

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

23 de Janeiro 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 [12, 21] e custo em constante queda [16, 23]. 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 aplica uma análise de custo-efetividade para o diagnóstico de pacientes com deficiência intelectual, modelando o processo de diagnóstico em uma árvore de decisão. Além disso, é feita uma análise de sensibilidade nesse modelo para verificar quais fatores têm mais impacto na relação custo-efetividade. Os resultados indicam que !!!!!!!!!!!!!!!.

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 [16] (*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.

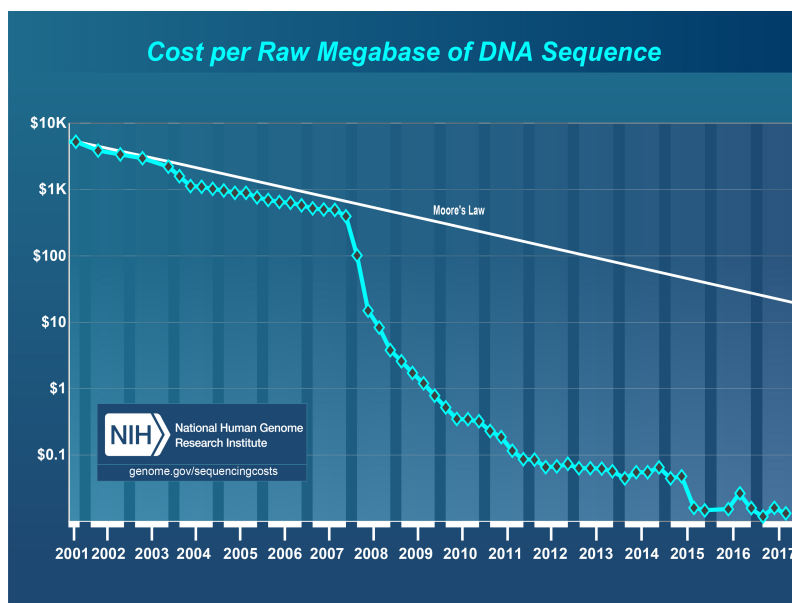


Figura 1: Gráfico de linhas do custo por megabase de sequência de DNA entre 2001 e 2017 (linha azul) e reta prevista pela Lei de Moore [18] (linha branca) aplicada no custo dessa tecnologia. Note que a escala é logarítmica e que houve uma queda de custo drástica a partir de 2008. Fonte: Instituto Nacional de Saúde (Estados Unidos) [23].

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 efetividade 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.

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 [12, 21]. 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 aplica 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 seja, o primeiro a ser utilizado na investigação diagnóstica. Os exames considerados são: análise de cariótipo (abreviado “cariótipo”), microarranjo e sequenciamento completo do exoma (abreviado para “exoma”). Atualmente, o exame de primeira linha para esses casos é o !!!!!!!!!!!!!!!!, sendo conduzido os exames !!!!!!!! e !!!!!!!! caso ele 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 (i) com deficiência intelectual inespecífica e (ii) !!!!!!!! com quadro sindrômico específico de herança monogênica presumida. A elaboração do modelo matemático tem como perspectiva 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 [10, 14, 15, 19, 20].

As diferentes estratégias são comparadas entre si através da razão custo-efetividade incremental (RCEI) ou do inglês *Incremental Cost Effectiveness 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 efetividade (efetividade incremental) [1] (CITAR TB ESSE ARTIGO AQUI: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032010000400002) O custo é medido em unidades monetárias e a efetividade é medida 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 [15].

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 [17, 7, 8].

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 efetividades. 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 uma efetividade 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 efetividades; para o próximo nível, em cada nó é associado um custo e uma efetividade que é a média dos custos e efetividades 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 efetividades esperadas ao se tomar cada decisão [15].

A árvore elaborada para avaliar diagnóstico em pacientes com deficiência intelectual está esquematizada na Figura ???. 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 (E_f) 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 ($100E_f$). O custo foi calculado com base no valor comercial encontrado em laboratórios brasileiros determinados por especialista. 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 da efetividade esperada para cada decisão. Em contrapartida, o custo esperado para cada decisão deve ser calculado como descrito no parágrafo anterior.

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, 9, 22]. 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 da efetividade dos exames na literatura) é a que consiste em variar os parâmetros do modelo (custos e efetividades dos exames) de acordo com uma distribuição *a priori* determinada pela natureza do parâmetro e estimativas usadas ou opinião de especialistas [11]. Para os custos, o mais apropriado é o uso de das distribuições LogNormal ou Gama, que têm como suporte $[0, \infty]$ [11, 15], e para as efetividades, é adequado o uso da distribuição Beta, que tem como suporte $[0, 1]$ [11, 15].

A parametrização da LogNormal é $C \sim \text{LogNormal}(\mu, \sigma^2)$, em que os estimadores de máxima verossimilhança de μ e σ^2 são, respectivamente, $\hat{\mu} = \frac{1}{n} \sum \ln c_i$ e $\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{n} \sum (\ln c_i - \hat{\mu})^2$ [13]. A parametrização da Beta é $E \sim \text{Beta}(\alpha, \beta)$, 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 $\hat{\beta} = (1 - \bar{E}) \left(\frac{\bar{E}(1-\bar{E})}{S_E^2} - 1 \right)$ [13]. Essas estimativas foram usadas como parâmetros das distribuições, que por sua vez foram usadas na análise de sensibilidade.

Resultados

Discussão

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] 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.
- [9] 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.
- [10] Andrew Briggs, Mark Sculpher, and Karl Claxton. *Decision modelling for health economic evaluation*. OUP Oxford, 2006.
- [11] Andrew H Briggs. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*, 17(5):479–500, 2000.
- [12] 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.
- [13] Morris H DeGroot and Mark J Schervish. *Probability and statistics*. Pearson Education, 2012.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Michael L Metzker. Sequencing technologies—the next generation. *Nature reviews genetics*, 11(1):31, 2010.
- [17] Stavros Petrou and Alastair Gray. Economic evaluation using decision analytical modelling: design, conduct, analysis, and reporting. *Bmj*, 342:d1766, 2011.
- [18] I Present. Cramming more components onto integrated circuits. *Readings in computer architecture*, 56, 2000.
- [19] 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.

- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Kris A Wetterstrand. DNA Sequencing Costs: Data from the NHGRI Genome Sequencing Program (GSP). www.genome.gov/sequencingcostsdata. Acessado em 15 de dez. 2018.