação do sequenciamento do exoma, seguido da análise de microarray em caso de falha, é o mais custo-efetivo dos procedimentos avaliados. Além disso, é proposta uma análise de sensibilidade nesse modelo para verificar quais fatores têm mais impacto na relação custo-efetividade. A conclusão é a de que o sequenciamento do exoma se mostra como o teste piloto com melhor custo-efetividade mesmo quando se varia seus custos e seu rendimento, sendo a custo-efetividade sensível a ambos os fatores.

Introdução

Desde 2005, com o surgimento de novas gerações de plataformas de sequenciamento de DNA, os custos reduziram em quatro ordens de magnitude com relação ao sequenciamento de Sanger [20] (*cf.* Figura 1). Após o lançamento comercial dessas plataformas, ocorreu um barateamento de testes clínicos genéticos, o que permitiu a ampliação do uso de vários exames complementares na prática clínica, dentre eles, o sequenciamento do exoma. A aplicação das inovações tecnológicas propiciadas pelos avanços da medicina genômica possibilitou maior eficácia no diagnóstico de exames ao mesmo tempo que diminuiu custos. Neste contexto, analisar o custo-efetividade em diferentes estratégias diagnósticas se torna crucial para o uso racional dessas tecnologias.

Nos últimos anos, concomitante à ampliação do uso de testes genômicos, observou-se um aumento crescente dos gastos em saúde, tanto no SUS quanto na saúde suplementar [2]. Esta oneração do setor deve-se não somente à inovação tecnológica, mas também ao uso irracional das novas tecnologias. Além do que, é preciso considerar uma particularidade do mercado em saúde que é a sobreposição de diferentes tecnologias, ao contrário do que ocorre em outros cenários em que as tecnologias novas substituem as antigas. Na medicina, particularmente na área da genética médica, testes mais novos, mais amplos e com maior resolução surgem para agregar a investigação sem retirar do mercado testes genéticos mais antigos.

Tendo em vista este fenômeno, foi lançada no Brasil a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde [3] reconhecendo a necessidade de elaborar mecanismos de avaliação e regulação das inovações tecnológicas em diferentes etapas do ciclo de vida de uma tecnologia e na perspectiva da realidade brasileira. Sendo assim, os estudos de avaliação de tecnologias em saúde, dentre eles os de custo-efetividade de testes diagnósticos, **tem** se mostrado cruciais para subsidiar o uso apropriado das ferramentas diagnósticas disponíveis e não somente importar testes diagnósticos de países desenvolvidos sem considerar as características locais e a capacidade instalada de um país [3, 6]. Para tanto, é importante a elaboração de modelos matemáticos que incorporem as particularidades e a complexidade da assistência médica brasileira, considerando **a O diagnóstica** não somente como um produto do rendimento ou da acurácia do teste, mas considerando também o número de consultas entre o início e o final da investigação etiológica, dentre outros aspectos.

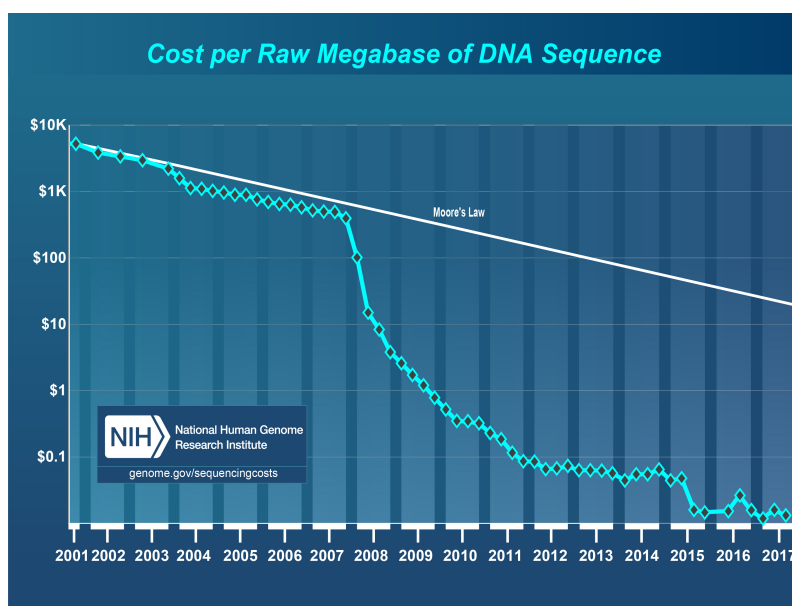


Figura 1: Gráfico de linhas do custo por megabase de sequência de DNA entre 2001 e 2017 (linha azul) e reta prevista pela Lei de Moore [23] (linha branca) aplicada no custo dessa tecnologia. Note que a escala é logarítmica e que houve uma queda de custo drástica a partir de 2008. Fonte: Instituto Nacional de Saúde (Estados Unidos) [34].

No âmbito do SUS, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras [5] prevê a realização de microarranjo cromossômico (*chromosomal microarray*) para investigação etiológica de condições determinadas geneticamente. Anteriormente a ANS já havia incorporado como método complementar de diagnóstico, com diretriz de utilização [4], o microarranjo cromossômico para casos de atraso de desenvolvimento neuropsicomotor ou deficiência intelectual. Entretanto, este teste genético não foi incorporado como exame diagnóstico de primeira linha, sendo exigido o cariótipo convencional, além de outros critérios clínicos [4]. Também é válido ressaltar que, apesar de alguns autores já sugerirem que em alguns casos o exoma deve preceder o microarranjo cromossômico como teste genético inicial [15, 31]. Mesmo assim, nem o sistema de saúde público brasileiro nem o privado consideraram a possibilidade de aplicar tal exame diagnóstico de forma sistemática.

Este trabalho propõe uma análise de custo-efetividade no diagnóstico de pacientes com deficiência intelectual. Para verificar a robustez da análise e como ferramenta de tomada de decisão, também foi realizada uma análise de sensibilidade. A decisão é com relação a quais exames entram no rol de diagnóstico desses pacientes e qual a prioridade deles dentro do processo diagnóstico, sendo um deles tomado como o de “primeira linha” (ou “exame piloto”), ou seja, o primeiro a ser utilizado na investigação diagnóstica. Os exames de primeira linha considerados são: análise de cariótipo (abreviado “cariótipo”), microarranjo e sequenciamento do exoma (abreviado para “exoma”). Atualmente, o exame de primeira linha para esses casos é a análise de cariótipo, sendo conduzidos os exames de análise de *microarray* (abreviado para “microarray”) e sequenciamento de cariótipo caso não tenha sucesso em diagnosticar o quadro clínico.

Materiais e métodos

Este estudo tem como objetivo principal elaborar modelos matemáticos de custo-efetividade que comparam diferentes abordagens diagnósticas com testes genéticos para populações distintas de pacientes, visando gerar evidência científica para o uso racional de novas tecnologias em saúde. A população tomada para análise é a de pacientes com deficiência intelectual de causa indeterminada. A elaboração do modelo matemático tem como perspectiva de custo a do SUS e da Saúde Suplementar.

Na análise de custo-efetividade, dados provenientes de diversas fontes, como dados primários, revisões sistemáticas e estudos de custos, podem ser integrados em modelos como árvores de decisão, coortes simuladas de Markov, microsimulação no nível de pacientes ou simulação de eventos discretos, a fim de oferecer estimativas mais robustas das reais relações de custo-efetividade existentes e do grau de incerteza dos valores obtidos [12, 17, 19, 28, 29].

As diferentes estratégias são comparadas entre si através da razão custo-efetividade incremental (RCEI) ou do inglês *Incremental Cost Rfectiveness Ratio* (ICER). A RCEI é definida como a razão entre a diferença de custos das duas estratégias em comparação (custo incremental) e a diferença de rendimento (rendimento incremental) [1, 27]. O custo é medido em unidades monetárias e o rendimento é medido em unidades clínicas, que nesse caso é o preço comercial do exame e número médio de casos diagnosticados pelo exame a cada 100 pacientes com deficiência intelectual, respectivamente. Desse modo, o resultado é expresso em termos do custo por unidade clínica [19].

Árvores de decisão

Para análise de custo-efetividade em estratégias diagnósticas com testes genéticos, é mais adequado utilizar modelos de árvores de decisão. Isso porque o diagnóstico é um processo de curta duração sem altos níveis de interação entre pacientes ou entre pacientes e procedimentos, sem repetições ou dependência temporal. Além disso, possui alta interpretabilidade, transparência e apresenta explicitamente no modelo as alternativas consideradas [24, 7, 10].

Numa árvore de decisão, todos os possíveis desfechos são determinados por cada decisão disponível (exames), que serão avaliados em termos de seus respectivos custos e rendimentos. O primeiro nó da árvore de decisão é um quadrado com as decisões disponíveis. Uma vez escolhida uma decisão, temos eventos (mutuamente exclusivos e exaustivos) que decorrem dessa decisão ou mais decisões a serem tomadas. Eventos emanam de um nó (círculo) com suas respectivas probabilidades estimadas. Eventos também podem desencadear outros eventos ou decisões e por isso podem haver mais nós “quadrados” ou “círculo”. Cada sequência de decisões e eventos possíveis terminam em um nó (triângulo) que associa um custo e um rendimento àquela sequência.

A ideia por trás da árvore de decisão é estimar o custo-efetividade esperado de cada decisão, usando de maneira intuitiva e sistemática o Teorema da Esperança Total: $\mathbb{E}(X) = \mathbb{E}(\mathbb{E}(X|Y))$. Para isso, realiza-se um procedimento que começa do último nível (nós “triângulo”) ao primeiro (nó “quadrado”). O último nível já deve ter associado em cada nó seus respectivos custos e rendimentos; para o próximo nível, em cada nó é associado um custo e um rendimento que é a média dos custos e rendimentos dos nós que emanam dele, ponderada pela probabilidade de se chegar a esses nós a partir dele. Esse procedimento se repete nível a nível até o primeiro. Assim, é obtido os custos e rendimentos esperados ao se tomar cada decisão [19].

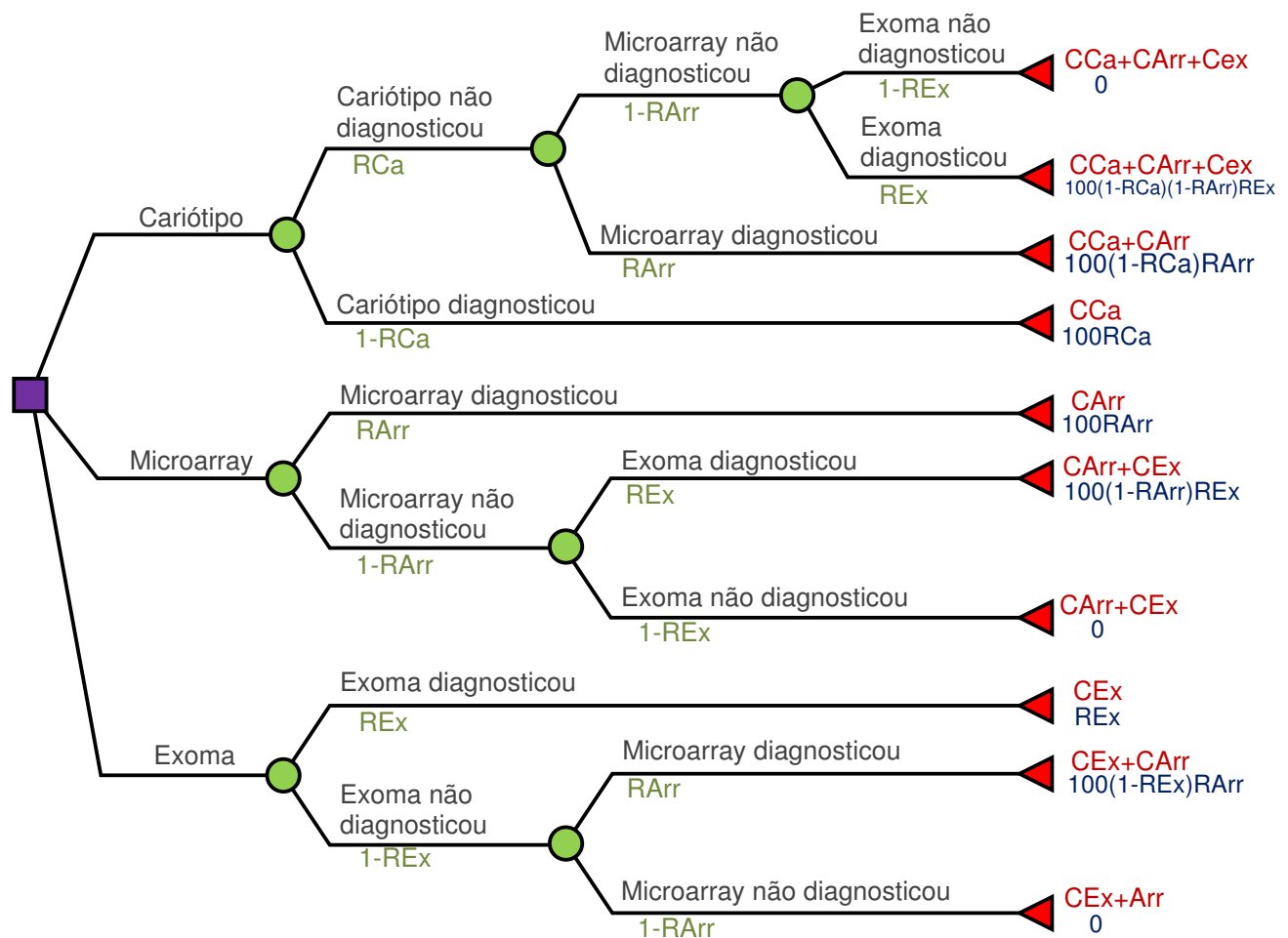


Figura 2: Árvore de decisão para diagnóstico de pacientes com deficiência intelectual, tomando como exame de primeira linha a análise de cariótipo (indicado por "cariótipo" e sigla Ca), microarray (sigla Arr) ou sequenciamento do exoma (indicado por "exoma" e sigla Ex).

A árvore elaborada para avaliar diagnóstico em pacientes com deficiência intelectual está esquematizada na Figura 2. Nela, o primeiro nó é um nó de decisão, cujas possibilidades são: “cariótipo” (Ca), “microarray” (Arr), “exoma” (Ex). Avaliar o custo-efetividade de cada possibilidade é o objetivo deste trabalho. Cada possibilidade de exame tem como consequência um de dois eventos: ou o exame tomado foi capaz de diagnosticar o paciente, ou ele não foi e, nesse caso, um outro exame dentro do rol de procedimentos é realizado buscando o diagnóstico.

A probabilidade tomada para cada evento é o rendimento médio (R) de cada exame na literatura revisada. O nó terminal representa o que se gastou com todo o processo (C) e o número médio de diagnósticos que se obteria a cada 100 pacientes com aquele processo tomado ($100Ef$). O custo foi calculado com base no valor comercial encontrado em laboratórios brasileiros. O número médio de diagnósticos a cada 100 pacientes é determinado por cada caminho na árvore e, portanto, somente é necessária sua soma simples para o cálculo do rendimento esperada para cada decisão. Em contrapartida, o custo esperado para cada decisão deve ser calculado como descrito anteriormente.

Análise de sensibilidade

A fim de avaliar a incerteza ao redor das estimativas dos parâmetros utilizadas no modelo, é recomendado realizar uma análise de sensibilidade, que pode ser feita de forma determinística ou probabilística. Ela consiste em variar um ou mais parâmetros de maneira sistemática ou probabilística e, então, avaliar o modelo novamente com esses parâmetros [6, 11, 33]. Essa análise permite medir e quantificar o grau de robustez dos resultados, além de ser uma ferramenta que pode contribuir para a tomada de decisão. A análise de sensibilidade probabilística é uma ferramenta mais poderosa [6] e por isso será feita no modelo desse estudo.

A análise de sensibilidade mais apropriada para os dados disponíveis (custos de laboratórios determinados por especialista e estimativas do rendimento dos exames na literatura) é a que consiste em variar os parâmetros do modelo (custos e rendimentos dos exames) de acordo com uma distribuição *a priori* determinada pela natureza do parâmetro e estimativas usadas ou opinião de especialistas [13]. Para os custos C , o mais apropriado é o uso de das distribuições LogNormal ou Gama, que têm como suporte $[0, \infty)$ [13, 19], e para os rendimentos E , é adequado o uso da distribuição Beta, que tem como suporte $[0, 1]$ [13, 19].

Para os custos, foi escolhida a distribuição Gama, cuja parametrização é $C \sim Gama(\alpha, \beta)$, em que a esperança é $\frac{\alpha}{\beta}$ e o coeficiente de variação (razão da variância sobre a esperança) é β [16]. Assim, os parâmetros para cada custo serão determinados através de seu valor esperado - consultado por especialista, e coeficiente de variação adequado - justificado pelo gráfico da distribuição gerada.

A parametrização da Beta é $E \sim Beta(\alpha, \beta)$, em que os estimadores pelo método dos momentos são $\hat{\alpha} = \bar{E} \left(\frac{\bar{E}(1-\bar{E})}{S_E^2} - 1 \right)$ e $\hat{\beta} = (1 - \bar{E}) \left(\frac{\bar{E}(1-\bar{E})}{S_E^2} - 1 \right)$ [16]. Os parâmetros serão estimados através do método dos momentos com o uso de revisão (do rendimento) dos exames na literatura, quando disponível, e do uso de diversos artigos que determinem o rendimento do exame.

Resultados

Os dados obtidos estão sumarizados na Tabela 1. Os rendimentos usados para o exoma e microarray foram as médias dos valores estimados disponíveis na literatura consultada [9, 14, 22, 30, 32, 35, 21], que são valores mais precisos do que os valores estimados em cada um dos estudos (*cf.* Lei dos Grandes Números [8, 25]). O rendimento do cariótipo foi determinada por opinião de especialista – Joana Prota, doutoranda em genética na FCM (UNICAMP) e coorientadora deste estudo, e os valores dos custos baseados em consultas do Laboratório Fleury.

Tabela 1: Dados utilizados na construção da árvore de decisão.

Descrição	Sigla	Valor	Fonte
Rendimento do exoma	REx	0,32	[9, 14, 22, 30, 32, 35]
Rendimento do array	RArr	0,14	[21]
Rendimento do cariótipo	RCa	0,03	Opinião de especialista
Custo do exoma	CEx	R\$6.950,00	Laboratório Fleury
Custo do array	CArr	R\$3.490,00	Laboratório Fleury
Custo do cariótipo	CCa	R\$1.377,00	Laboratório Fleury

Essas informações determinam a árvore ilustrada na Figura 3. Nela, está destacada a sequência de exames que tem como exame piloto o exoma: é a sequência com o menor custo-efetividade (R\$224,55 por diagnóstico positivo), sendo as outras R\$228,01 por diagnóstico positivo para o microarray e R\$268,63 por diagnóstico positivo para o cariótipo.

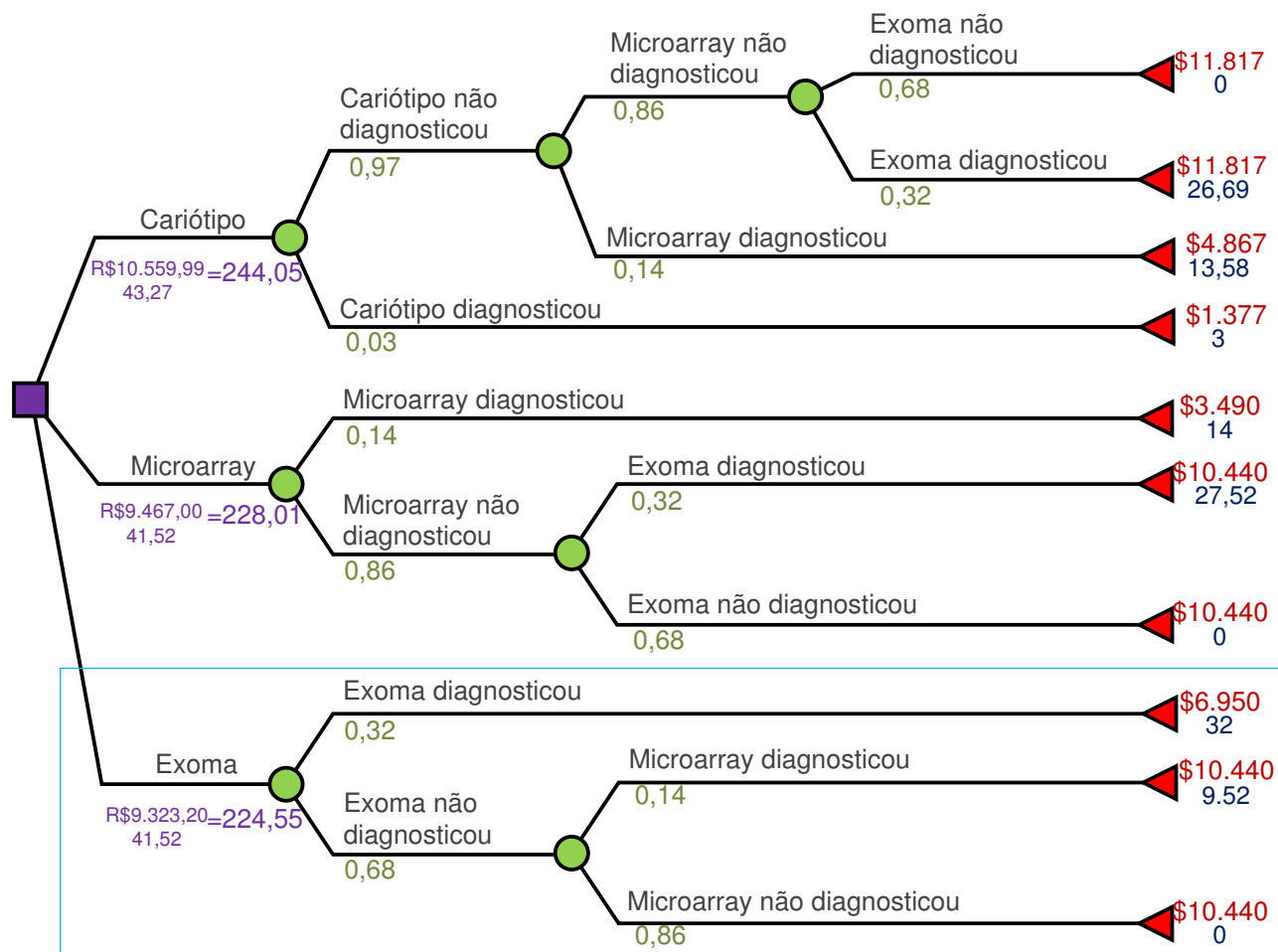


Figura 3: Árvore de decisão para diagnóstico de pacientes com deficiência intelectual, tomando como exame de primeira linha a análise de cariótipo (indicado por "cariótipo"), microarray ou sequenciamento do exoma (indicado por "exoma"). As probabilidades associadas a cada ramo estão indicadas em verde; os custos (em reais) e rendimentos (pacientes diagnosticados em 100) finais ao longo de um caminho estão em vermelho e azul escuro, respectivamente; a razão entre custo esperado e rendimento esperado para uma decisão está em violeta. A decisão de menor custo-efetividade está contida na caixa azul claro.

No entanto, estes números podem não corresponder aos valores de custo e rendimento reais, a alterações futuras ou a variações específicas de uma localidade, período ou situação. Por isso, foi realizada uma análise de sensibilidade sobre o rendimento dos exames e seus custos.

Para a análise de sensibilidade dos rendimentos dos exames, foram usadas revisões bibliográficas [21] e uma série de artigos que estimam o rendimento [9, 14, 22, 30, 32, 35]. Esses dados fornecem uma estimativa mais fiel dos rendimentos (*cf.* Lei dos Grandes Números [8, 25]) e aproximações para as distribuições dessas estimativas. Estas informações juntas podem ser usadas para definir os parâmetros de uma *Beta* que captura a incerteza associada na estimação dos rendimentos dos exames.

Para a análise de sensibilidade dos custos, a opinião de uma especialista (Joana Prota) foi tomada para

Tabela 2: Distribuições, parâmetros utilizados na análise de sensibilidade e suas referências.

Fator	Distribuição	Valor central	Intervalo	Parâmetros (α, β)	Referência
Rendimento do exoma	Beta	0,32	-	21; 45	[9, 14, 22, 30, 32, 35]
Rendimento do array	Beta	0,14	-	1,6; 9,9	[21]
Rendimento do cariótipo	Beta	0,03	-	87; 2822	Opinião de especialista
Custo do exoma	Gama	6000	[5000; 7000]	120; 0,02	Opinião de especialista
Custo do array	Gama	3400	[3000, 4000]	340; 0,1	Opinião de especialista
Custo do cariótipo	Gama	1400	[1200, 1600]	140; 0,15	Opinião de especialista

determinar quais parâmetros melhor descrevem a realidade, segundo sua experiência. Para tanto, a especialista forneceu um intervalo no qual acredita que esses valores estão mais concentrados. Os parâmetros usados na análise estão sumarizados na Tabela 2.

A análise de sensibilidade foi realizado através da linguagem de programação estatística R [26] (*c.f.* Apêndice). Deste modo, foram gerados 1000 valores dos rendimentos e custos segundo suas distribuições (Tabela 2). A Figura 4 sumariza esses resultados. Ela apresenta um gráfico de dispersão para os custos e efetividades incrementais do uso de análise do microarray e sequenciamento exoma como testes de primeira linha em comparação com o uso da análise de cariótipo (que é o procedimento padrão realizado atualmente).

É possível perceber através da Figura 4 que o uso do microarray e exoma como exames pilotos tem potencial de alta redução dos custos (entre R\$1.000 e R\$2.000), com uma pequena redução da efetividade (entre 1,5% e 2%), visto que para essas duas estratégias a análise de cariótipo não entra no rol de exames. Além disso, o exoma se mostra como o teste piloto mais vantajoso, pois, obteve em 74% da simulação uma redução de custo maior ou igual que o microarray como teste piloto, e em 83% um decréscimo na efetividade menor ou igual ao do microarray.

Outra observação que se pode tomar através da Figura 4 é que para a análise de microarray o RCEI é muito mais sensível ao seu rendimento que ao seu custo, o que é indicado pelo formato “achatado” de sua elipse de confiança. Já para o sequenciamento do exoma, o RCEI é sensível a ambos de maneira similar.

Discussão

A árvore de decisão construída leva a acreditar que a aplicação do sequenciamento do exoma seguida de uma análise de microarray em caso de falha de diagnóstico é mais custo-efetiva que o contrário (análise de microarray antes do sequenciamento do exoma) ou a realização da análise de cariótipo seguida da análise de microarray e sequenciamento do exoma. A Análise de sensibilidade reforçou essa conclusão. Ela também indica que o custo-efetividade incremental (em relação ao uso de análise de cariótipo) é sensível a ambos o custo e rendimento do exame. Como é esperado que os custos para o sequenciamento do exoma diminua (*c.f.* Figura 1), é esperado, portanto, que o custo-efetividade incremental seja cada vez menor, sendo o sequenciamento do exoma cada vez mais vantajoso em comparação com o uso da análise de cariótipo como exame piloto.

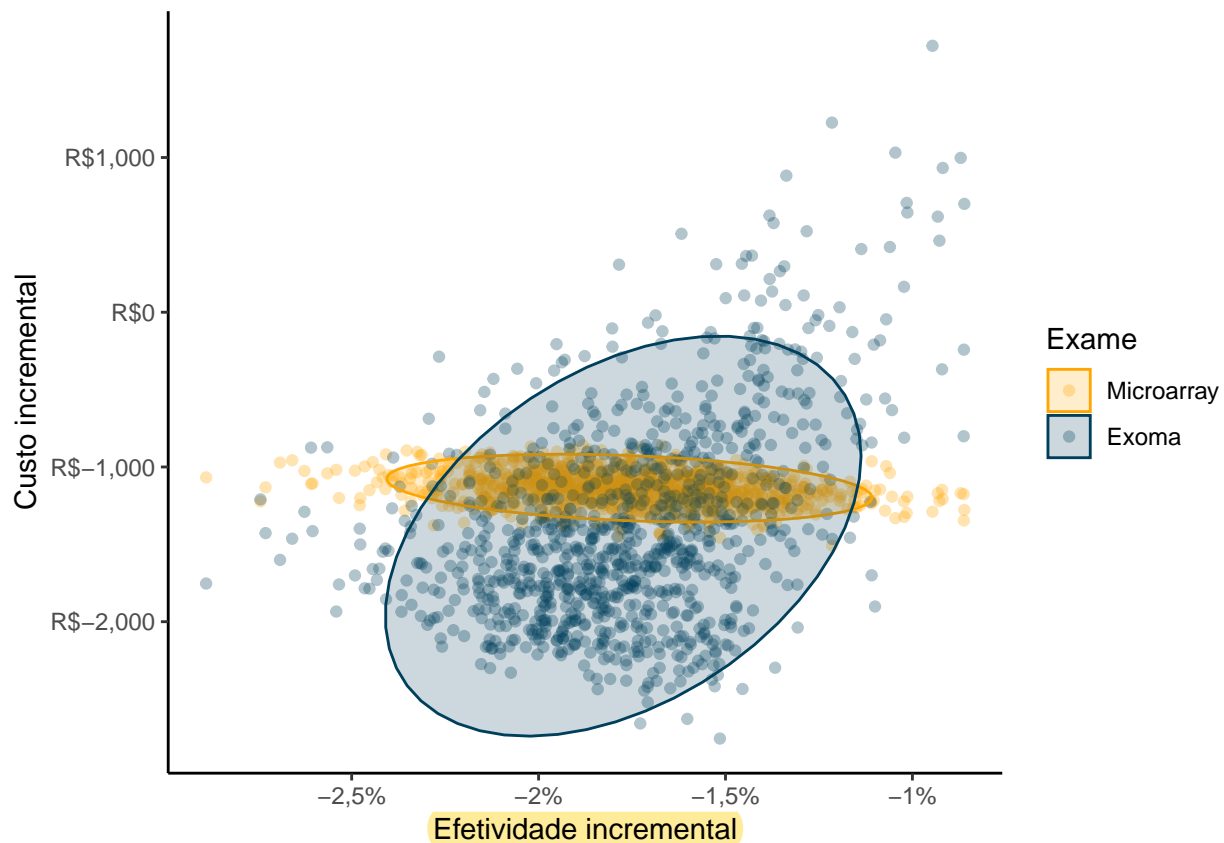


Figura 4: Gráfico de dispersão para os custos e efetividades incrementais resultantes da simulação do uso de análise de microarray e sequenciamento do exoma como teste de primeira linha em comparação com o uso de análise de cariótipo. Há um elipse de confiança para cada exame [18].

Referências

- [1] Avaliação Econômica em Saúde, 2008.
- [2] Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde, 2008.
- [3] Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, 2011.
- [4] Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde: RN 338/2013, 2013.
- [5] Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Portaria No 199, 2014.
- [6] Rob MP Baltussen, Taghreed Adam, Tessa Tan-Torres Edejer, Raymond CW Hutubessy, Arnab Acharya, David B Evans, Christopher JL Murray, World Health Organization, et al. Making choices in health: Who guide to cost-effectiveness analysis. 2003.
- [7] Pelham Barton, Stirling Bryan, and Suzanne Robinson. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *Journal of health services research & policy*, 9(2):110–118, 2004.
- [8] Jakob Bernoulli. *Ars conjectandi: Usus & applicationem praecedentis doctrinae in civilibus, moralibus & oeconomicis. Translated into English by Oscar Sheynin. Basel: Turneysen Brothers, Chap, 1713.*
- [9] Kevin M Bowling, Michelle L Thompson, Michelle D Amaral, Candice R Finnilla, Susan M Hiatt, Krysta L Engel, J Nicholas Cochran, Kyle B Brothers, Kelly M East, David E Gray, et al. Genomic diagnosis for children with intellectual disability and/or developmental delay. *Genome medicine*, 9(1):43, 2017.
- [10] Alan Brennan, Stephen E Chick, and Ruth Davies. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*, 15(12):1295–1310, 2006.
- [11] Andrew Briggs, Mark Sculpher, and Martin Buxton. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health economics*, 3(2):95–104, 1994.
- [12] Andrew Briggs, Mark Sculpher, and Karl Claxton. *Decision modelling for health economic evaluation*. OUP Oxford, 2006.
- [13] Andrew H Briggs. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*, 17(5):479–500, 2000.
- [14] E Chérot, B Keren, C Dubourg, W Carré, M Fradin, A Lavillaureix, A Afenjar, L Burglen, S Whalen, P Charles, et al. Using medical exome sequencing to identify the causes of neurodevelopmental disorders: Experience of 2 clinical units and 216 patients. *Clinical genetics*, 93(3):567–576, 2018.
- [15] Joep de Ligt, Philip M Boone, Rolph Pfundt, Lisenka ELM Vissers, Todd Richmond, Joel Geoghegan, Kathleen O'moore, Nicole de Leeuw, Christine Shaw, Han G Brunner, et al. Detection of clinically relevant copy number variants with whole-exome sequencing. *Human mutation*, 34(10):1439–1448, 2013.
- [16] Morris H DeGroot and Mark J Schervish. *Probability and statistics*. Pearson Education, 2012.

- [17] Michael F Drummond, Mark J Sculpher, Karl Claxton, Greg L Stoddart, and George W Torrance. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford university press, 2015.
- [18] John Fox. *Applied regression analysis and generalized linear models*. Sage Publications, 2015.
- [19] Alastair M Gray, Philip M Clarke, Jane L Wolstenholme, and Sarah Wordsworth. *Applied methods of cost-effectiveness analysis in healthcare*, volume 3. Oxford University Press, 2011.
- [20] Michael L Metzker. Sequencing technologies—the next generation. *Nature reviews genetics*, 11(1):31, 2010.
- [21] David T Miller, Margaret P Adam, Swaroop Aradhya, Leslie G Biesecker, Arthur R Brothman, Nigel P Carter, Deanna M Church, John A Crolla, Evan E Eichler, Charles J Epstein, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *The American Journal of Human Genetics*, 86(5):749–764, 2010.
- [22] Glen R Monroe, Gerardus W Frederix, Sanne MC Savelberg, Tamar I De Vries, Karen J Duran, Jasper J Van Der Smagt, Paulien A Terhal, Peter M Van Hasselt, Hester Y Kroes, Nanda M Verhoeven-Duif, et al. Effectiveness of whole-exome sequencing and costs of the traditional diagnostic trajectory in children with intellectual disability. *Genetics in Medicine*, 18(9):949, 2016.
- [23] Gordon E Moore et al. Cramming more components onto integrated circuits, 1965.
- [24] Stavros Petrou and Alastair Gray. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *Bmj*, 342:d1766, 2011.
- [25] Siméon Denis Poisson. *Recherches sur la probabilité des jugements en matière criminelle et en matière civile précédées des règles générales du calcul des probabilités par SD Poisson*. Bachelier, 1837.
- [26] R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2019.
- [27] Silvia Regina Secoli, Marcelo Eidi Nita, Suzane Kioko Ono-Nita, and Moacyr Nobre. Avaliação de tecnologia em saúde. ii. a análise de custo-efetividade. *Arquivos de Gastroenterologia*, 47:329–333, 12 2010.
- [28] Letícia Krauss Silva. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o sus. *Ciência & Saúde Coletiva*, 8:501–520, 2003.
- [29] Patrícia Coelho de Soárez, Marta Oliveira Soares, and Hillegonda Maria Dutilh Novaes. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*, 19:4209–4222, 2014.
- [30] Siddharth Srivastava, Julie S Cohen, Hilary Vernon, Kristin Barañano, Rebecca McClellan, Leila Jamal, SakkuBai Naidu, and Ali Fatemi. Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Annals of neurology*, 76(4):473–483, 2014.
- [31] Zornitza Stark, Tiong Y Tan, Belinda Chong, Gemma R Brett, Patrick Yap, Maie Walsh, Alison Yeung, Heidi Peters, Dylan Mordaunt, Shannon Cowie, et al. A prospective evaluation of whole-exome sequencing as a first-tier molecular test in infants with suspected monogenic disorders. *Genetics in medicine*, 18(11):1090, 2016.

- [32] Julien Thevenon, Yannis Duffourd, Alice Masurel-Paulet, M Lefebvre, François Feillet, S El Chehadeh-Djebbar, J St-Onge, A Steinmetz, Frédéric Huet, M Chouchane, et al. Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clinical genetics*, 89(6):700–707, 2016.
- [33] Milton C Weinstein and William B Stason. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England journal of medicine*, 296(13):716–721, 1977.
- [34] Kris A Wetterstrand. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). www.genome.gov/sequencingcostsdata. Acessado em 15 de dez. 2018.
- [35] Yaping Yang, Donna M Muzny, Fan Xia, Zhiyiv Niu, Richard Person, Yan Ding, Patricia Ward, Alicia Braxton, Min Wang, Christian Buhay, et al. Molecular findings among patients referred for clinical whole-exome sequencing. *Jama*, 312(18):1870–1879, 2014.

Apêndice

```
library(magrittr)
library(tibble)

BetaParams <- function(mu, sig) {
  sig <- ifelse(sig > 0.5^2, 0.5^2, sig)
  alpha <- ((1 - mu)/sig - 1/mu) * mu^2
  beta <- alpha * (1/mu - 1)
  return(params = list(alpha = alpha, beta = beta))
}

ComputeTree <- function(Exame,
                        REx, RArr, RCa,
                        CEx, CArr, CCa) {

  if (Exame == 'Cariótipo com Array') {
    return(data.frame(
      Exame = Exame,
      Custo_esper = CCa + (1-RCa)*CArr,
      Efetiv_esper = 100*RCa + 100*(1-RCa)*RArr
    ))
  }
  # Cariótipo com Array e Exoma
  else if (Exame == 'Cariótipo') {
    return(data.frame(
      Exame = Exame,
      Custo_esper = CCa + (1-RCa)*CArr + (1-RCa)*(1-RArr)*CEx,
      Efetiv_esper = 100*RCa + 100*(1-RCa)*RArr + 100*(1-RCa)*(1-RArr)*REx
    ))
  }
}
```

```

else if (Exame == 'Microarray') {
  return(data.frame(
    Exame = Exame,
    Custo_esper = CArr + (1-RArr)*CEx,
    Efetiv_esper = 100*RArr + 100*(1-RArr)*REx
  ))
}

else if (Exame == 'Exoma') {
  return(data.frame(
    Exame = Exame,
    Custo_esper = CEx + (1-REx)*CArr,
    Efetiv_esper = 100*REx + 100*(1-REx)*RArr
  ))
}
}

ComputerCEI <- function(df, Exame, base) {
  df$Custo_incr[df$Exame == Exame] <- df$Custo_esper[df$Exame == Exame] - base
  df$Efetiv_incr[df$Exame == Exame] <- df$Efetiv_esper[df$Exame == Exame] - base
  df$RCEI[df$Exame == Exame] <- df$Custo_incr[df$Exame == Exame] / df$Efetiv_incr[df$Exame == Exame]
  return(df)
}

param <- list(
  Exoma = list(
    Rend = list(base = 0.32),
    Custo = list(base = 6950)
  ),
  Microarray = list(
    Rend = list(base = 0.14),
    Custo = list(base = 3490)
  ),
  Cariotipo = list(
    Rend = list(base = 0.03),
    Custo = list(base = 1377)
  )
)

nrun <- 1000
## Exoma
REx <- c(27, 32, 41, 32.5, 27.2) / 100
REx_simul <- BetaParams(mean(REx), var(REx)) %$%
  rbeta(nrun, alpha, beta)
CEx <- 6000
CV_Ex <- 0.02

```

```

CEx_simul <- rgamma(nrun, mean(CEx) * CV_Ex, rate = CV_Ex)

## Array
RArr <- c(
  10, 14, 10, 9.8, 13.7, 18.6, 5.1, 11, 16.8, 13.6, 20, 16.7, 16, 55,
  5.6, 35, 5.6, 10, 9.6, 7, 13.8, 6.9, 7.6, 6.3, 16.4, 5.3, 15.6, 7.8,
  6.4, 18, 11.8, 17.1
) / 100
RArr_simul <- BetaParams(mean(RArr), var(RArr)) %$%
  rbeta(nrun, alpha, beta)
CArr <- 3400
CV_Arr <- 0.1
CArr_simul <- rgamma(nrun, mean(CArr) * CV_Arr, rate = CV_Arr)

## Cariotipo
RCa_simul <- BetaParams(0.03, 0.00001) %$%
  rbeta(nrun, alpha, beta)
CCa <- 1400
CV_Ca <- 0.15
CCa_simul <- rgamma(nrun, mean(CCa) * CV_Ca, rate = CV_Ca)

## bind data
anal_sens <- rbind(
  ComputeTree(
    'Cariótipo',
    REx_simul, RArr_simul, RCa_simul,
    CEx_simul, CArr_simul, CCa_simul
  ),
  ComputeTree(
    'Microarray',
    REx_simul, RArr_simul, RCa_simul,
    CEx_simul, CArr_simul, CCa_simul
  ),
  ComputeTree(
    'Exoma',
    REx_simul, RArr_simul, RCa_simul,
    CEx_simul, CArr_simul, CCa_simul
  ),
  ComputeTree(
    'Cariótipo com Array',
    REx_simul, RArr_simul, RCa_simul,
    CEx_simul, CArr_simul, CCa_simul
  )
)
anal_sens$CER <- anal_sens$Custo_esper / anal_sens$Efetiv_esper

```

```

## RCEI
anal_sens %<>%
  ComputeRCEI('Microarray', 'Cariótipo') %>%
  ComputeRCEI('Exoma', 'Cariótipo')

## tornado data
base_cariotipo <- ComputeTree(
  'Cariótipo',
  param$Exoma$Rend$base, param$Microarray$Rend$base, param$Cariotipo$Rend$base,
  param$Exoma$Custo$base, param$Microarray$Custo$base, param$Cariotipo$Custo$base,
  )

list(
  anal_sens = anal_sens,
  base_cariotipo = base_cariotipo,
  REx_simul = REx_simul, CEx_simul = CEx_simul,
  RArr_simul = RArr_simul, CArr_simul = CArr_simul,
  RCa_simul = RCa_simul, CCa_simul = CCa_simul
)

```