

Como as diferenças metodológicas em
modelos de
tomada de decisão podem afetar os
resultados de avaliações
econômicas

Anete Trajman, UFRJ
Rio, 18 de junho de 2015

As decisões para a seleção...

- ...de parâmetros e metodologias de cálculos podem influenciar os resultados de avaliações econômicas?
- E por sua vez, influenciar nas decisões de incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde?

- ...há métodos e materiais para garantir que a melhor evidência foi selecionada?
- Como identificar as decisões não baseadas na “melhor prática” para a realização de avaliações econômicas?

A seleção

- Tomada de decisão na escolha do parâmetros e metodologias para estimar tais parâmetros (efetividade e custos):
 - Revisão sistemática, meta-análise, ensaios clínicos de boa qualidade, etc.

A verificação

- Revisões sistemáticas de avaliações econômicas:
 - Não produzem “statements”: é/não é custo-efetivo.
 - Sumarizam diferentes cenários (país, regiões, municípios).
 - Encorajam uma abordagem mais consistente e mais transparente na apresentação (sociedade, gestores, pesquisadores) das análises de custo-efetividade; custo-utilidade.

Revisão Sistemática de Avaliações Econômicas: abordagem diagnóstica

Interferon Gamma Release Assays
(IGRA) para o diagnóstico
da tuberculose latente (ILT) versus
prova tuberculínica

Tecla SAP

- PT= prova tuberculínica (“PPD”).
 - É o teste padrão adotado no SUS para diagnóstico de infecção latente tuberculosa.
 - Usado há mais de 100 anos
 - (em crianças, também para diagnóstico da doença tuberculose)

Tecla SAP

- IGRAs+ interferon gamma release assay
 - Ensaio de liberação do interferon gama
- QFT-GIT=Quantiferon-Gold-in-Tube.
 - Único IGRA comercializado no Brasil
 - Foi incorporado em muitos países, sobretudo em complemento à PT

O que é infecção latente (ILTb)?

Infecção latente (ILTB)



2 anos
típicos?
des
de

A cada segundo, uma nova pessoa se infecta

População mundial: 6 bilhões

Infecção latente: 2 bilhões

Doentes

Prova tuberculínica (“PPD”)



Formação de pápula de inoculação

Leitura da prova tuberculínica (eu tiraria deste slide para frente).



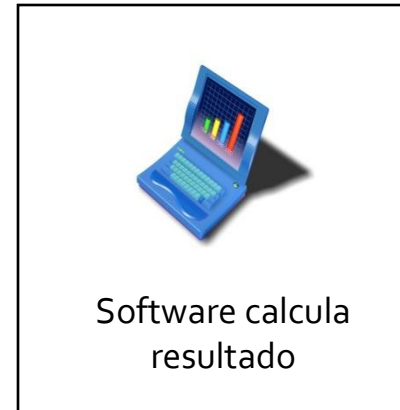
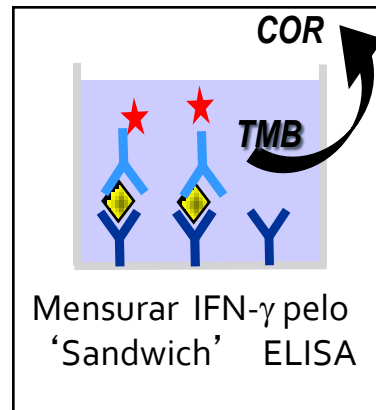
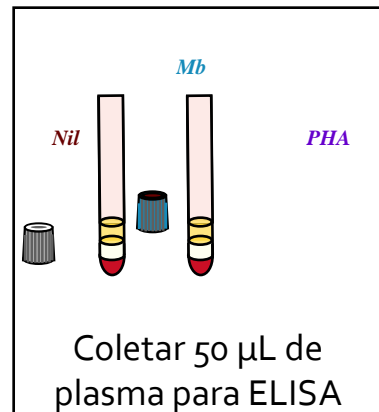
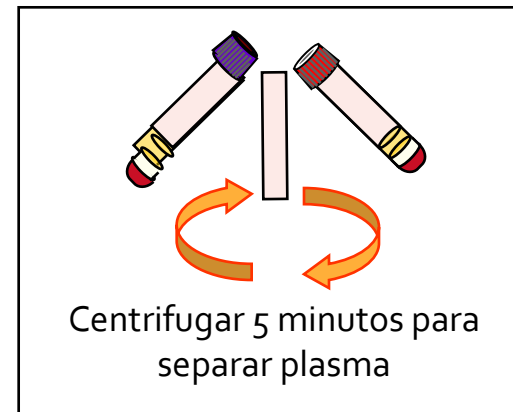
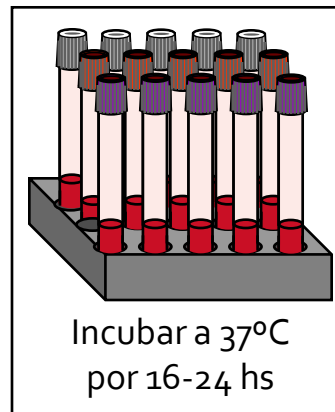
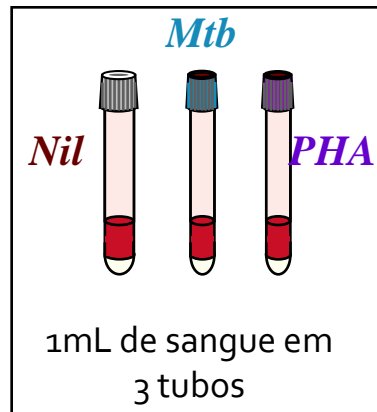
Mensuração do enduredo 48-72h após aplicação

Limitações da prova tuberculínica

- Pode ter resultados falso-positivos: micobactérias ambientais, BCG
- Pode ter resultados falso-negativos em imunodeprimidos e anérgicos
- Não distingue infecção antiga de recente
- Não prediz risco de adoecimento

- Principal vantagem: usada há mais de um século, sabemos interpretar bem

QuantiFERON[®]-TB Gold In-Tube (QFT-GIT, Cellestis, UK)



IGRAs: Sensibilidade dos testes

- Prova tuberculínica = 77%
- QFT-GIT = 77%
- T-SPOT.TB = 92%

IGRAs: Especificidade dos testes

- Prova tuberculínica: 97%
- QFT-GIT: 98%
- T-SPOT.TB: 94%
- Prova tuberculínica em vacinados pela BCG:
59%

IGRAs: Predição do risco de adoecimento

- Prova tuberculínica +: 2-3% adoecem
- QFT-GIT +: 8-15% adoecem

Cost-Effectiveness of Quantiferon[®]-TB Gold-In-Tube Versus Tuberculin Skin Testing for Contact Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Brazil

Ricardo Ewbank Steffen^{1*}, Rosângela Caetano², Márcia Pinto³, Diogo Chaves⁴, Rossini Ferrari⁴, Mayara Bastos⁴, Sandra Teixeira de Abreu⁵, Dick Menzies⁶, Anete Trajman^{4,6}

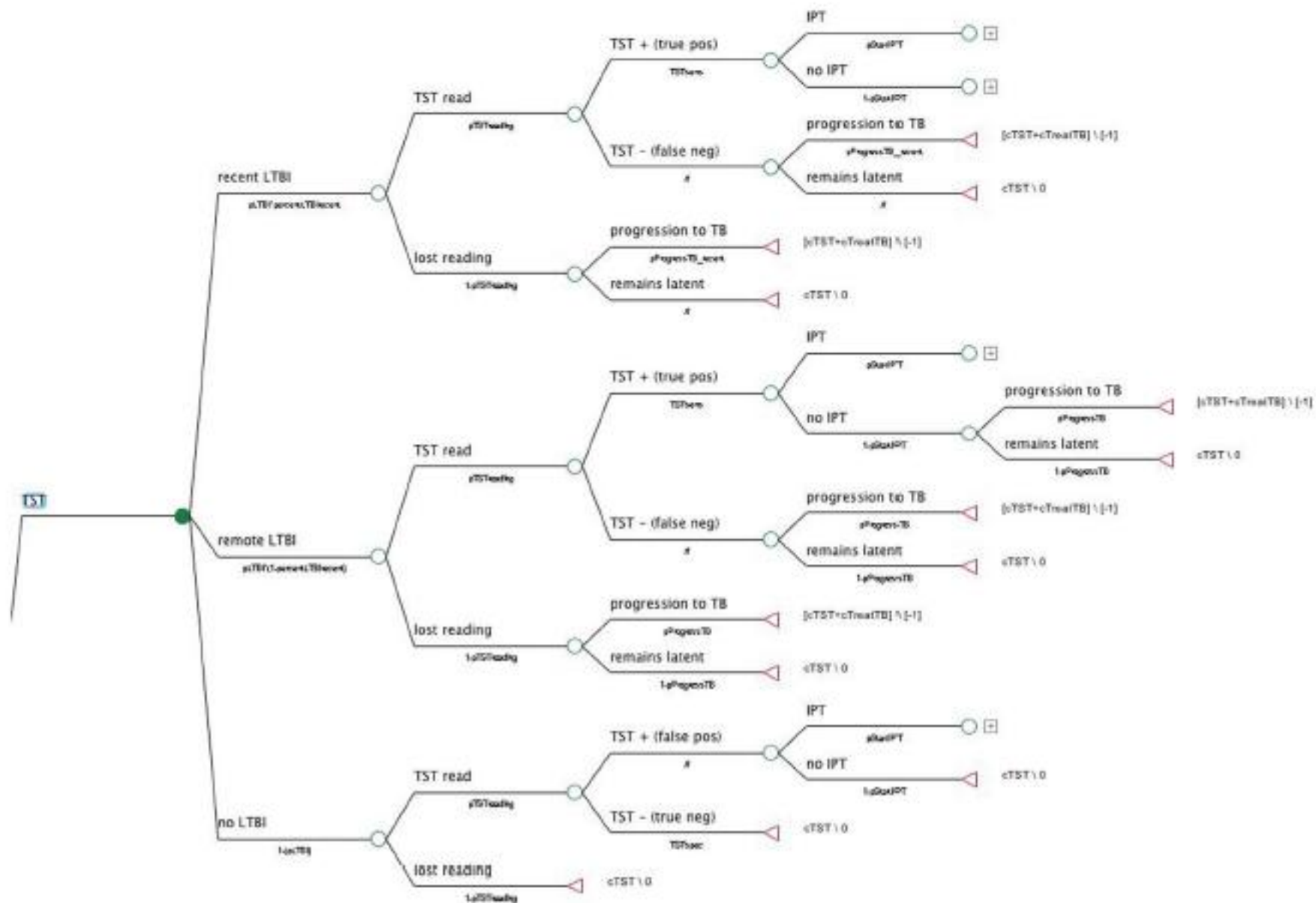


Figure 1. Decision subtree diagram of the Tuberculin Skin Testing screening strategy for LTBI immunocompetent adult contacts.
 doi:10.1371/journal.pone.0059546.g001

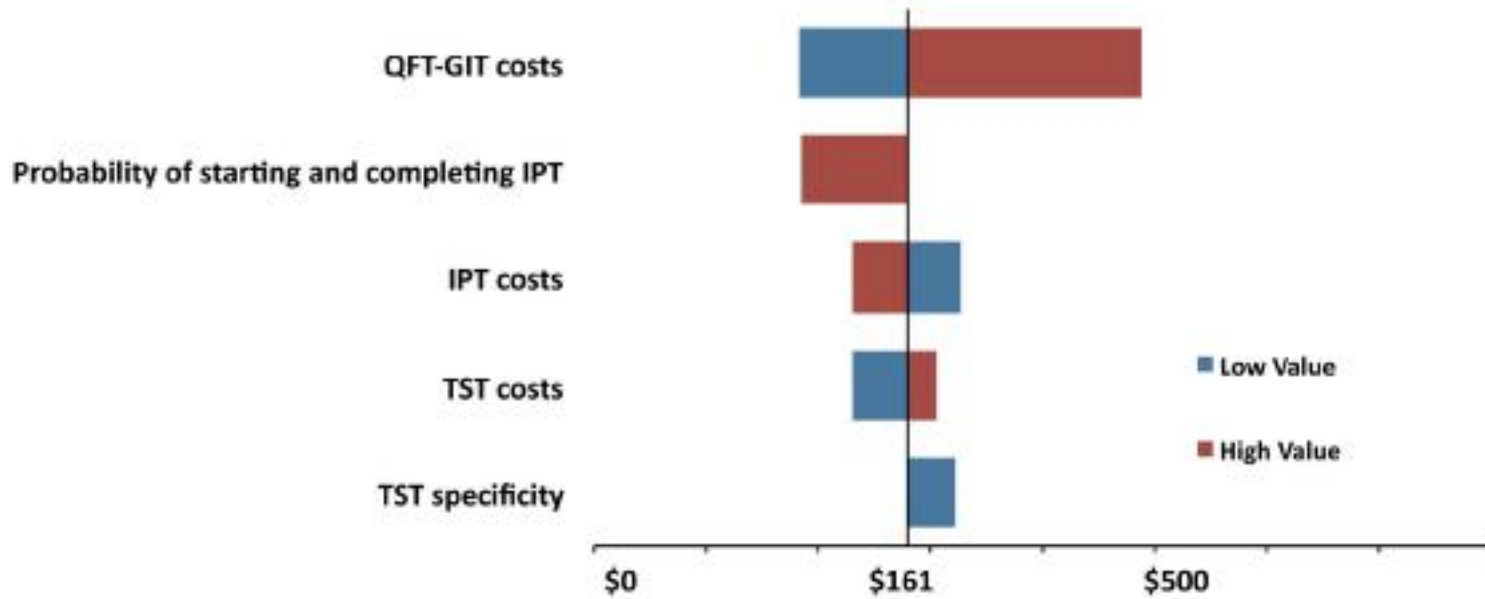
Table 3. Effectiveness and total costs (in US\$) for screening and treating a hypothetical cohort of 1,000 adult immunocompetent TB contacts in Brazil, 2010.

EFFECTIVENESS	TST	QFT-GIT	TST+ QFT-GIT
Number of TB cases prevented*	6.56	6.63	4.59
Number of people on IPT	482.4	277.5	181.8
Number of LTBI subjects treated to prevent one TB case	73.5	41.9	39.5
Number of extra subjects undergoing treatment	239.9	32.5	12
COSTS (in US\$) per 1,000 patients			
Diagnostic costs	38,544	74,968	62,029
LTBI treatment costs	45,346	26,085	17,087
Costs with extra IPT	22,551	3,055	1,128
IPT-related DILI costs	529.4	304.6	198.9
TB treatment costs	21,206	20,001	22,832
Total costs	105,096	121,054	101,948
Cost per averted TB case	16,021	18,259	22,211

*Considering that no intervention would result in 21 TB cases per 1,000 contacts.

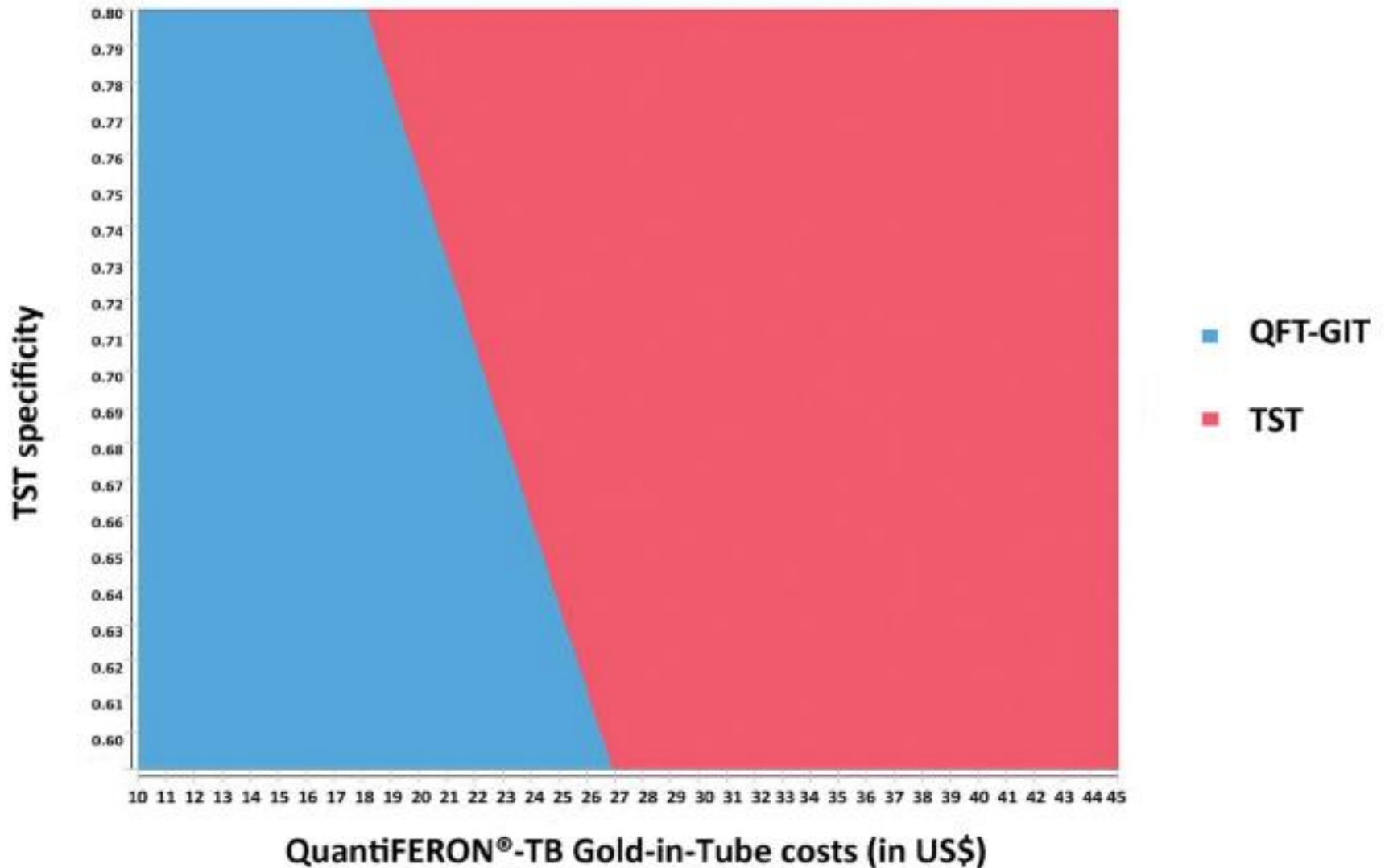
1US\$ = R\$ 1.76 (2010 exchange rate).

doi:10.1371/journal.pone.0059546.t003

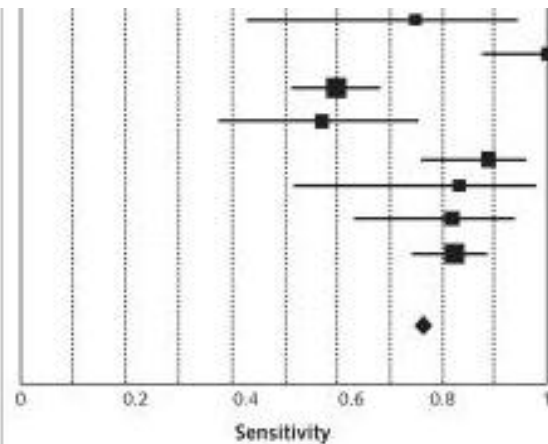


Incremental cost-effectiveness ratio (US\$ 1,000/TB cases averted)

Two-way sensitivity analysis on tuberculin skin testing specificity and QuantiFERON®-TB Gold-in-Tube costs

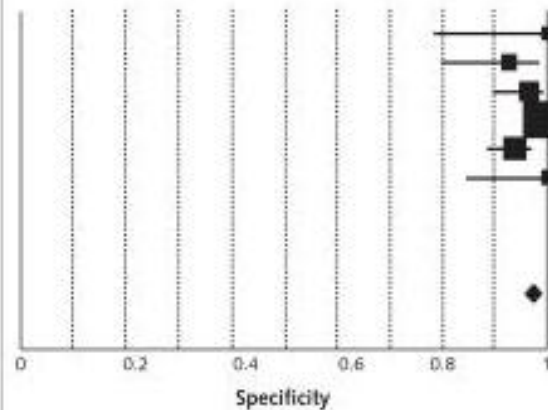


Especificidade da PT em BCG+



Palazzo et al., 2008 (24)	0.75 (0.43–0.95)	9/12
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.88–1.00)	28/28
Kobashi et al., 2008 (26)	0.60 (0.51–0.68)	78/130
Kobashi et al., 2008 (28)	0.57 (0.37–0.76)	16/28
Meier et al., 2005 (29)	0.89 (0.76–0.96)	40/45
Jafari et al., 2006 (30)	0.83 (0.52–0.98)	10/12
Ozekinci et al., 2007 (33)	0.82 (0.63–0.94)	23/28
Dosanjh et al., 2008 (34)	0.82 (0.74–0.89)	98/119

Pooled sensitivity = 0.77 (0.71–0.82)
 Chi-square = 92.77; $P < 0.001$
 Inconsistency $I^2 = 79.5\%$



Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, n/n
Brock et al., 2001 (35)	1.00 (0.78–1.00)	15/15
Brock et al., 2004 (36)	0.93 (0.80–0.98)	37/40
Taggart et al., 2006 (37)	0.96 (0.90–0.99)	78/81
Mazurek et al., 2007 (38)	0.98 (0.97–0.99)	535/544
Franken et al., 2007 (39)	0.94 (0.89–0.97)	136/145
Detjen et al., 2007 (25)	1.00 (0.85–1.00)	22/22

Pooled specificity = 0.97 (0.95–0.99)
 Chi-square = 12.25; $P = 0.032$
 Inconsistency $I^2 = 59.2\%$

Study, Year (Reference)	Specificity (95% CI)	Patients, n/n
-------------------------	----------------------	---------------

Em não
vacinados

Em
vacinados

How Methodologic Differences Affect Results of Economic Analyses: A Systematic Review of Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of LTBI

Olivia Oxlade¹, Marcia Pinto², Anete Trajman³, Dick Menzies^{4*}

Estrutura da RS

- Busca, seleção e avaliação de qualidade dos artigos.
- 13 artigos.
- 12 de países de alta renda, 1 de renda média (México).
- Populações: diferentes (contatos, TB/HIV, profissionais de saúde, idosos, artrite reumatóide); idades do base-case também diferentes (20, 30, 35 anos, idosos, etc).

Estrutura da RS

- Parâmetros selecionados:
 - Prevalência de ILTB.
 - Características dos testes (há 2 tipos de IGRA).
 - Probabilidades de transição entre estados de saúde (maioria dos modelos usou Análise de Markov).
 - Custos:
 - Diagnóstico e tratamento da ILTB.
 - Eventos adversos.

Estrutura da RS

- Efetividade:
 - Maioria dos estudos utilizou: *quality-adjusted life years* (QALY).
- Custos:
 - Estudos com perspectivas diferentes: sistema de saúde, pacientes, sociedade (sistema de saúde+sociedade).
- Horizonte de tempo
 - Toda a vida, 20 anos e 2 anos.

Principais resultados

- QALYs: diferença de ganho de vida:
 - 0,05 dia / 0,27 dia/ 19,1 dias: a favor dos IGRAs.
- Qualidade dos estudos:
 - A escolha das variáveis para **análise de sensibilidade** foi justificada: 38% sim; 62% não.
 - A escolha do tipo de AE foi justificada em relação à **questão de interesse** : 8% sim, 92% não.

Variabilidade dos parâmetros

- Prevalência de ILTB: 5% a 58%
 - 97% de influência no modelo
 - Muita variabilidade, justificável: diferentes grupos populacionais.
- Taxa de reativação: 0,02% a 1,25%
 - 92% de influência no modelo
 - Muita variabilidade, não justificável: grupo populacional poderia justificar, mas 11/13 estudos usaram dados da população em geral.
- Eventos adversos: 0 a 18%
 - 37% de influência no modelo
 - Muita variabilidade, não justificável: população jovem, eventos similares.

- Padronização de estudos de custo-efetividade:
 - QALY para análises de custo-efetividade e custo-utilidade do IGRA (para diagnóstico): medida frágil.

- Se as efetividades não mensuram o real impacto da tecnologia na geração de benefícios para a população alvo, não podem ser utilizadas para a tomada de decisão.
 - Estimar somente os custos?
 - ...

Apresentação dos resultados

- Pouco claros.
- Sem informação de qual teste era o mais custo-efetivo:
 - É custo-efetivo; altamente custo-efetivo:
\$50,000/QALY
 - Limiar dos EUA, baseado em intervenções para renais crônicos em estágio terminal.

Conclusões

- Avaliações econômicas: ferramentas essenciais.
- Diretrizes? Segui-las?
- Padronização de alguns parâmetros (ex. itens de custos).
- Implicações para a realidade local.
- Apresentação:
 - Transparente
 - Se não há diferenças de efetividade, por que concluir que o teste é custo-efetivo?

Conclusões

- Escolha mais criteriosa do limiar.
- Perigo de “cherry picking” para parâmetros
- Estimativas dos custos muito diversas
- Importante rever criticamente os dados da literatura

Obrigada.

Table 4. Predicted Effectiveness by Screening Strategy.

Study Author, Year	Effectiveness Measure	Population/BCG vaccination status	Effectiveness with TST	Effectiveness with IGRA	Gain in effectiveness using IGRA (vs TST)
life time analytic horizon					
De Perio, 2009	QALYs	BCG -ve	23.55657	23.55671	0.00014 QALYs (0.05 days)
	QALYs	BCG +ve	23.55751	23.55826	0.00075 QALYs (0.27 days)
Deuffic-Brown, 2010	Life expectancy	BCG +ve	25.072	25.073	0.001 Yrs (0.37 days)
Kowada, 2010	QALYs	BCG -ve	22.98153	23.03499	0.053 QALYs (19.51 days)
	QALYs	BCG +ve	22.98153	23.03499	0.053 QALYs (19.51 days)
Kowada, 2010	QALYs	BCG +ve	NA	14.6516	NA
Kowada, 2008	QALYs	BCG +ve	28.1079	28.1099	0.002 QALYs (0.73 days)
Linas, 2011	Life expectancy	Close contacts	23.43917	23.44	0.00083 Yrs (0.30 days)
	Life expectancy	Recent immigrant	25.6925	25.6925	0 Yrs (0 days)
20 year analytic horizon					
Burgos, 2009	QALYs	BCG +ve	NA	11.99	NA
	Active cases	BCG +ve	NA	0.177	NA
Diel, 2007	Active cases*	Mostly BCG+ve	0.0058	0.0058	0 Cases prevented
Diel, 2007	Active cases	Mostly BCG+ve	0.0158	0.0196	-0.018 Cases prevented**
Marra, 2008	QALYs	Foreign born BCG -ve	15.1141	15.1145	0.0004 QALYs (0.15 days)
	QALYs	Foreign born BCG +ve	15.1203	15.1206	0.0003 QALYs (0.11 days)
	Active cases	Foreign born BCG -ve	0.0127	0.0126	0.0001 Cases prevented
	Active cases	Foreign born BCG +ve	0.0064	0.0063	0.0001 Cases prevented
Oxlade, 2007	Active cases	BCG +ve or BCG -ve	0.085	0.085	0 Cases prevented
Pareek, 2011	Active cases	BCG not specified	NA	0.00834	NA
2 year analytic horizon					
Pooran, 2010	Active cases	BCG not specified	0.00452	0.0038 (TSPOT)/ 0.00403 (QFN)	0.00072 Cases prevented (TSPOT)/ 0.00049 Cases prevented QFN)

*TB cases predicted in test positive in absence of intervention (treatment).

**Negative sign indicates more cases predicted with IGRA strategy relative to TST.

doi:10.1371/journal.pone.0056044.t004

Table 5. Predicted Total Cost per person in 2011 USD by Screening Strategy.

Study Author, Year	Population	TST	IGRA	Cost difference (IGRA vs TST)*
life time analytic horizon				
de Perio, 2009	BCG -ve	\$280	\$262	-\$18
	BCG +ve	\$287	\$177	-\$110
Deuffic-Brown, 2010	BCG +ve	\$805	\$703	-\$102
Kowada, 2010	BCG -ve	\$1,920	\$1,099	-\$821
	BCG +ve	\$2,206	\$1,099	-\$1,107
Kowada, 2010	BCG +ve	NA	\$551	NA
Kowada, 2008	BCG +ve	\$625	\$513	-\$112
Linas, 2011	Close contacts	\$125,610	\$125,620	\$10
	Recent immigrant	\$122,700	\$122,700	\$0
20 year analytic horizon				
Burgos, 2009	BCG +ve	No data on total cost	No data on total cost	NA
Diel, 2007	BCG +ve	\$342	\$271	-\$71
Diel, 2007	Mostly BCG+ve	\$1,376	\$748	-\$628
Marra, 2008	Mostly BCG+ve	\$495	\$525	\$30
	Foreign born BCG -ve	\$460	\$452	-\$8
Oxade, 2007	Foreign born BCG -ve	\$307	\$348	\$41
	Foreign born BCG +ve (infancy)	\$321	\$348	\$27
	Foreign born BCG +ve (older)	\$382	\$348	-\$34
Pareek, 2011	BCG not specified	NA	\$142	NA
2 year analytic horizon				
Pooran, 2010	BCG not specified	\$327	\$371 (Tspot)/\$369 (QFN)	\$295 (TST/Tspot) \$285 (TST/QFN)

*A negative number represents a savings with IGRA relative to TST.

doi:10.1371/journal.pone.0056044.t005

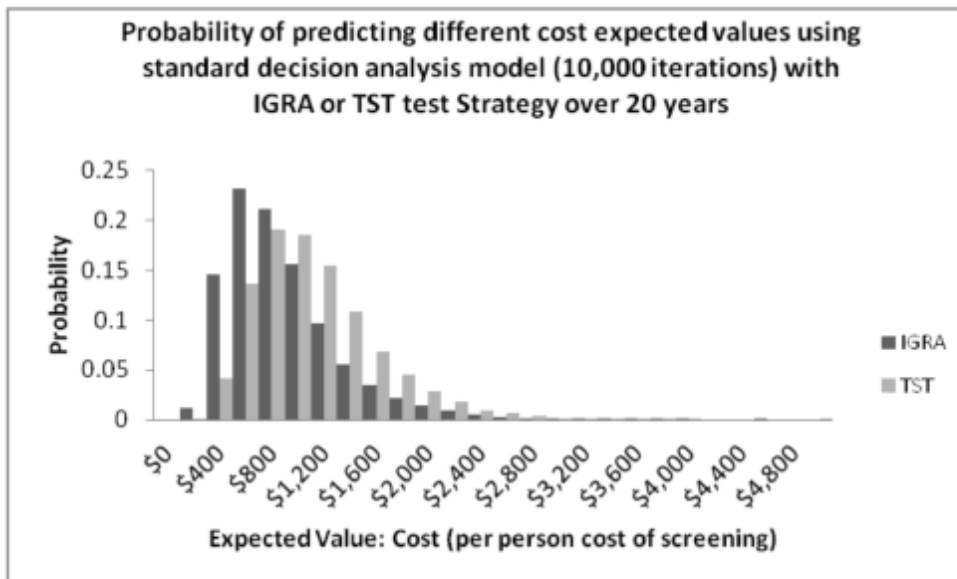
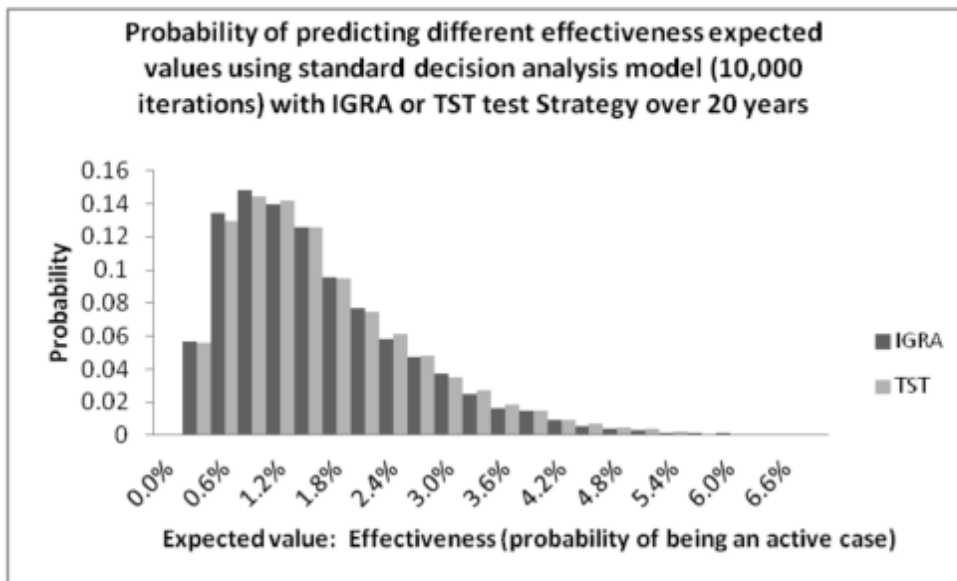


Figure 2. Probability of predicting different expected values using common decision analysis model (10,000 iterations) with IGRA or TST test strategy over 20 years. A. Predicted Effectiveness. B. Predicted Costs.
doi:10.1371/journal.pone.0056044.g002