

DELIBERAÇÃO N.º 107/CD/2019

Nos termos do disposto no n.º 1 do artigo 2.º da Portaria n.º 391/2019, de 30 de outubro, as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, estabelecem os princípios e os métodos utilizados para gerar a melhor evidência de valor económico, de forma a apoiar a tomada de decisão no âmbito dos procedimentos e dos processos de avaliação económica de tecnologias de saúde.

A Portaria n.º 391/2019, de 30 de outubro, aprovou os princípios e a caracterização das Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, e previu no n.º 2 do seu artigo 2.º que estas Orientações Metodológicas constassem de documento aprovado pelo Conselho Diretivo do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e de Produtos de Saúde, I. P. (INFARMED, I. P.), a publicar, na sua página eletrónica.

Neste contexto e tendo por base o trabalho desenvolvido por um grupo de peritos constituído no âmbito da Comissão de Avaliação das Tecnologias de Saúde (CATS) foram elaboradas as Orientações Metodológicas para Estudos de Tecnologias de Saúde, que ora se aprovam.

Assim, nos termos do n.º 2 do artigo 2.º da Portaria n.º 391/2019, de 30 de outubro, Conselho Diretivo do INFARMED, I.P., delibera:

1 – São aprovadas as Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, as quais constam do anexo à presente deliberação e dela fazem parte integrante.

2 – O Conselho Diretivo delibera ainda a publicação da versão completa do documento elaborado pelo grupo de peritos relativo às Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde, em edição bilingue.

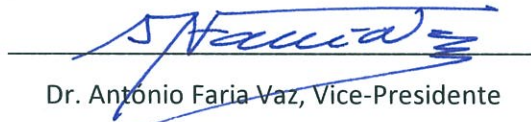
3 - A presente deliberação é publicada na página eletrónica do INFARMED, I.P.

INFARMED, 12 de dezembro de 2019

O Conselho Diretivo



Dr. Rui Santos Ivo, Presidente



Dr. António Faria Vaz, Vice-Presidente



Dra. Cláudia Belo Ferreira, Vogal

ANEXO

Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Tecnologias de Saúde

(Portaria n.º 391/2019, de 30 de outubro)

1. Princípios de avaliação

1. Estas orientações metodológicas especificam os princípios e métodos utilizados para produzir evidência da vantagem económica para apoio à tomada de decisão no processo de comparticipação/financiamento.

1.1. As Orientações Metodológicas deverão ser utilizadas tanto pelas empresas na preparação da evidência a submeter ao INFARMED, I.P., como pelos peritos independentes na avaliação da evidência submetida.

1.2. As Orientações Metodológicas têm como princípio guiar a avaliação da evidência económica submetida quanto à sua adequação, abrangência, e qualidade para permitir identificar os resultados mais verosímeis e relevantes no que diz respeito à vantagem económica das tecnologias de saúde. É importante reconhecer que as condições de avaliação podem alterar-se com o tempo (por exemplo o preço das tecnologias de saúde, novos comparadores, nova evidência disponível) o que implica que a vantagem económica também se pode alterar. Assim sendo, o processo de avaliação deve ser dinâmico, devendo informar não só a primeira avaliação, mas também as renegociações das condições de financiamento.

1.2.1. A incerteza decorre tipicamente do facto dos estudos que servem de base à decisão serem amostrais. Contudo, a incerteza pode também estar associada a outros aspetos, como por exemplo aos pressupostos do modelo, à falta de representatividade da evidência em relação ao contexto da decisão, ou à fraca qualidade da evidência, introduzindo assim a possibilidade de vieses. A incerteza na evidência de base pode resultar em incerteza na própria decisão final, introduzindo a possibilidade da decisão tomada não ser a mais correta, com consequências para a saúde dos doentes. Deste modo, quando a decisão final envolver incerteza considerada significativa, deverá incentivar-se a obtenção de evidência adicional, para mitigar a(s) fonte(s) dessa

incerteza, e permitir uma revisão atempada da decisão (na reavaliação), evitando assim potenciais consequências negativas para os futuros doentes (este aspeto será aprofundado na Secção 14).

1.2.2. A incerteza pode decorrer também do facto da validade externa da evidência ser questionável. Neste caso, os resultados em saúde e/ou custos referentes a utilização da tecnologia no contexto português devem ser verificados. Tal evidência deve ser considerada na fase de reavaliação.

1.3. Em todas as fases da avaliação (incluindo reavaliações) é fundamental identificar todas as fontes de incerteza relevantes (isto é, que podem ter implicações significativas). O processo de tomada de decisão deve julgar adequadamente as incertezas identificadas e, eventualmente, considerar a realização de estudos adicionais no futuro que lidem com as incertezas identificadas. É, porém, importante reconhecer que, depois de uma tecnologia estar disponível na prática clínica, pode não ser possível conduzir um novo ensaio clínico aleatorizado (RCT) (gerador de evidência comparativa), pelo que a capacidade de obtenção de informação de eficácia relativa se torna limitada. Neste, e noutros casos, é importante considerar se há possibilidade da investigação pretendida não ser conduzida e não reportar (este aspeto será aprofundado na Secção 14).

1.4. Convém referir que o nível de incerteza e a relevância da incerteza e, conseqüentemente, a necessidade de investigação adicional, depende do preço da tecnologia em avaliação. A incerteza atinge o nível mais elevado ao preço a que a tecnologia se torna custo-efetiva (ou seja, quando o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI) é igual ao valor do 'limiar de custo-efetividade' (ver Secção 14)). Preços inferiores implicam uma redução da incerteza da decisão, e, se a redução de preço for suficiente, a recolha de evidência adicional pode deixar de se justificar.

2. O processo de avaliação visa identificar a evidência sobre os efeitos em saúde e os custos (esperados) para o SNS associados à (nova) tecnologia, em relação às alternativas relevantes, bem como descrever a incerteza e identificar as suas fontes.
3. A tomada de decisão requer a ponderação dos ganhos em saúde esperados da nova tecnologia face aos custos adicionais que a mesma possa acarretar para o SNS.

3.1. Para apoiar as negociações contratuais, todas as análises apresentadas pela empresa devem calcular os custos de oportunidade, utilizando intervalos de limiares de custo-efetividade entre 10.000 EUR por ano de vida ajustado pela qualidade (*quality-adjusted life year, QALY*) e 100.000 EUR por QALY.

3.2. Na submissão de evidência de custo-efetividade, a empresa indica o preço proposto para a tecnologia em avaliação. No entanto, o preço final é apenas determinado após negociação. Assim sendo, e para adequadamente informar o processo de tomada de decisão, a avaliação deve identificar o preço a que a tecnologia se torna custo-efetiva, para os intervalos de limiares de custo-efetividade mencionados no ponto anterior.

2. Comparadores

1. A seleção de comparadores é efetuada pela CATS na fase de definição do âmbito da avaliação, ou seja, antes da avaliação da evidência farmacoterapêutica e económica. Nesta fase, a seleção dos comparadores deve ser abrangente e todos os comparadores eventualmente relevantes devem ser identificados.
2. A avaliação económica é comparativa, uma vez que os custos e consequências incrementais de uma nova tecnologia dependem dos custos e consequências da(s) alternativa(s) com as quais é comparada. A restrição de comparadores *ex ante* pode excluir a tecnologia mais eficiente, levando o SNS a optar por tecnologias com custos incrementais excessivos para as consequências incrementais que apresentam.
3. Os comparadores devem incluir todas as opções suscetíveis de ser adotadas para controlar a doença na ausência da nova tecnologia. A seleção de uma dada intervenção para comparador não se traduz num julgamento sobre a sua eficácia, pelo que a mesma deve ser incluída como comparador, mesmo que alegadamente seja menos benéfica do que a nova tecnologia.
4. O padrão de tratamento pode englobar várias tecnologias e intervenções. A avaliação económica deve comparar a nova tecnologia com todas as tecnologias alternativas, numa análise incremental completa, em que cada uma é considerada individualmente e não combinada num único comparador misto.

5. Quando estiver bem estabelecida qual a alternativa mais eficiente, a comparação pode ser realizada apenas com esta. O critério utilizado para medir a eficiência, e o resultado desta medição, que justificam a opção por uma alternativa única, devem ser claramente apresentados
6. Num *comparador misto*, as tecnologias em comparação são consideradas em conjunto. Num comparador misto, os custos e consequências em saúde consistem na média dos custos e consequências de cada tecnologia, ponderados segundo a sua proporção relativa no conjunto. Este tipo de comparador contribui para uma comparação enviesada uma vez que não é tão custo-efetivo como a tecnologia mais custo-efetiva do conjunto, sendo, por isso, desaconselhado.
7. Todas as estratégias (ou tecnologias) aprovadas para a população-alvo e subgrupos, ou que não estando aprovadas são utilizadas na prática clínica (uso bem estabelecido), devem ser incluídas como comparadores.
8. As opções terapêuticas inativas (ou “não fazer nada”) incluem os melhores cuidados de suporte e observação vigilante. Os melhores cuidados de suporte visam melhorar ou manter a qualidade de vida dos doentes, sem pretender curar ou deter a progressão da doença. A vigilância consiste em monitorizar os doentes até ser necessário tratamento. Se estas opções forem consideradas pela CATS como relevantes na prática clínica em Portugal para tratamento da doença alvo da nova tecnologia, devem ser incluídas como comparadores.
9. A *sequenciação* refere-se a situações em que a tecnologia é facultada após o insucesso do tratamento com uma tecnologia administrada anteriormente. As sequências terapêuticas são mais frequentes no tratamento de doenças crónicas, em que se pretende a intensificação ou a descontinuação do tratamento, devido a ausência de eficácia ou a toxicidade (por exemplo na diabetes, artrite reumatóide, psoríase) e em avaliações de fármacos oncológicos, nomeadamente nas neoplasias em estádios iniciais. Modelar sequências terapêuticas poderá ser importante para permitir a quantificação de resultados a longo prazo e definir a linha terapêutica a que a nova tecnologia melhor se adapta. Por exemplo, uma sequência iniciada com uma tecnologia menos eficaz e mais barata, seguida de outra mais eficaz e mais dispendiosa, pode atingir benefícios idênticos com custos inferiores. Devem ser considerados os comparadores em sequências alternativas e, quando relevante, em sequências que incluem a nova tecnologia em diferentes regimes terapêuticos, se tal procedimento estiver de acordo com a recomendação farmacoterapêutica da CATS.

10. As regras *start-stop* referem-se a critérios para iniciar (*start*) ou suspender (*stop*) uma tecnologia num determinado doente. A introdução de critérios de *start-stop* pode melhorar o custo-efetividade, pela obtenção de benefícios em saúde a custos mais baixos, por exemplo, no caso em que o tratamento prossegue apenas nos doentes que respondem, ou quando a tecnologia é temporariamente descontinuada durante a remissão e reiniciada em caso de exacerbação da doença. As regras *start-stop* devem ser incluídas como opções alternativas para a utilização da nova tecnologia, se tal procedimento estiver de acordo com a recomendação farmacoterapêutica da CATS.

3. População e subgrupos

1. Na avaliação de novas tecnologias, a população-alvo é constituída pela população para a qual é solicitado financiamento, ou seja, a população-alvo reflete o grupo de indivíduos em que se pretende utilizar a nova tecnologia. A avaliação económica deve analisar a nova tecnologia na população-alvo e nos subgrupos relevantes, para os quais a CATS concluiu existir VTA.
2. Os doentes que formam a população-alvo podem apresentar uma variabilidade que afeta a magnitude dos benefícios ou dos custos totais de uma tecnologia. Se for possível explicar as diferenças de benefícios ou de custos por características conhecidas aquando da decisão sobre a tecnologia a utilizar, tais características poderão servir para definir 'subgrupos' de doentes.
3. Caso uma tecnologia nova seja custo-efetiva apenas em alguns subgrupos, a sua disponibilização para toda a população-alvo representaria uma perda líquida de resultados em saúde. A análise de subgrupos garante que a nova tecnologia é apenas disponibilizada aos doentes em que é custo-efetiva.
4. A análise de subgrupos deve ser efetuada quando existe evidência de heterogeneidade na população-alvo com consequências potenciais na avaliação económica, pelo poderão ser considerados subgrupos adicionais neste âmbito, desde que devidamente justificados. A heterogeneidade pode referir-se a diferenças na efetividade da nova tecnologia (ou seja, modificação do efeito terapêutico), a diferenças nos respetivos custos, no risco basal de episódios ou progressão e em outros parâmetros do modelo. Diferenças observadas em

qualquer um destes parâmetros constituem uma justificação para a análise de subgrupos, uma vez que a relação de custo-efetividade será afetada.

5. É difícil estabelecer a existência de heterogeneidade, sobretudo devido ao facto de os estudos, que revelam diferenças entre subgrupos, não serem geralmente desenhados para as identificar em termos causais ou carecerem de poder estatístico para produzir conclusões definitivas. Deste modo, a justificação de subgrupos tem de ser apoiada não só por evidência empírica, mas também por fundamentos clínicos ou de custo-efetividade robustos.
6. Quaisquer implicações práticas ou processuais da identificação do subgrupo a que pertence um doente, como seja a necessidade de efetuar um teste diagnóstico, devem ser incluídas na análise de custo-efetividade.
7. Apesar de serem recomendadas análises de subgrupos, a definição deve ser feita de forma cautelosa:
 - 7.1. Os subgrupos definidos com base na modificação do efeito terapêutico devem ser pré-especificados no processo de definição do âmbito, devendo a sua relevância ser aferida durante o processo de avaliação clínica. Nestes subgrupos, a análise de custo-efetividade pode utilizar um efeito terapêutico relativo específico de cada subgrupo.
 - 7.2. As análises de subgrupos que não são baseadas em modificação do efeito terapêutico podem ser importantes para a avaliação económica, se as diferenças entre os subgrupos afetarem o custo-efetividade, mesmo que não afetem a eficácia relativa. Por exemplo, os parâmetros tais como a diferença no risco basal, custos de tratamento ou Qualidade de Vida Relacionada com Saúde (QVRS), entre outros, podem divergir entre os subgrupos e afetar os resultados de custo-efetividade. É necessária justificação clínica, apoiada por evidência robusta e relevante, para quantificar as diferenças presumidas. No caso de subgrupos que não foram avaliados e aceites no processo de avaliação clínica, presume-se que terão um efeito terapêutico relativo igual ao de toda a população-alvo ou seja, inexistência de modificação do efeito.
 - 7.3. Se a autorização de introdução no mercado (AIM) se referir a um subgrupo do ensaio regulamentar, o efeito do tratamento a considerar deve refletir a realidade deste subgrupo e não a de toda a população. Adicionalmente, deve recorrer-se a uma análise de sensibilidade para testar o impacto da utilização do efeito terapêutico em toda a população.

8. As análises de subgrupos devem reportar resultados separados para todos os subgrupos, mesmo aqueles em que a tecnologia possa não ser custo-efetiva.

4. Avaliação do efeito terapêutico

1. Nesta secção, aborda-se a quantificação da efetividade de intervenções alternativas para utilização no modelo económico, incluindo a quantificação da incerteza sobre estes valores (por exemplo, expressa através de erro padrão ou intervalo de confiança).
2. Os princípios e as metodologias aplicadas devem seguir as orientações relativas à avaliação farmacoterapêutica elaboradas pela CATS e aprovadas pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P.. Contudo, poderão existir métodos e requisitos adicionais necessários à quantificação do(s) efeito(s) terapêutico(s) que são indispensáveis no modelo económico. As diferenças entre a evidência usada, analisada e revista pela CATS para definir o VTA, e a evidência usada para a avaliação económica, têm que ser devidamente justificadas.
3. Para a quantificação da efetividade de uma intervenção deve considerar-se toda a evidência relevante disponível, devendo utilizar-se preferencialmente a evidência proveniente de ensaios clínicos aleatorizados. Contudo, pode ser permitida a utilização de evidência de estudos não aleatorizados para a quantificação de efeito de tratamento nas seguintes circunstâncias:
 - Informar análise de cenários, quando os estudos não aleatorizados forem conduzidos no contexto português, mesmo na presença de estudos aleatorizados.
 - Informar o caso de referência, quando não exista evidência de ensaios clínicos aleatorizados, acompanhada de análise de sensibilidade em que o valor do efeito é variado até ao valor correspondente à hipótese de ausência de efeito da nova tecnologia. Esta análise de sensibilidade permitirá compreender o impacto nos custos e consequências em saúde, em caso de viés do estudo não aleatorizado a favor da nova tecnologia.
 - Base para a extrapolação temporal do efeito do tratamento para além do seguimento dos estudos aleatorizados, complementada por uma análise de sensibilidade a pressupostos alternativos sobre a duração do efeito terapêutico.
 - Para informar redes de evidência desconectadas (ver ponto 8 abaixo).
4. Toda a evidência considerada deve ser criticamente apreciada, devendo todas as limitações e as tentativas de ajustamento ser descritas de forma tão completa quanto possível, e as suas implicações deverão ser corretamente refletidas na análise de incerteza.

5. Nos casos em que a evidência de efetividade se basear em resultados intermédios (ou secundários) torna-se necessário justificar a sua ligação aos resultados finais implementados no modelo, em conformidade com as recomendações da CATS (ver Secção 10).
6. Seguindo as orientações relativas à avaliação farmacoterapêutica elaboradas pela CATS e aprovadas pelo Conselho Diretivo do INFARMED, I.P., quando for identificada mais do que uma fonte de informação, os estudos devem preferencialmente ser sintetizados em conjunto, utilizando metodologias adequadas como a meta-análise ou a meta-análise em rede.
7. A validade dos resultados da síntese deve ser discutida no contexto da validade dos estudos individuais que a integram e do potencial risco de viés de publicação, novamente em linha com a avaliação farmacoterapêutica efetuada pela CATS.
8. Quando a base de evidência inclui só estudos aleatorizados mas tem pelo menos dois elementos não conectados (rede desconectada), podem ser consideradas outras abordagens visando a ligação dos elementos separados da rede. Estas incluem, por ordem preferencial: (i) alargar a rede de evidências para ter em conta evidência indireta de 2ª e 3ª ordem; (ii) alargar a base da evidência para incluir, por exemplo, outras populações (por exemplo utilizar dados de adultos para informar uma avaliação de tratamentos pediátricos); (iii) introduzir pressupostos sobre os efeitos terapêuticos (por exemplo equivalência ou permutabilidade); ou (iv) utilizar métodos de ajustamento não ancorados (*unanchored*) (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*, MAIC, ou *Simulated Treatment Comparisons* – STC), ou dados observacionais ou opinião de peritos para complementar o(s) efeito(s) terapêutico(s) relativo(s) das tecnologias em falta. Os resultados de tais análises devem ser interpretados com precaução.
9. Quando a evidência de efetividade inclui estudos observacionais de um único braço, métodos de comparação indireta de ajustamento populacional podem ser utilizados (MAIC ou STC), desde que claramente justificados e desde que sejam seguidas as melhores práticas metodológicas. Os seus resultados devem ser interpretados com precaução.

5. Horizonte temporal

1. O horizonte temporal utilizado no modelo de custo-efetividade deve ser suficientemente longo para incluir todas as diferenças relevantes das tecnologias em comparação, em termos de custos e consequências, incluindo quaisquer efeitos intencionais e não intencionais relacionados com o tratamento ou com a doença-. Em termos genéricos, um horizonte temporal até ao final da vida apresenta-se como a abordagem mais adequada não só para doenças crónicas, mas

também para situações agudas em que possam existir efeitos sobre a mortalidade ou incapacidade de longo prazo.

2. O horizonte temporal deve ser idêntico para os custos e consequências, de modo a ser atribuída igual relevância a cada dimensão.
3. Horizontes temporais para além da longevidade dos doentes apenas serão aceites como análise de sensibilidade face ao caso de referência. Horizontes temporais superiores à longevidade dos doentes podem ser relevantes, por exemplo nas situações relativas a tratamento de doenças infecciosas onde exista a possibilidade de transmissão a outros indivíduos (não incluídos na população inicial e que podem exceder a longevidade desta). Embora esta opção seja teoricamente exequível, a modelação destes efeitos de muito longo prazo apresenta-se com incerteza adicional (e provavelmente substancial).
4. A análise de sensibilidade (ver Secção 14) deverá contemplar horizontes temporais alternativos inferiores ao tempo até ao final de vida.

6. Técnicas de análise

1. As consequências para a saúde podem ser expressas das seguintes formas:
 - Em unidades clínicas, obtidas diretamente de estudos clínicos, incluindo resultados sub-rogados;
 - Utilizando medidas que combinam ganhos na esperança de vida e QVRS, usando normalmente anos de vida ajustados pela qualidade (*quality-adjusted life years, QALY*).
2. Recomenda-se expressar as consequências em termos de QALY porque: (i) incorporam sistematicamente a QVRS; (ii) consideram a perspetiva dos doentes e as preferências da sociedade; (iii) permitem a comparação de diferentes terapêuticas para diferentes doenças através de um indicador idêntico que permite medir os custos de oportunidade do financiamento de uma nova tecnologia; e (iv) são a medida mais frequentemente utilizada na literatura de avaliação económica e são largamente utilizados por agências nacionais de avaliação de tecnologias da saúde.

3. Note-se que os instrumentos que permitem calcular os QALY podem nem sempre estar disponíveis nos ensaios clínicos aleatorizados relevantes. Recomenda-se, nesse caso, a utilização de outro tipo de evidência (ver Secção 12), em vez de expressar as consequências em unidades diferentes dos QALY.
4. Devem ser tomadas as decisões mais apropriadas para o setor da saúde, ou seja, que o objetivo da avaliação de tecnologias de saúde consiste na maximização da saúde da população, tendo em conta o orçamento disponível no setor da saúde. Assim, não são aceites análises de custo-benefício com consequências expressas em termos monetários.
5. Os custos devem ser avaliados de acordo com os princípios mencionados nas Secções 7 e 8, independentemente da técnica de análise utilizada.

7. Perspetiva

1. A perspetiva é o ponto de vista a partir do qual são avaliados os custos e consequências da intervenção e comparadores. A definição e explicitação da perspetiva adotada é fundamental em qualquer avaliação económica, visto definir os recursos e consequências a incluir e valorar na análise.
2. No caso de referência, a perspetiva dos custos deve ser a do SNS. A perspetiva das consequências deve considerar todos os efeitos em termos de saúde para os doentes atuais. Pretende-se com esta abordagem que as decisões de financiamento maximizem a saúde da população de acordo com os recursos disponíveis, promovendo assim uma afetação de recursos eficiente no seio do SNS. A perspetiva da sociedade, pelo contrário, implica a capacidade de calcular e agregar benefícios de saúde ganhos e perdidos devido a custos de oportunidade entre os vários setores, o que se poderia tornar extremamente complexo.
3. A consideração apenas dos doentes atuais significa a exclusão, no caso de referência, das consequências e custos para futuros doentes (por exemplo, os infetados pelos atuais doentes), famílias e cuidadores informais.
4. É possível apresentar, numa análise de cenário, as consequências clínicas e custos e/ou poupanças que recaem noutros setores públicos e/ou privados. A natureza e relevância destes custos deve ser claramente justificada e consubstanciada por evidência adequada, embora os mesmos não devam ser incluídos no RCEI do caso de referência, nem deva ser estimado um

RCEI adicional. Nesta situação, os custos e/ou poupanças que não são imputáveis ao orçamento do SNS devem ser apresentados de forma pormenorizada e com o seguinte detalhe: custos e/ou poupanças para outros setores do Estado, não imputáveis ao orçamento do SNS; custos e/ou poupanças para o doente, cuidadores e familiares; consequências clínicas para os cuidadores e familiares.

5. Podem ainda ser apresentados o impacto, medido em termos de dias, na capacidade de trabalhar do doente, cuidadores e familiares, assim como as consequências na saúde e qualidade de vida para cuidadores e familiares.

8. Identificação, medição e valoração dos custos

1. A identificação dos recursos de saúde é tão relevante como a medição da efetividade. Embora a estimação dos custos de tratamento constitua um elemento fundamental do cálculo do RCEI, este parâmetro recebe muito menos atenção do que a que é dada aos dados de efetividade.
2. Os recursos de saúde a considerar devem estar em conformidade com a perspetiva do SNS, ou seja, apenas os custos com reflexo no orçamento do SNS devem ser considerados.
3. No entanto, os custos dos cuidados sociais, tais como os cuidados continuados ou os cuidados paliativos, por exemplo, se comparticipados pelo SNS, devem ser incluídos no caso de referência.
4. Não devem ser incluídos os custos não relacionados com a doença, tais como os custos futuros não relacionados com a doença decorrentes da sobrevivência. Este tipo de custos não deve ser incluído na análise, visto poder penalizar terapêuticas que aumentam a sobrevida, pela inclusão de custos não relacionados com a doença.
5. Deve ser facultada separadamente e de modo detalhado, informação sobre os recursos de saúde utilizados (medidos em unidades físicas) e a forma como os mesmos são valorados (preços ou custos unitários).
6. No que se refere aos custos do tratamento, deverá ser incluída informação detalhada sobre:
 - O preço da embalagem do medicamento, forma de apresentação com especificação do número de comprimidos, ampolas, etc. incluídos na embalagem, dosagem, etc., e qualquer outra informação considerada relevante;

- O preço do(s) comparador(es), forma de apresentação com especificação do número de comprimidos, ampolas, etc. incluídos na embalagem, dosagem, etc., e qualquer outra informação considerada relevante;
 - O tratamento recomendado (dosagem, número de administrações, duração, etc.);
 - Custo por comprimido, ampola, etc., e custos totais por mês e/ou por ciclo;
7. O cálculo das unidades de medicamento requeridas deve considerar perdas (desperdício) resultantes, por exemplo, dos regimes posológicos.
 8. A identificação dos recursos de saúde relevantes deve basear-se na prática nacional, através da recolha direta de dados ou do recurso a fontes nacionais publicadas. A obtenção de informação através de painéis de peritos deve ser explicitamente referida, devendo estes painéis obedecer às regras estabelecidas na Secção 12.
 9. Caso sejam utilizados dados internacionais para contabilizar o consumo de recursos de saúde, a validação dos resultados deve ser efetuada por painéis de peritos constituídos por profissionais a exercerem funções em contexto nacional. Para orientações adicionais sobre este tema, consultar a secção sobre pareceres dos peritos (Secção 12).
 10. Os custos ou preços unitários devem basear-se em fontes nacionais publicadas. Os recursos associados aos cuidados de saúde devem ser valorados aos custos ou preços unitários praticados no SNS. É dada preferência aos preços oficiais publicados, dado que, neste contexto, estes constituem indicadores válidos dos custos unitários. O uso de outras fontes de preços ou custos unitários tem de ser claramente justificado e sujeito a análise de sensibilidade.
 11. Quando se utilizam preços do SNS deve considerar-se, para a valoração dos recursos, o preço mais recente.
 12. Os preços ou custos unitários devem ser os efetivamente pagos pelo SNS, incluindo, portanto, o IVA. Os co-pagamentos a cargo do doente não devem ser considerados.
 13. Com exceção dos preços do SNS, todos os preços e custos que, à data da submissão do estudo de avaliação económica, tenham mais de dois anos, devem ser ajustados de acordo com a taxa da inflação observada. Os dados sobre a inflação devem ser obtidos de fontes oficiais como seja o Instituto Nacional de Estatística e corresponderem à média anual do Índice de Preços no Consumidor exceto habitação.
 14. Se o horizonte temporal da análise económica for superior a um ano, todos os custos têm de ser atualizados (Ver Secção 16).

9. Medição e valoração dos efeitos em saúde

1. Os efeitos na saúde devem ser expressos em QALY. As alterações na quantidade e qualidade de vida devem ser referidas separadamente e ser acompanhadas de uma explicação clara sobre a forma como estas medidas foram combinadas, quais os pressupostos considerados e quais os métodos utilizados para cálculo dos QALYs.
2. A QVRS deve ser medida a partir de populações de doentes relevantes.
3. O EQ-5D-5L é o instrumento preferido para avaliar a QVRS, devendo ser utilizadas as tarifas portuguesas. Caso a informação não esteja disponível com base no EQ-5D-5L deve ser utilizado o algoritmo de mapeamento relativo às tarifas portuguesas quando este se encontrar publicado. Entretanto, e enquanto o algoritmo de mapeamento não estiver disponível, pode ser utilizado o EQ-5D-3L com as tarifas portuguesas. Caso o EQ-5D não se encontre disponível, podem igualmente ser utilizadas outros instrumentos genéricos baseados em preferências, como o SF-6D ou o HUI (HUI 1, HUI 2 ou HUI 3) devendo, contudo, justificar-se a sua escolha.
4. Quando existem, devem ser utilizadas as tarifas portuguesas publicadas. Na ausência destas tarifas (ou seja, quando se opte por outro instrumento baseado em preferências, como por exemplo o HUI), é possível utilizar tarifas baseadas em preferências de estudos internacionais, sujeitas a uma análise crítica da sua qualidade. Contudo, a população subjacente às preferências deve ser claramente descrita, bem como a respetiva relevância para o contexto português.
5. Se a QVRS não tiver sido obtida durante os estudos clínicos usados para avaliar a efetividade do tratamento, o EQ-5D ou resultados de outros instrumentos genéricos baseados em preferências podem ser obtidos: (i) com base na literatura; (ii) através de estudos observacionais; (iii) através de inquéritos desenhados para o efeito.
6. Os métodos de identificação de dados derivados da literatura devem ser claros, metódicos, exaustivos e transparentes, devendo a escolha dos dados ser claramente explicada, de acordo com a Secção 4. Caso as medidas da QVRS sejam obtidas a partir de estudos observacionais, estes devem ser claramente descritos e a qualidade da evidência e a sua adequação ao contexto português deve ser discutida. Nas situações em que a QVRS tenha sido obtida a partir de inquéritos desenhados para o efeito, estes devem ser integralmente descritos, devendo ser justificado o desenho do estudo e discutida a sua adequação ao contexto em estudo. Em

qualquer uma destas situações, os dados deverão ser adaptados ao contexto em análise e os métodos de adaptação deverão ser claramente descritos e justificados.

7. Na ausência de dados relevantes sobre a utilidade recolhida a partir dos instrumentos genéricos acima referidos, podem utilizar-se alternativamente dados de mapeamento para o EQ-5D obtidos de outros instrumentos específicos da doença ou genéricos. A apresentação das utilidades mapeadas deve incluir uma descrição detalhada do algoritmo de mapeamento, dos estudos em que se baseou a função de mapeamento e da relevância da medida para a população em causa. A medida escolhida tem de ser adequada à finalidade, ou seja, deve descrever com rigor os estádios de saúde que ocorrem na doença em análise. Devem igualmente ser facultados os pormenores sobre a derivação, validação e relevância de qualquer instrumento psicométrico utilizado, juntamente com uma descrição da evidência publicada que o suporta. Neste tipo de análise, a evidência das utilidades utilizada no modelo de custo-efetividade estará provavelmente associada a um nível acrescido de incerteza. Adicionalmente, é dada preferência aos algoritmos publicados em revistas de circulação internacional com arbitragem científica.
8. Caso o EQ-5D não seja considerado adequado, deve ser apresentada evidência empírica sobre a falta de validade de conteúdo e/ou de sensibilidade, que demonstre tal ausência na avaliação de dimensões importantes. Nestas situações aceita-se que sejam utilizados outros instrumentos, incluindo novas dimensões desenvolvidas para adicionar/suplementar os instrumentos genéricos baseados em preferências já existentes (e.g. *bolt-ons*), que devem ser claramente justificados.

10. Desenho dos estudos e modelação

1. Existem duas abordagens alternativas para avaliação do custo-efetividade: análise no âmbito do ensaio clínico e aplicação de modelos de decisão, sendo que a primeira raramente é adequada para avaliação económica. Contrariamente às análises no âmbito de um ensaio clínico, os modelos de custo-efetividade permitem a combinação de várias fontes de dados (primárias e/ou secundárias) e facilitam a extrapolação, pelo que a análise de decisão é a abordagem mais utilizada e envolve a descrição do curso da doença e o modo como são afetados pelas intervenções, utilizando uma série de eventos ou estados de saúde.
2. A especificação de um modelo de custo-efetividade envolve normalmente várias etapas. No âmbito destas orientações metodológicas consideram-se as seguintes:

2.1. Conceptualização: processo de traduzir o problema de decisão num modelo com uma determinada estrutura.

2.2. Parametização: processo de seleção, análise e manuseamento da evidência relevante, para que possa ser utilizada para construir o modelo.

2.3. Implementação: processo de construção do modelo em suporte informático.

Conceptualização e parametrização do modelo

3. O processo de conceptualização do modelo, visando definir uma estrutura apropriada, requer conhecimentos sobre a doença, o seu impacto nos doentes e a sua gestão pelo sistema de saúde, bem como conhecimentos sobre os efeitos da nova tecnologia e dos seus comparadores (por exemplo quais os efeitos a incluir no modelo de custo-efetividade e respetivo perfil temporal; como extrapolar para o longo prazo).
4. O modelo de custo-efetividade deve ser relevante para a decisão de financiamento da nova tecnologia e deve ser credível, no que se refere ao impacto desta, e dos seus comparadores, nos doentes e no sistema de saúde.
5. A descrição da conceptualização tem como objetivo assegurar a transparência da estrutura do modelo e os seus pressupostos e facilitar a avaliação crítica do mesmo. Esta descrição deve ser sucinta e incluir:
 - 5.1. A informação na qual se baseia a estrutura do modelo (por exemplo revisão de literatura de modelos anteriores de custo-efetividade, revisão da literatura sobre a doença, discussões com peritos clínicos, etc.).
 - 5.2. A descrição sumária da evolução natural da doença, do seu impacto na QVRS e noutros resultados de saúde, assim como o impacto da nova tecnologia e dos seus comparadores nos doentes. Em outras palavras, um sumário das consequências da doença e da sua progressão, e quais os *outcomes* afectados pela nova tecnologia e seus comparadores.
 - 5.3. A descrição sumária do tratamento da doença pelo sistema de saúde, os recursos envolvidos e o impacto da nova tecnologia e dos seus comparadores na evolução da doença, na QVRS, nos recursos e/ou custos.

- 5.4.A descrição, em formato de texto e diagrama, da estrutura do modelo. É importante que o diagrama e o texto descrevam como o modelo assume que a nova tecnologia e os seus comparadores atuam na doença (por exemplo, melhorar a qualidade de vida no estágio X; diminuir o risco de progressão para o estágio Y; etc.).
- 5.5.Uma lista dos pressupostos do modelo, juntamente com a sua justificação.
6. É importante explicitar a parametrização específica do modelo de decisão mediante:
- 6.1.Um diagrama representativo dos estádios de saúde considerados e das transições permitidas entre eles,
- 6.2.Uma descrição do modelo, e
- 6.3.Uma lista de todos os parâmetros requeridos para implementar a estrutura do modelo, evidenciando todos os parâmetros relacionados com o tratamento. Todos os pressupostos subjacentes ao modelo e extrapolações devem ser claramente identificados, em especial no que se refere à duração e magnitude dos efeitos terapêuticos.

Implementação do modelo

7. Os tipos de modelos mais comuns utilizados na avaliação de custo-efetividade incluem árvores de decisão, modelos de transição entre estádios ou modelos baseados em eventos discretos. As árvores de decisão definem um conjunto de percursos alternativos na doença e a sua probabilidade. Os modelos de transição entre estádios avaliam transições possíveis entre estádios de saúde, e a sua velocidade, para determinar o tempo médio passado em cada estágio de saúde. Os modelos baseados em eventos discretos são definidos com base no tempo entre eventos, com o objetivo de determinar o tempo médio entre os mesmos. Apesar da maioria dos modelos de custo-efetividade utilizar uma ou outra destas abordagens, podem existir situações em que é adotado um modelo híbrido. Acresce que os modelos podem ser avaliados em corte ou utilizando simulação. As formulações de corte são a abordagem mais generalizada de modelação na avaliação económica (árvores de decisão ou modelos de tipo Markov) e avaliam uma parte de uma coorte de doentes. Em alternativa, os modelos de simulação de doentes individuais avaliam as transições entre estádios de saúde ou o historial de eventos doente a

doente, até se atingir um número de simulações suficiente para permitir a avaliação de resultados médios com uma precisão adequada.

8. As diferentes abordagens de modelação apresentam vantagens e desvantagens, assim como diferentes graus de complexidade e de transparência, que se encontram descritos na literatura publicada. Cada abordagem está também associada a pressupostos específicos; por exemplo, implicitamente nos modelos de coorte encontra-se frequentemente a propriedade de Markov que impõe independência de eventos passados. Fundamentalmente, os pressupostos são simplificações que permitem uma implementação mais eficiente e mais simples, evidenciando o *trade-off* entre simplicidade e transparência que é necessário à adoção de abordagens de modelação de complexidade crescente. É importante reconhecer que existem meios para contornar os pressupostos simplificadores associados aos modelos de coorte, recorrendo normalmente a estruturas de modelos mais complexas. Na prática, tais modificações na estrutura do modelo podem significar um acréscimo significativo da complexidade na sua implementação, diminuindo a clareza e transparência até das abordagens de modelação mais simples.
9. A abordagem de modelação deve ser sempre justificada através da evidência disponível para apoiar a (in)adequação dos pressupostos assumidos e não deve impedir a viabilidade de realizar uma avaliação rigorosa da incerteza. Caso seja possível e razoável aplicar abordagens alternativas, é preferível implementar a mais simples (princípio da parcimónia). Existem numerosos guias de ‘boas práticas’ sobre modelação (por exemplo Caro, Briggs^a), e documentos de orientação específicos sobre o tema, que devem ser seguidos.
10. Muitas das avaliações económicas recentes, principalmente relativas a cancro avançado ou metastizado, utilizam uma abordagem de modelação diferente das acima identificadas, designadamente a análise de sobrevivência particionada (*partitioned survival analysis - PartSA*) ou modelação da área por abaixo da curva (AUC).
 - 10.1. Esta abordagem não pode ser considerada um modelo de transição entre estádios, uma vez que as transições entre estádios não são explicitamente modeladas. A abordagem PartSA, pelo contrário, usa dados de múltiplos resultados de um estudo clínico, de forma independente. O primeiro resultado frequentemente utilizado é a sobrevivência global

^a Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. Modeling good research practices—overview: a report of the ISPOR–SMDM Modeling Good Research Practices Task Force–1. *Medical Decision Making*. 2012;32(5):667–77

(SG), e o segundo é um resultado compósito que inclui um resultado intermédio (como a progressão) e um resultado final de sobrevivência – habitualmente considerada a sobrevivência livre de progressão (SLP).

10.2. As vantagens e limitações das PartSA apenas recentemente foram consideradas de um modo mais formal. Este trabalho sublinha que estas abordagens não têm em conta a informação sobre resultados intermédios nas extrapolações do resultado final de SG. Por um lado, um modelo de PartSA facilita a exploração de diferentes funções de sobrevivência paramétricas, e permite igualar as *hazard rates* entre os diferentes tratamentos após um determinado momento temporal. Por outro lado, dada a incapacidade de refletir as ligações conceptuais entre resultados intermédio e final, estes modelos não permitem a realização de um conjunto adequado de análises de sensibilidade. Por exemplo, não permitem considerar a ausência de efeito de tratamento após progressão da doença.

10.3. É importante reconhecer que uma das funções cruciais da modelação consiste em permitir a extrapolação de custos e consequências de saúde para um horizonte temporal mais alargado. Assim sendo, quando se utilizam modelos de PartSA, a plausibilidade das suas extrapolações deve ser cuidadosamente ponderada e justificada, utilizando não só evidência dos dados dos ensaios clínicos *pivot* sobre a sobrevivência pós-progressão (por exemplo considerando *multistate modelling*), mas também incluindo evidência externa relevante de longo prazo. É necessário demonstrar a plausibilidade clínica de quaisquer efeitos terapêuticos pós-progressão.

11. Evidência e pressupostos relacionados com outros aspetos do modelo

1. Esta secção aborda a evidência relativa a outros parâmetros (além da efetividade relativa) ou pressupostos do modelo de custo-efetividade, incluindo, por exemplo, probabilidades e outros parâmetros de transições ou taxas, bem como evidência sobre ponderadores de qualidade de vida relacionada com a saúde, consumo de recursos ou custos, correlações, incidência e prevalência. Inclui ainda evidência relativa aos pressupostos subjacentes ao tipo e estrutura do modelo, como, por exemplo, evidência mecanicista que poderia ser utilizada para justificar pressupostos de benefícios a longo-prazo de um determinado tratamento.

2. A evidência, fontes de dados e/ou pressupostos utilizados para fundamentar cada parâmetro do modelo devem ser descritos e justificados, com especial destaque para os pressupostos e/ou evidências utilizados para apoiar extrapolações dos efeitos terapêuticos.
3. É importante que exista um processo sistemático (não necessariamente exaustivo) de identificação da evidência e que a qualidade e relevância da mesma seja identificada e justificada. Devem procurar-se fontes externas de evidência, mesmo que o ensaio pivot forneça os dados primários sobre a(s) quantidade(s) de interesse.
 - 3.1 A evidência referente a alguns parâmetros é mais difícil de generalizar em relação a diferentes contextos de cuidados de saúde – por exemplo, os custos incorridos e a utilização de recursos são frequentemente específicos do sistema de saúde. Neste caso, as submissões devem tentar identificar explicitamente a evidência relevante para o contexto português. Para tal, deve efetuar-se uma pesquisa específica nas publicações portuguesas, complementada por consulta a peritos reconhecidos que podem ajudar a identificar literatura publicada (ou literatura cinzenta) de interesse, assim como fontes relevantes de dados primários, se existentes. A evidência disponível para o contexto português deverá ser comparada com a de outros países, em particular no que diz respeito à sua qualidade, quantidade e relevância.
 - 3.2 No que se refere à qualidade da evidência, esta deve ser avaliada tendo em conta a questão de investigação. Por exemplo, é consensual que o melhor tipo de estudo para quantificar a utilização dos recursos de saúde inclui a recolha de dados prospetivos num contexto de longo prazo. Na sua ausência, a análise retrospectiva dos dados existentes (incluindo os dados de rotina) pode ser uma solução aceitável.
4. A exclusão de evidência identificada na revisão sistemática deve ser justificada. Em caso de relevância de várias fontes, estas devem ser consideradas com recurso a análises de cenários ou através de síntese conjunta baseada em métodos analíticos adequados. Se existir evidência sobre um parâmetro que pode ser descrito como uma função de outros parâmetros, deve optar-se pela inclusão desta evidência através da síntese multiparamétrica em vez da calibração.

12. Informação com base em opinião de peritos

1. Quando não existe evidência empírica disponível para caracterizar quantitativamente um parâmetro de interesse a incluir no modelo ou na análise de impacto orçamental, ou quando há necessidade de justificar ou integrar os resultados da investigação empírica existente para a população e contexto do SNS português, pode recorrer-se à opinião de peritos – um processo denominado de elicitación – a qual pode ser utilizada no modelo. Para integração desta evidência no modelo, deve solicitar-se aos peritos que expressem a sua opinião em termos quantitativos.
 - 1.1. Quando existe alguma evidência empírica, que seja escassa e/ou não totalmente generalizável ao contexto português, a elicitación não pode ignorar essa evidência. Assim sendo, esta deve ser facultada aos peritos antes da elicitación (para que implicitamente integrem a informação nas estimativas que providenciem). Através da elicitación pode pedir-se aos peritos que expressem diretamente o parâmetro de interesse ou, em alternativa, que elicitem diferenças entre o contexto de interesse e as estimativas constantes da literatura.
 - 1.2. Os parâmetros do modelo podem não ser elicitados diretamente. Em vez disso, é possível elicitare outras quantidades que estejam relacionadas com os parâmetros de interesse. Por exemplo, podem ser elicitadas probabilidades para informar um parâmetro de *odds*. As quantidades elicitadas devem ser justificadas, sendo que devem ser observáveis para os peritos, devem ser adequadas à finalidade, e assegurar a coerência matemática com outros parâmetros do modelo, respeitando a estrutura do modelo de custo-efetividade.
 - 1.3. A recolha futura de evidência empírica deve ser considerada para todos os parâmetros elicitados (ver Secção 18).
2. Para quantificar corretamente a vantagem económica esperada e a incerteza na decisão, e ajudar os decisores a ponderar o grau de incerteza nas quantidades elicitadas, é importante que os peritos apresentem a incerteza subjacente ao seu raciocínio.
 - 2.1. Na área da saúde, são expectáveis diferenças nas opiniões de peritos, podendo resultar de heterogeneidade genuína na população em que os peritos se baseiam para formularem as suas opiniões. Assim sendo, para descrever as opiniões atuais sobre um parâmetro de interesse, é desejável recolher opiniões de vários peritos. Regra geral, estas são de seguida

combinadas para formar uma distribuição única (a utilizar no modelo de decisão). É desejável que a variação entre peritos seja devidamente refletida na incerteza da distribuição combinada, devendo as suas implicações em termos de custo-efetividade ser também exploradas na análise de cenários.

3. Não existe consenso metodológico referente à elicitação de distribuições de probabilidade, embora existam alguns princípios orientadores geralmente aceites.

3.1. É desejável que o processo seja transparente e que tente minimizar viéses e heurísticas. Os exercícios de elicitação devem ser concebidos, executados, analisados e reportados de um modo estruturado e explícito. Assim, devem ser reportados o protocolo, o resumo do processo de elicitação (por exemplo identificando o facilitador do exercício, eventuais desvios do protocolo e sua justificação, etc.) e os seus resultados.

3.2. No que se refere à seleção dos peritos:

3.2.1 Os peritos são normalmente profissionais com conhecimento substancial nas questões de interesse. Requer-se que os critérios utilizados na seleção dos peritos e na composição do painel sejam explicitamente descritos, listados e justificados. O grau de conhecimentos deve ser justificado para cada perito, mencionando, por exemplo, os anos de experiência clínica e/ou o número de publicações científicas. Os peritos devem ter as competências necessárias para elicitar as quantidades requeridas. É importante que conceitos como probabilidades (com a abrangência exigida pelo método de elicitação utilizado), incerteza (como representá-la e distingui-la da variabilidade e heterogeneidade) e possibilidade de viéses e heurísticas (e como estes podem ser evitados) sejam comunicados aos peritos antes da elicitação.

3.2.2 A composição do painel, incluindo os nomes e afiliações dos peritos, deve estar incluída no estudo. Os peritos têm de declarar os respetivos conflitos de interesse, que devem ser apensos à submissão.

3.2.1. O grupo de peritos deve representar, quanto possível, o leque de opiniões/contextos possíveis, como por exemplo diferentes contextos clínicos e diferentes práticas clínicas. Metodologicamente não existe consenso sobre o número de peritos necessários para uma elicitação precisa, contudo recomenda-se o recurso a pelo menos 5 peritos.

3.2.2. Devem ser apresentadas as respostas individuais e anonimadas de cada um dos peritos, bem como os resultados conjuntos do grupo. A estimativa de grupo deve ser utilizada no caso de referência, devendo as diferenças entre peritos ser apresentadas e explicadas (podendo ser útil solicitar aos peritos uma justificação para os valores apresentados). Nas análises de sensibilidade realizadas deve ser quantificado o impacto das diferenças entre peritos nas estimativas de custo-efetividade.

3.3. Tendo em conta o contexto de tomada de decisão, é importante assegurar a consistência dos métodos utilizados nas avaliações. Assim sendo, as presentes orientações metodológicas definem o conjunto de métodos de elicitação de referência, que devem ser utilizados em todas as submissões (ver Tabela A1, em anexo). Note-se que ao surgir nova evidência sobre opções metodológicas em elicitação, o caso de referência deve ser redefinido.

3.4. As empresas são incentivadas a apresentarem também dados recolhidos com recurso a outras metodologias, desde que tal não comprometa a obtenção de estimativas válidas para o caso de referência. Estes cenários serão considerados quando claramente justificados. Por exemplo, as metodologias de calibração podem ser utilizadas em análise de cenários para gerar ponderadores analíticos para cada perito individual. Outro exemplo consiste na obtenção de distribuições de grupo alternativas através de um processo tipo Delphi, após a elicitação individual requerida para o caso de referência. A utilização de métodos que se destinem à obtenção de consenso é menos aconselhada, dado que a interação entre peritos, mesmo na presença de um facilitador experiente, é difícil de gerir.

13. Análise quantitativa dos dados primários de apoio à modelação

1. A parametrização do modelo de custo-efetividade requer frequentemente a análise estatística de dados individuais ao nível do doente. As análises estatísticas realizadas para fundamentar os parâmetros do modelo que não se encontrem integralmente publicadas na literatura com arbitragem científica devem ser documentadas num anexo estatístico.
2. Assim sendo, as fontes de informação de cada parâmetro devem ser enumeradas e todos os pressupostos justificados.

3. Todas as análises devem ser suficientemente detalhadas para permitir avaliar a sua adequação ao modelo. Sempre que a informação infra não se encontre integralmente disponível^b esta deverá constar de um anexo à submissão. O detalhe acima mencionado inclui:

3.1. Descrição completa do(s) conjunto(s) de dados e fundamentação da seleção das fontes de dados quando se disponha de várias opções;

3.2. Descrição completa dos métodos e resultados das análises, incluindo:

- Fundamentação da seleção do modelo estatístico utilizado (por exemplo, modelo de efeitos fixo *versus* efeitos aleatórios) e das variáveis selecionadas;
- Avaliação da validade do modelo, que pode incluir uma análise dos resíduos, resumo das medidas de adequação estatística, teste de hipóteses e, quando estejam disponíveis dados externos, validação de conjuntos de dados alternativos;
- Avaliação do mecanismo de dados omissos, identificação e justificação do método de tratamento de dados omissos e discussão de quaisquer impactos potenciais dos dados omissos nas estimativas;
- Código do modelo estatístico utilizado para produção de todas as análises;
- Resultados de todas as análises, incluindo estimativas pontuais e variância associada;
- Descrições da utilização das estimativas obtidas no modelo de custo-efetividade e do tratamento dado à incerteza e correlação associada.

3.3. Os requisitos de reporte indicados no número anterior encontram-se estruturados numa *checklist* cuja utilização se sugere para orientar o protocolo analítico e verificar a transparência da análise reportada.

4. Merecem especial atenção certos tipos de análise de regressão que são frequentemente aplicados na parametrização de modelos. Seguidamente, descrevem-se os requisitos específicos

^b Os resumos incluídos em atas de conferências e outras publicações abreviadas não são considerados publicações integrais, uma vez que não possuem o nível de detalhe necessário para apreciar a adequação da análise à fundamentação dos parâmetros do modelo. Nos casos em que se encontre apenas disponível uma publicação abreviada, é requerida a apresentação de um anexo estatístico.

das análises estatísticas usadas para calcular as probabilidades de transição e taxas de sobrevivência, e para mapear os valores das utilidades.

5. Para cálculo das probabilidades de transição, incluindo a análise de sobrevivência, deverá considerar-se que:

- 5.1. Os valores (análises determinísticas) e distribuições (análises probabilísticas) assumidos para descrever as probabilidades de transição, aplicadas no modelo de custo-efetividade, devem ser claramente identificados. As fontes de dados que lhes estão subjacentes devem ser descritas e justificadas, bem como os métodos utilizados na respetiva análise. Os métodos adotados devem estar de acordo com o que se consideram ser as boas práticas. As probabilidades de transição devem ser calculadas relativamente a uma intervenção de referência. As probabilidades de transição referentes às restantes intervenções contempladas na avaliação devem ser determinadas, aplicando os efeitos terapêuticos relativos (ver Secção 4) às probabilidades de transição de referência. Deverá ser assegurado, sempre que possível e apropriado, tendo em conta a evidência, a sua correta aplicação considerando a relação entre as medidas de efetividade relativa (como por exemplo os rácios de riscos – *hazard ratios*), as probabilidades de transição e quaisquer outros pressupostos (como por exemplo os riscos proporcionais- *proportional hazards*). Quando o uso de efeitos terapêuticos relativos não seja apropriado, o proponente deverá justificar devidamente a abordagem alternativa.

- 5.2. Caso existam dados relevantes para o contexto português, os mesmos deverão ser incorporados, tendo em consideração a sua qualidade. Quaisquer fontes externas de dados, utilizadas para ajustar as estimativas de probabilidade, devem ser descritas referindo explicitamente os métodos de ajustamento e os pressupostos considerados.

- 5.3. No caso específico de probabilidades resultantes de uma análise de sobrevivência ou de tempo até ao evento, as seleções dos modelos de sobrevivência devem observar uma abordagem sistemática, tal como proposto por Latimer e co-autores. A submissão deve conter pormenores suficientes para determinar se a seleção do modelo seguiu o algoritmo processual e se a incerteza dos dados de sobrevivência foi explorada exaustivamente. A análise de pressupostos estruturais alternativos relativamente à utilização de dados de sobrevivência é particularmente importante quando o tempo de seguimento em que estes

dados foram recolhidos for muito curto quando comparado com o horizonte temporal para o qual os dados são extrapolados, o que introduz um considerável grau de incerteza.

5.4. Caso as orientações metodológicas existentes em relação à análise de sobrevivência se alterem significativamente nos próximos anos, para dar resposta a situações específicas não contempladas em modelos com distribuições de sobrevivência paramétricas, será publicada orientação adicional de modo a contemplar os desenvolvimentos metodológicos relevantes.

5.5. Embora os métodos de regressão para análise da sobrevivência dos dados dos ensaios clínicos aleatorizados devam ser aplicados aos dados referentes à intenção de tratamento (ITT), alguns protocolos de ensaios permitem a transferência (*switching*) ou cruzamento (*crossover*) do braço de controlo para o braço experimental quando eventos predefinidos ocorrem. Estas mudanças de braço de tratamento irão enviesar as estimativas sobre o efeito terapêutico, caso não seja efetuado nenhum ajustamento. A análise estatística através da qual é efetuado este ajustamento deve seguir a abordagem proposta por Latimer e Abrams e ser documentada de modo a demonstrar que a mesma foi corretamente implementada. Os métodos estatísticos disponíveis para contemplar a transferência de tratamento baseiam-se em pressupostos fortes, pelo que a análise sobre ITT deve ser sempre apresentada em conjunto com a análise ajustada de transferência de tratamento.

6. Sempre que possível, análises de regressão sobre QVRS devem controlar para diferenças da utilidade na *baseline*. Se, ao longo do tempo, tiverem sido recolhidas observações múltiplas por doente, devem ser utilizados modelos longitudinais para controlar a potencial heterogeneidade (intra e entre os participantes).

7. Mapeamento da QVRS

7.1. Nos casos em que o mapeamento é aceite como opção para obtenção de estimativas de utilidades (ver Secção 9), o método de mapeamento e as fontes de evidência devem ser explícitos, de modo a permitir avaliar a validade e fiabilidade da abordagem adotada.

7.2. Apenas são aceites algoritmos de mapeamento validados que se encontrem publicados em revistas com arbitragem científica.

14. Incerteza na decisão e identificação da necessidade de evidência adicional

1. Uma vez que as avaliações da efetividade e/ou custo-efetividade de uma determinada tecnologia se baseiam em evidência ou pressupostos que são eles próprios incertos, é importante garantir que:
 - 1.1. Todas as incertezas constantes da avaliação sejam explicitamente caracterizadas (ver Secção 14.1);
 - 1.2. O grau de incerteza na decisão seja quantificado, ou seja, que seja quantificada a probabilidade de o RCEI ser superior aos limiares de custo-efetividade indicados (ver Secção 14.2);
 - 1.3. Se avaliem as consequências previstas para o SNS da incerteza total (ver Secção 14.3), e
 - 1.4. Se identifique qual a evidência adicional que pode ser importante na reavaliação, o que passa por identificar as principais fontes de incerteza e o valor da investigação futura na mitigação de tais incertezas (ver Secção 14.4).
2. Dado que os pontos 1.2 a 1.4 da presente secção dependem do preço, as análises acima devem considerar um intervalo de preços para a nova tecnologia, incluindo preços aos quais o RCEI se encontra no intervalo de valores plausíveis do limiar de custo-efetividade (ver Secção 1) (salvo se o preço proposto já for inferior). Convém referir que o grau de incerteza da decisão e o valor de evidência adicional são máximos quando os preços são iguais ao limiar de custo-efetividade, pelo que preços mais baixos conduzirão a menores níveis de incerteza.

Caracterização explícita da incerteza no modelo de custo-efetividade

3. Existem dois modos alternativos de representar a incerteza nos modelos de custo-efetividade:
 - 3.1. O primeiro refere-se à incerteza representada no modelo utilizando distribuições de probabilidade sobre parâmetros. Tipicamente, a descrição da incerteza advém da evidência utilizada para estimar o parâmetro ser ela própria incerta. É possível parametrizar outras incertezas, como incertezas estruturais. Sempre que possível, as incertezas devem ser parametrizadas.
 - 3.2. O segundo caso refere-se a incertezas que não podem ser (facilmente) parametrizadas. Neste caso, pode tratar-se de pressupostos (estruturais) da análise (por exemplo modos

diferentes de caracterizar estádios de saúde, pressupostos alternativos sobre a extrapolação dos efeitos de tratamento, distribuições estatísticas alternativas utilizadas para descrever o curso da doença ou conjuntos de dados alternativos sobre utilidade relacionada com a saúde e associados à doença ou à intervenção em questão). Pode igualmente tratar-se da escolha das fontes de dados, em que diferentes fontes podem ser relevantes, mas a sua síntese ser inapropriada. Tais incertezas são tipicamente representadas por meio de cenários alternativos.

4. Todos os parâmetros estocásticos do modelo devem ser considerados incertos (por exemplo, o preço da nova tecnologia é um parâmetro determinístico e não deve ser sujeito a incerteza). O tipo de distribuição utilizado para descrever a incerteza deverá ser ditado pela natureza do parâmetro e/ou de qualquer pressuposto associado ao método de estimação. A magnitude da correlação entre parâmetros individuais (por exemplo via matriz de variância/covariância para coeficientes estimados numa análise de regressão ou a correlação natural em Meta-Análises em Rede deve ser considerada e refletida na análise de sensibilidade probabilística (*probabilistic sensitivity analysis*, PSA). A correlação pode ser, em si mesma, um parâmetro incerto. Entre as técnicas formais de lidar com a correlação contam-se a decomposição de Cholesky da matriz de variância/covariância ou a utilização emparelhada de simulações obtidas pelo método de Monte Carlo via Cadeias de Markov. Os valores selecionados para os parâmetros de distribuição deverão ser apresentados, explicados e justificados relativamente à evidência que lhes está subjacente e a quaisquer pressupostos utilizados.

Quantificação do grau de incerteza

5. O grau de incerteza da decisão imposto pelas incertezas parametrizadas pode ser avaliado através de uma simples extensão dos modelos de custo-efetividade, a PSA. A PSA requer que 1) sejam atribuídas distribuições que descrevam a incerteza nos parâmetros estocásticos do modelo (*inputs*); 2) se proceda a amostragem de Monte Carlo destas distribuições; 3) se aplique o modelo a cada amostra; e 4) se registem os resultados do modelo (*outputs*). A distribuição assim obtida para os *outputs* do modelo descreve a incerteza sobre o custo-efetividade.
6. O impacto das incertezas não parametrizadas deve ser representado através de análises separadas que envolvam um conjunto abrangente de cenários plausíveis.
 - 6.1. Sempre que possível, a PSA deve ser aplicada em cada cenário para gerar RCEI probabilísticos. A PSA aplicada a um cenário específico é indicativa dos benefícios

potenciais da recolha de evidência adicional quando apenas este cenário é considerado credível. Contudo, se mais do que um cenário for credível e comportar algum 'peso', subsistirão incertezas entre- e intra-cenários. A 'ponderação' dos cenários pode ser explicitada atribuindo probabilidades representativas da presumível credibilidade de cada um.

7. Os resultados do grau de incerteza da decisão devem ser apresentados para um intervalo de valores do limiar de custo-efetividade (ver Secção 1), utilizando uma tabela das probabilidades de cada alternativa ser custo-efetiva ou curvas de aceitabilidade que mostram a probabilidade da nova tecnologia ser custo-efetiva (eixo vertical) em relação a diferentes limiares de custo-efetividade (eixo horizontal).

7.1. Os métodos computacionais e/ou a plataforma/*software package* escolhidos para implementação do modelo de custo-efetividade podem colocar problemas à realização da PSA. Por exemplo, modelos de simulação individual podem limitar a viabilidade da PSA, pelo que nestas circunstâncias a sua utilização deve ser evitada, se possível.

Quantificação das consequências da incerteza

8. Para determinar as potenciais consequências da incerteza, é possível utilizar uma simples extensão da PSA denominada valor esperado da informação perfeita (*expected value of perfect information*, EVPI). O EVPI é avaliado ao nível do doente, mas é importante ser ampliado de modo a refletir a população elegível para o tratamento no sistema de saúde - EVPI da população. Este representa as perdas esperadas para o sistema de saúde resultantes da incerteza, sendo considerado significativo quando excede os custos da investigação adicional necessária para mitigar essa mesma incerteza.

8.1. As estimativas da população elegível utilizadas para ampliar o EVPI devem ser consistentes com as apresentadas nas análises de impacto orçamental. No entanto, estas devem ter em conta que a tecnologia será utilizada no SNS durante um período máximo de 10 anos, que pode ser reduzido se outras fontes de incerteza se resolverem com o tempo.

8.2. As estimativas de EVPI (e EVPI da população) devem ser avaliadas relativamente ao intervalo de valores do limiar de custo-efetividade (ver Secção 1) e a vários preços da nova tecnologia. Estas estimativas devem ser apresentadas em unidades monetárias (*net monetary benefits*) e em unidades de saúde (*net health benefits*). Estas análises visam

identificar o intervalo de preços da nova tecnologia que justifica a investigação adicional, tendo em conta valores de limiar de custo-efetividade alternativos.

9. Nos casos em que as incertezas são representadas como cenários, não é apropriado considerar uma média simples ponderada das consequências previstas da incerteza nestes cenários, dado que a mesma pode subestimar ou sobrestimar as consequências combinadas da incerteza intra- e entre-cenários. Uma estimativa correta requer que ponderadores, baseados na probabilidade de cada cenário ser verdadeiro, sejam aplicados diretamente ao *output* da PSA e não aos valores médios. Embora este processo não exija uma simulação adicional e seja rápido e fácil de implementar, requer a explicitação prévia das probabilidades ou a apresentação de estimativas para uma série de probabilidades.

Identificação das principais fontes de incerteza e viabilidade e valor da investigação futura

10. É essencial que sejam identificadas as fontes específicas de incerteza que são significativas, dado que é sobre estas incertezas que a obtenção de evidência adicional é justificada.
 - 10.1. As análises mais simples que podem sustentar a identificação de fontes significativas de incerteza são as análises de sensibilidade univariadas (*one-way*), análises do melhor/pior cenário e análises de sensibilidade multivariadas (por exemplo *two-way*). Os intervalos de variação utilizados devem basear-se em valores plausíveis dos parâmetros e representar a incerteza potencial existente. No entanto, é importante reconhecer que estas análises não são totalmente informativas. Em primeiro lugar, não consideram os parâmetros remanescentes como incertos e, em segundo, não esclarecem sobre a significância da fonte de incerteza em apreço. Contudo, tendo em conta a sua simplicidade deverão ser sempre implementadas e os resultados apresentados.
 - 10.2. Podem igualmente ser utilizadas estimativas do EVPI parcial (EVPPI) para parâmetros (ou grupos de parâmetros) importantes. O EVPPI visa essencialmente identificar os parâmetros/cenários incertos que mais contribuem para a incerteza global da decisão e o eventual valor da recolha de dados para questões de investigação específicas (comparando o EVPPI da população com o custo previsto da obtenção de tal evidência).
 - 10.3. Para as incertezas representadas como cenários, haverá incerteza entre- e intra-cenários. A análise mencionada em 10.2 pode igualmente ser utilizada para identificar as consequências previstas da incerteza associada aos próprios cenários alternativos, ou seja,

o que poderia ser ganho se a evidência conseguisse distinguir de imediato qual o cenário 'verdadeiro'.

11. Após a identificação das incertezas significativas, é necessário definir uma lista de prioridades para estudos futuros. Para tal, devem considerar-se os seguintes fatores:

11.1. Viabilidade do(s) estudo(s), nomeadamente quando a tecnologia é recomendada para utilização no sistema de saúde;

11.2. Existência de custos irrecuperáveis significativos resultantes da introdução da tecnologia no sistema de saúde, que podem alterar o custo-efetividade caso a decisão seja revertida no futuro (ver Secção 1);

11.3. Possibilidade de alterações de circunstâncias ao longo do tempo que possam alterar o valor da evidência. Por exemplo, a introdução de medicamentos genéricos (associada a reduções significativas de preço), o aparecimento de novos comparadores, alteração a montante dos cuidados prestados aos doentes, ou estudos e investigação relevantes em curso. É importante considerar quando está prevista a ocorrência futura destas alterações (ver ponto 8 desta secção).

15. Validação

1. A validação do modelo é uma etapa essencial para promover a confiança nos resultados de um modelo de decisão. Deve também elucidar se o modelo: (i) é adequado à finalidade que se propõe atingir; (ii) é o certo para responder ao problema de decisão; e (iii) foi corretamente construído.
2. Deverá ser apresentada uma lista onde se detalha o processo seguido para a validação do modelo e os resultados da respetiva validação. Um exemplo de lista de validação que poderá ser utilizada é a desenvolvida pelo Grupo de Estudo *Assessment of the Validation Status of Health-Economic Decision Models* (AdViSHE), ainda que o uso desta não seja obrigatório.
3. Para modelos que tenham sido objeto de validação por outras agências europeias no âmbito da avaliação da tecnologia de saúde em questão, a lista poderá cobrir apenas a validação de parâmetros e pressupostos específicos para o contexto português.

4. A lista deve descrever a validação de:
 - 4.1. Modelo conceptual;
 - 4.2. Dados de entrada;
 - 4.3. Modelo eletrónico (incluindo o código de implementação assistido por software);
 - 4.4. Resultados do modelo.
5. Além da lista de validação, o código computacional desenvolvido para o modelo eletrónico deve ser anotado para facilitar a respetiva análise e garantir transparência.
6. A validade facial dos dados de entrada e dos resultados do modelo deve ser avaliada em relação ao contexto português (consultar elicitação, Secção 12). Este processo deve envolver a comparação dos resultados do modelo com dados empíricos externos (por exemplo, dados observacionais), sendo que quaisquer diferenças devem ser identificadas e justificadas. Sempre que não se disponha de evidência empírica diretamente relevante para o contexto português, pode recorrer-se ao parecer de peritos para obter informação adicional sobre a possibilidade de transposição para o referido contexto.
7. Os peritos deverão procurar identificar quaisquer diferenças significativas entre os resultados do modelo e o que seria previsível na prática clínica portuguesa. Esta intervenção pode anteceder um processo de elicitação formal, esclarecendo as incertezas que devem ser elicítadas quantitativamente e em relação às quais pode considerar-se a realização de investigação adicional.

16. Taxa de atualização

1. A taxa de atualização representa o custo de oportunidade para a sociedade em utilizar os recursos de saúde disponíveis à data, uma vez que os mesmos poderiam ter sido utilizados - investidos – noutras áreas da economia e com uma taxa de retorno positiva.
2. De modo a garantir a comparabilidade, os custos e consequências devem referir-se ao mesmo período de tempo.

3. Em Portugal, a taxa de atualização anual utilizada, nos últimos anos, para investimentos públicos tem sido de aproximadamente 4 a 5%. Não existindo um valor oficial em Portugal para suporte a decisões de investimento com financiamento público, opta-se por seguir a prática de vários países europeus, reduzindo a taxa em utilização. Assim, todos os custos e consequências devem ser atualizados a uma taxa anual de 4%.

17. Apresentação e resultados de custo-efetividade

1. Os resultados devem ser reportados como RCEI (ou seja, a diferença nos custos esperados entre duas intervenções a dividir pela diferença nos efeitos esperados). Caso existam mais de duas intervenções em comparação, os respetivos custos e efeitos esperados e quaisquer rácios incrementais relevantes devem ser calculados sequencialmente. Esta abordagem exige a identificação de intervenções situadas na fronteira de custo-efetividade e de outras que o não estão (ou seja, as dominadas ou sujeitas a dominância alargada).
2. Nos modelos de decisão não lineares, os métodos probabilísticos proporcionam as melhores estimativas dos custos e consequências esperados. É dada preferência à PSA, a qual deve ser efetuada nas análises do caso de referência, cenários e subgrupos. Nos casos em que a falta de linearidade não resulte numa considerável diferença entre resultados probabilísticos e determinísticos, o proponente poderá apresentar resultados probabilísticos apenas para o caso de referência e resultados determinísticos para as restantes análises.
3. A empresa deve apresentar resultados de custo-efetividade utilizando o preço por ela proposto na submissão do estudo de avaliação económica. Os resultados apresentados devem incluir o RCEI (baseado em análise incremental) e os resultados sobre os custos e efeitos esperados totais das intervenções em comparação. Estes resultados devem ser apresentados com e sem atualização, se apropriado.
 - 3.1. Os resultados das principais análises (análises do caso de referência, cenários e subgrupos) devem igualmente ser apresentados em formato agregado e desagregado (por estágio de saúde). Deve também ser incluída uma apresentação tabular da informação sobre estimativas de anos de vida ganhos, taxas de mortalidade (em pontos temporais diferentes, se apropriado) e a frequência dos eventos clínicos previstos pelo modelo. As estimativas de

custos devem ser apresentadas por categoria de custos (por exemplo, custos de aquisição e administração da tecnologia, monitorização de eventos adversos, etc.). Poderão ser apresentados os resultados desagregados apenas para o caso de referência (requisito mínimo), devendo justificar-se a decisão de não apresentar resultados neste formato para as restantes análises.

4. Para apoiar a tomada de decisão, é importante identificar o preço ao qual o RCEI da nova tecnologia é igual ao limiar de custo-efetividade. Devem ser considerados limiares alternativos entre 10.000 EUR e 100.000 EUR por QALY ganho. Este preço é identificado por meio de uma análise de sensibilidade univariada sobre o preço da nova tecnologia, mantendo constantes todos os restantes parâmetros. Esta análise deve ser também conduzida para todos os subgrupos considerados, e para cada análise de cenários.

4.1. A tomada de decisão pode assim ser fundamentada ao comparar os custos e consequências para a saúde da utilização generalizada em toda a população-alvo (volume mais elevado a um preço mais baixo) com aquelas resultantes da utilização restrita em subgrupos de maior custo-efetividade (volume mais baixo a um preço mais elevado).

5. Para apoiar a quantificação de incerteza, é importante identificar o preço ao qual o EVPI deixa de ser significativo. Tal análise deve considerar o intervalo de limiares alternativos entre 10.000 EUR e 100.000 EUR por QALY ganho. Como anteriormente, este preço é identificado por meio de uma análise de sensibilidade univariada sobre o preço da nova tecnologia, mantendo constantes todos os restantes parâmetros. Esta análise deve ser também conduzida para todos os subgrupos considerados, e para cada análise de cenários.

18. Incerteza e recolha de evidência adicional de apoio à tomada de decisão em aspetos para reavaliação

1. Os resultados das análises de incerteza (ver Secção 14) devem servir de base a uma lista de prioridades sobre as necessidades de evidência adicional, a qual terá por objetivo fundamentar pedidos formais de recolha de tal evidência (a apresentar na fase de reavaliação). As atividades de recolha de evidência aqui consideradas poderão incluir as análises de bases de dados existentes, a apresentação de resultados de estudos em curso ou a recolha de novos dados. Quando não seja possível quantificar a incerteza – por exemplo, em caso de potencial viés

devido à utilização de um ensaio clínico não comparativo, isto é, com um único braço - esta fonte de incerteza deve sempre ser identificada como relevante para a produção de evidência adicional.

2. Com base na evidência de efetividade e custo-efetividade, deve ser avaliada uma tabela que contenha uma lista das principais fontes de incerteza, por ordem de importância. A Tabela A.2, em anexo, apresenta um exemplo deste tipo de tabela.

2.1 Tal Tabela deve enumerar as fontes de incerteza (coluna 1), fazer referência às secções onde cada uma das incertezas foi identificada (coluna 2), comentar sobre a viabilidade da recolha de evidência adicional (coluna 3), descrever sumariamente o desenho do estudo ideal (coluna 4) e identificar se algum estudo está em curso e, em caso afirmativo, qual a data prevista para a respetiva apresentação dos seus resultados (coluna 5). Tendo em conta a evidência produzida na submissão, a empresa deverá preencher a lista referida na Tabela A3, em anexo, para refletir as especificidades do regime de preços português (baseado em negociação direta de preços).

- 3 Um dos itens da lista refere-se a custos irrecuperáveis para o SNS. A definição de tais custos e a sua importância neste contexto encontram-se detalhadamente descritos em Claxton et al.⁶, sendo apresentada em seguida uma breve síntese:

3.1 Custos irrecuperáveis são custos que uma vez incorridos não podem ser recuperados em caso de posterior reversão da decisão. Estes podem incluir despesas de investimento (em equipamento, instalações ou na formação do pessoal). Mesmo na ausência de despesas de investimento, a maioria das novas tecnologias apresenta um perfil de investimento “de risco” em que os custos iniciais de tratamento por doente excedem os benefícios de saúde imediatos e os ‘ganhos’ acumulados apenas compensam ‘perdas’ após um período de tempo considerável.

3.2 Em caso de incerteza, poderá haver necessidade de reverter uma decisão de aprovação após os resultados de evidência adicional relevante estarem disponíveis. Na presença de custos irrecuperáveis substanciais, poderá ser preferível adiar a aprovação da tecnologia (evitando que os recursos irrecuperáveis sejam comprometidos) até à resolução da incerteza.

- 4 A reavaliação pode também ser relevante quando há alterações das condições de avaliação que possam modificar a vantagem económica da intervenção. Isto pode incluir, por exemplo,

modificação do preço da tecnologia ou dos seus comparadores, comercialização de um novo comparador, modificação dos cuidados de saúde a montante, ou nova evidência clínica ou que seja relevante para determinar a vantagem económica da intervenção ou comparadores. Nestes casos, é pertinente que a empresa ressubmeta evidência da efetividade e de custo-efetividade, quando relevante.

19. Análise do impacto orçamental

1. A análise de impacto orçamental (AIO) constitui um complemento importante da avaliação económica. Não deve, porém, ser considerada um substituto desta, visto que a principal ferramenta para a tomada de decisão tem de incorporar os custos e consequências, ao passo que a AIO incide apenas nos custos financeiros da adoção de uma dada intervenção. No entanto, num contexto de recursos públicos limitados para a saúde, o conhecimento destes custos financeiros é fundamental para o planeamento e previsão orçamentais.
2. Uma vez que a AIO visa apoiar a tomada de decisão no SNS, a análise deve adotar a sua perspetiva. Se tal for relevante, a perspetiva do Estado também pode ser considerada, por exemplo, se a doença implicar custos ou poupanças para a Segurança Social. No entanto, a AIO tem de ser apresentada separadamente para o SNS e para os restantes sectores do Estado.
3. A AIO deve resultar de uma comparação entre o regime atual e a situação após adoção da nova intervenção, devendo, portanto, considerar os custos relacionados com o(s) comparador(es) selecionado(s) na avaliação económica. Se a nova tecnologia substituir a prática existente, deverão ser apresentados cenários realistas e transparentes sobre o processo de substituição da prática em vigor, nomeadamente sobre a adoção pelos profissionais de saúde e a adesão dos doentes à terapêutica.
4. A AIO tem de considerar a população-alvo a tratar, com base na prevalência da doença, e os novos casos a tratar no futuro, com base na incidência da doença. As estimativas sobre o número de casos a tratar devem ser compatíveis com a indicação aprovada e a evolução da doença (por exemplo a possibilidade de cura/remissão, recorrência ou agravamento). As estimativas sobre o número de casos a tratar podem basear-se em quaisquer fontes relevantes, incluindo fontes epidemiológicas, registos, dados administrativos e, em última instância, pareceres de peritos, devendo ser consentâneas com as apresentadas na avaliação farmacoterapêutica.

5. A AIO tem de fornecer estimativas altamente fiáveis dos custos reais a suportar pelo SNS, que serão utilizadas para planeamento orçamental no curto prazo. A AIO deve, pois, ter um horizonte temporal limitado, a fim de evitar as incertezas associadas à modelação de longo prazo, nomeadamente sobre alterações epidemiológicas, história clínica da doença, curso de adoção da terapêutica e eventual desenvolvimento de novas terapêuticas. A AIO deve, portanto, ser limitada a um horizonte temporal no máximo de dois anos, pelo que as atualizações são negligenciáveis e deverão ser excluídas da análise.
6. Os custos a incluir devem estar em linha com a perspetiva adotada. Assim, os custos relacionados com produtividade não são incluídos, contrariamente aos custos suportados pelo SNS e pelo Estado. Todo o consumo de recursos de saúde deve ser apresentado em separado, em particular os custos relacionados com a nova tecnologia. Os custos fixos respeitantes a recursos humanos ou equipamento não devem ser incluídos se estes não estiverem diretamente relacionados com a tecnologia e sejam incorridos mesmo na sua ausência. As transferências para outros níveis de decisão, em particular do SNS para o Estado, devem ser incluídas.

20. aspetos éticos e processuais

É necessário assegurar a credibilidade do estudo, mediante a garantia de cumprimento das regras de independência e autoria. Assim, devem ser disponibilizados os seguintes elementos:

- Lista completa dos autores e respetivas afiliações institucionais;
- Declaração de eventuais conflitos de interesse resultantes da fonte de financiamento, colaboração ou outros interesses, emitida por cada perito externo que contribuiu para o estudo, por exemplo através da participação em processos de elicitação;
- Declaração das entidades financiadoras do estudo, sobre todas as entidades que contribuíram para o desenvolvimento do estudo e sobre cada autor que contribuiu para o mesmo.

Anexos

Tabela A1. Orientações para a elicitação

Componente	Métodos de referência
Peritos	Competência ou conhecimento substancial, e formação em técnicas e métodos de elicitação (conhecimentos normativos)
Quantidades elicitadas	Quantidades observáveis pelos peritos, elicitadas com incerteza
Abordagem à elicitação	Elicitação individual (sem interação entre peritos, ou com interação limitada entre peritos)
Método	<i>Chips and bins</i> (preferencial)*
Agregação	Agregação linear com igual ponderação de peritos
Prestação	Presencial, sempre que possível, para permitir que um facilitador faculte formação aos peritos

*O método '*chip and bins*' (histograma ou grelha de probabilidades) é frequentemente utilizado em análises de custo-efetividade [Soares MO, Sharples L, Morton A, Claxton K, Bojke L. Experiences of Structured Elicitation for Model-Based Cost-Effectiveness Analyses. Value in Health. 2018]. Trata-se de um método de elicitação de intervalo fixo que usa uma apresentação gráfica, uma grelha, que define um número elevado de intervalos (geralmente até 20) dentro de limites razoáveis da quantidade de interesse. É então pedido ao perito para distribuir um número fixo de '*chips*' por esses intervalos. Quanto mais *chips* forem colocadas num dado intervalo, mais forte será a convicção de que o valor correto da quantidade de interesse se situa nesse intervalo.

Tabela A2. Caracterização das fontes de incerteza.

Fonte de incerteza		Investigação adicional incidente na fonte de incerteza		
Descrição (por ordem de importância)	Referência à submissão	É possível investigação adicional aprovada? Em caso negativo, qual a razão?	Breve descrição do desenho da investigação	
1	Extrapolação dos efeitos terapêuticos relativos	Análise de cenários	<p>Apenas é possível uma investigação comparativa se a aprovação estiver subordinada à investigação</p> <p><u>Desenho</u>: RCT</p> <p><u>População de doentes</u>: conforme AIM</p> <p><u>Resultados</u>: sobrevivência</p> <p><u>Follow-up</u>: Longo prazo (pelo menos 5 anos)</p> <p><u>Tecnologias</u>: <i>standard of care</i> vs. tratamento</p> <p><u>Dimensão proposta da amostra</u>: 50 doentes por ramo</p> <p>resultariam num erro padrão de 0.05 para HR</p>	<p>Está a ser recolhida evidência relevante? Quando está prevista a sua apresentação?</p> <p>Será apresentado em 01.2019 um estudo de extensão do RCT principal, incluindo um seguimento de 5 anos</p>
2	Relevância de considerar um estado de saúde adicional no modelo	Análise de cenários	<p>Já existe evidência mecanicista sobre a eventualidade de o estado de saúde influenciar a progressão, mas sem conclusões definitivas</p> <p>Não é claro que metodologia de estudo poderia responder a esta questão de investigação</p>	Não
3	Representatividade da fonte de dados de QVRS	Análise de cenários	<p><u>Desenho</u>: Transversal, observacional</p> <p><u>População de doentes</u>: doentes em diferentes estádios de saúde, representativos do contexto dos cuidados portugueses</p>	Não

4	Custos mensais por doente incorridos pelo SNS no cuidado de doente pós-progressão	Análise univariada e EVPPI	Sim	<p><u>Resultados:</u> EQ-5D para o estágio de saúde</p> <p><u>Tecnologias:</u> <i>standard of care</i> ou tratamento</p> <p><u>Follow-up:</u></p> <p><u>Dimensão proposta da amostra:</u> 20 doentes por estágio de saúde resultariam num erro padrão de 0.05</p> <p><u>Desenho:</u> Observacional, retrospectivo ou prospetivo</p> <p><u>População de doentes:</u> doentes em diferentes estádios de saúde, representativos do contexto dos cuidados portugueses</p> <p><u>Resultados:</u> consumo/custos de recursos por estágio de saúde</p> <p><u>Tecnologias:</u> <i>standard of care</i> ou tratamento</p> <p><u>Follow-up:</u> 3 meses (retrospectivo ou prospetivo)</p> <p><u>Dimensão proposta da amostra:</u> 20 doentes por estágio de saúde resultariam num erro padrão de 0.05</p>	Existe um registo de doentes do SNS que recolhe o consumo de recursos, mas não foi permitido o acesso ao mesmo
---	---	----------------------------	-----	---	--

Tabela A3. Lista de critérios para recolha de evidência adicional

	Avaliação	
1	Quais os preços a que o RCEI da tecnologia é igual a um intervalo de limiares de custo-efetividade (RCEI a variar entre 10.000 e 100.000 EUR por QALY)	[Apresentar tal informação para o caso de referência, mas também para cenários importantes]
2	Existem custos irrecuperáveis significativos?	
3	Para que intervalo de preços da nova tecnologia se justifica a recolha de evidência adicional?	[Avaliar estimativas de EVPI da população para um intervalo de preços do medicamento, comparando o EVPI com os custos potenciais da recolha de evidência adicional]
4	É possível a recolha de evidência adicional se a tecnologia for aprovada?	[Considerar as prioridades de investigação na Tabela A.2 supra, e a sua viabilidade]
5	Há outras fontes de incerteza que se resolvam com o tempo?	[Considerar a possibilidade de ocorrerem alterações de circunstância que possam vir a alterar significativamente o valor da evidência futura. Por exemplo, verificar quando expiram as patentes do medicamento e seus comparadores, ou verificar se potenciais comparadores estão em avaliação clínica em estudos de fase II ou III]
6	Para que intervalo de preços os benefícios da investigação são superiores aos seus custos?	[Identificar os benefícios e custos de gerar evidência adicional, considerando não só que tal evidência demora a recolher pelo que só pode beneficiar futuros coortes de doentes e considerando também o ponto 5]

Adaptado de Claxton et al.