

**DOCUMENTO VIVO
GUIA BRASILEIRO
MENSURAÇÃO DA
QUALIDADE DE VIDA
PARA ANÁLISES
ECONÔMICAS**

VERSÃO 23 NOVEMBRO 2020

Grupo Elaborador:

Andrea Libório Monteiro

Aline Navega Biz

Angela Bagattini

Braulio Santos

Bernardo Tura

Eduardo Mulinari

Federico Augustovski

Ivan Ricardo Zimmermann - UNB

Kenya Noronha

Luciane Cruz

Luciene Fontes

Marcia Pinto

Marisa Santos

Monica Viegas

Agradecimentos

A Lucila Rey Ares e Elly Stolk do Euroqol Group pelo apoio para organização do evento e estruturação do programa

A prof. John Brazier Univ. Sheffield pela cessão do material didático sobre mensuração de utilidades

Aos pesquisadores Paul Kind, Kim Rand e a todos os palestrantes do evento de discussão das propostas.

Glossário

Caso-base - Cenário definido a partir de um conjunto de parâmetros e pressupostos que refletem a situação inicial ou a situação mais frequente de uso de uma tecnologia. É usual na literatura definir o caso-base a partir dos parâmetros preferenciais para o uso da tecnologia.

Cherry-picking – escolha deliberada de parâmetros mais benéficos aos interesses do elaborador do modelo

Conjunto de valores ou tarifas (*Value set*) – grupo de pesos estimados com base nas preferências sociais para todos os possíveis estados de saúde definidos a partir de um instrumento. Geralmente obtido a partir de uma amostra representativa da população geral de um país usando métodos como Time Trade-off ou Standard Gamble.

Demandante – Indivíduo ou instituição que solicita a incorporação ou exclusão de uma tecnologia. Didaticamente os demandantes com maior volume podem ser divididos em: governo (secretarias ou órgãos do Ministério da Saúde), indústria (farmacêutica ou fabricante de produtos médicos e equipamentos), associações (pacientes ou médicas).

Efeitos de transbordamento ou externalidades (“*spillover effects*”) –.- externalidade é o custo ou benefício que afeta um terceiro além do paciente, como por exemplo um cuidador de um paciente confinado ao leito. Esses efeitos não são captados através do mecanismo de preço.

Efeito teto- termo utilizado para se referir a situações em que um grande número de indivíduos classificam seu estado de saúde no melhor nível possível. Tecnicamente considera-se que o efeito teto é um problema se mais de 15-20% dos respondentes classificam seu estado de saúde no melhor escore possível. Representa uma capacidade de discriminação limitada do instrumento. Opõe-se ao efeito chão.

EQ-5D – Escala genérica para avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. A família EQ-5D possui três instrumentos (EQ-5D-3L, EQ-5D-5L e EQ-5D-Y) para descrever e valorar a saúde. Pode ser acompanhada por pesos (*value set*) que refletem a importância relativa para dos diferentes tipos de problemas de saúde. Os instrumentos foram desenvolvidos e são mantidos pelo EuroQol Group, uma rede internacional multidisciplinar de pesquisadores sem fins lucrativos, com representação brasileira, que autoriza o não comercial dos instrumentos. É o instrumento mais utilizado no mundo e é traduzido e validado para 200 idiomas.

EQ-5D bolt-on – Artifício metodológico utilizado para capturar aspectos da saúde não capturados pelo EQ-5D criando uma dimensão, como por exemplo para déficit visual

Estados piores que a morte (WTD) - Estados de saúde com utilidade menor do que zero. A utilidade menor que zero indica que os indivíduos preferem morrer a permanecer neste estado de saúde durante um determinado tempo.

Instrumento genérico baseado em preferências – Tipo de instrumento de qualidade de vida relacionada a saúde que pode ser utilizado para uma ampla gama de condições e doenças. Classifica cada paciente em um determinado estado de saúde (ou perfil) no momento da

medição. Para cada estado de saúde, há um peso correspondente (valor de utilidade ou HSUV) avaliado a partir de uma tabela (conjunto de valores ou value set).

Instrumento específico para uma condição baseado em preferências - medida da qualidade de vida relacionada à saúde, projetada para uma condição ou doença específica. Se forem ancorados em 0 e 1 e possuírem um conjunto de pesos de preferência, permitem o cálculo de utilidades.

Mapeamento (*mapping*) - técnica estatística usada para estimar valores de utilidade quando eles não estão disponíveis. É geralmente utilizada para transformar informações disponíveis obtidas a partir de um instrumento específico para uma condição (como o EORTC) em utilidades baseadas em um instrumento genérico (como o EQ-5D).

Mensuração direta - método para obter utilidades em que os respondentes, pacientes ou portadores de uma condição, valoram algum estado de saúde determinado, geralmente usando métodos como *Time trade-off* ou *Standard Gamble*.

Pesos a partir da Perspectiva da sociedade – preferências extraídas da população geral, representam a perspectiva da sociedade e se opõem aos pesos obtidos com grupos de pacientes com uma determinada condição ou doença

QALY (*Quality-Adjusted Life Years*), ou Anos de Vida Ajustados para Qualidade (AVAQ) – Obtido pela multiplicação do HSUV pelo tempo que o paciente permanece no estado de saúde.

Taxa de desconto – taxa utilizada para refletir as preferências dos consumidores entre consumo presente e consumo futuro. Nos modelos de avaliação econômica, é necessária a utilização de taxa de desconto para trazer os custos e benefícios futuros a valores presentes.

***Time trade-off* ou troca pelo tempo:** método baseado em escolha para obter a utilidade do estado de saúde. Reflete a extensão da expectativa de vida restante (ou tempo) que uma pessoa pode estar preparada para negociar a fim de evitar permanecer em um determinado estado de saúde.

Standard Gamble- método baseado em escolha para obter utilidade do estado de saúde. Baseada na disposição a aceitar o risco de morte para evitar um estado de saúde. Necessita a compreensão abstrata de probabilidades.

Utilidade em saúde - estimado a partir das preferências dos indivíduos ou da sociedade por estados de saúde. Permite construir o indicador de qualidade de vida relacionada à saúde para serem utilizados como medida de resultado em modelos de avaliação econômica em saúde.

Valor de utilidade do estado de saúde (HSUV – *Health state utility value*)- Peso utilizado na formação do desfecho de anos de vida ajustado pela qualidade. Esses HSUV estão disponíveis nos pesos (*value sets*) e geralmente são ancorados em 0, que representa a morte, e 1, que representa um estado de saúde pleno. Refletem as preferências dos indivíduos pelos estados de saúde.

Vinhetas ou avaliações de utilidades baseadas em cenários - são descrições curtas de um de um estado de saúde, incluindo dados considerados mais importantes para o julgamento do seu valor ou importância. Podem ser utilizados para substituir pacientes na descrição dos estados de saúde.

Contexto

Muitos países, incluindo o Brasil, usam a avaliação econômica em saúde para apoiar a tomada de decisão de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde. A métrica anos de vida ajustado por qualidade, do inglês quality-adjusted life years (QALY), é considerada um ponto crítico na análise econômica (1). Cerca de 34% dos pedidos de incorporação de tecnologias no SUS são subsidiados por estudos de custo-utilidade (2).

No Sistema Universal de Saúde brasileiro, o Sistema único de Saúde (SUS), a incorporação de novos medicamentos, dispositivos ou equipamentos é centralizada na Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)(3), com estudos econômicos obrigatórios para subsidiar o processo de tomada de decisão. Não há restrições quanto ao tipo de modelo econômico apresentado. Já no âmbito da saúde suplementar (planos privados de saúde), o processo semelhante é coordenado por outro órgão governamental (Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS) responsável pela definição do rol de procedimentos mínimo que deve ser ofertado pelas Operadoras Privadas de Saúde (OPS).

Em ambos os cenários, há problemas observados com os modelos econômicos apresentados pelos demandantes, como escolha de desfechos inadequados, fontes, parâmetros incorretos ou tendenciosos de acordo com os interesses do elaborador (cherry-picking)(4), onde o demandante procura dados específicos para defender seu ponto de vista, criando uma impressão favorável da tecnologia. Até a mesma estatística pode ser apresentada de maneiras diferentes para dar uma impressão favorável. Muitos modelos não são transparentes e a reprodutibilidade é limitada. Há uma falta de uma hierarquia clara para a escolha dos dados de utilidade.

Uma consequência dessa realidade, além de fatores políticos e culturais, é o impacto relativamente pequeno dos estudos de custo-utilidade no processo de tomada de decisão no Brasil. Nesse sentido, a elaboração de modelos mais robustos que utilizem parâmetros e desfechos adequados podem trazer melhores decisões e mais racionalidade ao uso dos recursos de saúde e maiores benefícios para a sociedade.

A qualidade de vida, que pode ser mensurada por um indicador de utilidade, pode ser mensurada ao longo de um ensaio clínico ou a partir da descrição do quadro clínico ou de estados de saúde (5).

Para cada estado de saúde existe um peso mensurado a partir de um estudo de abrangência populacional que reflete as preferências dos indivíduos por esses estados (valor da utilidade do estado de saúde ou do inglês, health state utility HSUV). Normalmente, os valores de utilidade do estado de saúde são representados em uma escala ancorada em 0 (morte) e 1 (saúde perfeita), embora valores negativos sejam possíveis representando os estados avaliados como piores que a morte.

O QALY é calculado multiplicando HSUV pelo tempo gasto no estado de saúde ou em um determinado quadro clínico.

$QALY = \text{utilidades} \times \text{anos de sobrevivência}$

Por exemplo, se um paciente com insuficiência renal tem um HSUV estimado de 0,5 e permanece por 5 anos nesse estado, pode-se contar que ele tenha 2,5 QALY ($5 \text{ anos} \times 0,5 = 2,5 \text{ QALY}$) neste período. Um tratamento que previna a insuficiência renal pode hipoteticamente trazer um ganho de 2,5 QALY. Todas as condições vivenciadas pelos

pacientes, incluindo aspectos positivos ou negativos da intervenção, podem mudar o HSUV e consequentemente os QALY.

Muitas agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) exigem o uso instrumentos de utilidades genéricos de múltiplos atributos (EQ, HUI, SF-6D ou AQoL) para a geração de HSUV. O National Institute for Health and Excellence -NICE (Agência de ATS Inglesa) e o Scottish Medicines Consortium (Agência da Escócia) preferem o EQ-5D(5) para adultos, com poucas exceções. O uso de QALY como desfecho preferencial facilita a comparação entre diferentes tecnologias e a criação de limiares de custo-efetividade.

A alocação racional de recursos nos sistemas de saúde precisa de modelos com resultados comparáveis e limiares claros. Para adotar outros desfechos sem ser o QALY, seria necessário ter uma ideia clara de quanto a sociedade está disposta a pagar por cada resposta adicional em cada desfechos diferentes. Em seu contexto, os conceitos, fundamentos, ferramentas e diretrizes metodológicas são consistentes na orientação do uso de resultados que permitem a comparação de cenários e tecnologias, com ênfase no QALY como desfecho (6–8).

O Brasil tem uma experiência limitada com medidas de utilidade. O SF-6D foi validado em 2011 (9). Um estudo de base populacional com o instrumento EQ-5D foi realizado em Minas Gerais (10), e um estudo de avaliação nacional com EQ 5D-3L foi realizado em quatro capitais brasileiras (11). Até o momento, existem poucos dados primários usando essas medidas em populações no Brasil.

Portanto a existência de Diretrizes Nacionais sobre Mensuração de Qualidade de Vida para estudos econômicos, o conhecimento sobre os instrumentos e a inclusão de dados de utilidades em ensaios clínicos podem ajudar o país disponibilizar bancos de dados para o cálculo do QALY de forma mais adequada e com dados locais. Ademais, permite que os resultados sejam apresentados em uma única métrica, permitindo a comparação entre diferentes tecnologias, seu custo de oportunidade e a tomada de decisões baseadas em priorização. O presente documento não tem a pretensão de ensinar a executar modelagem complexa ou de criar regras obrigatórias, mas apenas fornecer recomendações técnicas.

Highlights:

Principais problemas nos modelos econômicos no Brasil:

- Desfechos inadequados
- Fontes enviesadas
- Falta de transparência e reprodutibilidade
- Falta de uma clara hierarquia na escolha dos dados de utilidade

Objetivos

O objetivo principal desta diretriz é orientar a escolha e o uso de dados de mensuração de utilidades para avaliações econômicas no cenário brasileiro.

Método

Após uma revisão rápida da literatura, as principais recomendações e controvérsias foram discutidas e validadas pela maioria dos palestrantes durante o workshop em outubro de 2020. O documento será colocado em consulta pública e revisado a cada dois anos ou frente a publicações relevantes.

Principais recomendações

Transparência e confiabilidade

1. Uma tabela com descrição dos instrumentos, as fontes de dados dos parâmetros de utilidade e pressupostos deve constar no texto do relatório ou em seus anexos
2. As referências das fontes de dados devem incluir a fonte primária dos dados, e não outro modelo econômico anterior.
3. O caso-base deve ser apresentado explicitamente.

Modelagem

4. Os resultados de estudos de custo-utilidade devem ser apresentados como razão de custo incremental por QALY ganho ou *net benefits* (12,13) para o horizonte temporal apropriado, habitualmente tempo de sobrevivência.

Justificativa – Por meio da coleta de dados com instrumentos validados, o cálculo do QALY permite conciliar os benefícios observados na expectativa de sobrevivência com os benefícios observados na qualidade de vida. Essa medida tem sido referência na discussão da incorporação de tecnologias bem como na definição de limiares aceitáveis para o financiamento de tecnologias médicas nos sistemas de saúde em vários países (7).

5. O instrumento de preferência para a coleta de dados de utilidade para os estados de saúde é o EQ 5D 3L. Use sempre o mesmo instrumento para todos os HSUV do modelo(14).

Justificativa: Instrumentos diferentes podem trazer valores de utilidade muito diferentes. Padronizar a utilização do instrumento pode ajudar a obter resultados comparáveis. O EQ 5D 3L é amplamente adotado no mundo e o 3L é a única versão do instrumento que possui conjuntos de valores brasileiros (2,8,9). O SF-6D também possui valoração local e pode ser considerado como uma opção. Os efeitos combinados em um mesmo modelo de diferentes instrumentos são considerados inadequados. É importante buscar na literatura validação do instrumento EQ-5D-3L para descrição dos estados de saúde associados à condição clínica analisada. No caso de não haver validação, recomenda-se um estudo prévio de sensibilidade do EQ-5D para a condição específica.

6. Os estados de saúde (EQ índice ou perfil) devem ser coletados diretamente durante os ensaios clínicos ou estudos observacionais por formulário preenchidos pelo paciente. O ensaio

clínico idealmente deve coletar dados de um instrumento de preferências geral (como EQ 5D 3L) acrescido de dados de um baseado em preferências específico para a condição ou doença (como o EORTC).

7. Os HSUV podem ser selecionados a partir de revisões sistemáticas ou conjuntos de dados observacionais, usando os pesos preferencialmente obtidos da perspectiva da sociedade (*value set*).

8. Os pesos obtidos a partir da perspectiva da sociedade (população geral) são preferidos aos pesos obtidos com os pacientes(15).

Justificativa- A maior parte da literatura considera as preferências populacionais (pesos para cada estado de saúde) como os valores adequados que refletem a perspectiva da sociedade. O público em geral é o representante de um sistema de saúde com financiamento público, considerando a alocação de recursos. As preferências dos pacientes (pesos alocados pelos pacientes com a condição ou doença de interesse) podem superestimar ou subestimar a importância dos aspectos da saúde relacionados à sua condição (16).

9. É preferível, sempre que possível, o uso de conjuntos de valores brasileiros para calcular utilidades de um estado de saúde. (disponível em

<http://natsinc.org/wpress/euroqol/#> Tabela de Utilidades Brasil)

10. Todos os valores de utilidades (HSUV) utilizados devem ser baseados em evidências, isto é, fontes confiáveis e reprodutíveis de dados.

11. Os estados de saúde devem ser relatados por pacientes que vivenciam as condições(5).

Justificativa: Somente um paciente poderia relatar a experiência completa de ter uma condição de saúde, incluindo alterações no status funcional e a intensidade de sintomas como dor, ansiedade e depressão adequadamente. Isto difere dos pesos que devem ser obtidos com a população geral (*Value set*).

12. Para pacientes incapazes de descrever seu estado de saúde (déficits cognitivos ou crianças, por exemplo), o cuidador é considerado um *proxy* adequado (5,15).

Justificativa A coleta de utilidades em crianças ainda é ponto controverso na literatura, sendo na maioria dos casos utilizados instrumentos adaptados como EQ-5D-Y utilizando tabelas de valores da população adulta (17).

Condições / Efeitos onde o EQ-5D não é sensível ou disponível

13. Justifique e forneça um cenário alternativo caso não haja validação disponível do uso do EQ-5D para a condição analisada.

Justificativa:. O EQ e muitos outros instrumentos baseados em preferências não podem ser suficientemente sensíveis para capturar pequenas alterações no estado de saúde, em lactentes, problemas de visão e audição, distúrbios cognitivos e psiquiátricos graves (16,18).As dimensões do EQ podem ser insensíveis ou inválidas para estes estados de saúde pois as mudanças não são contempladas ou capturadas pelo sistema descritivo. O efeito teto (19), considerado mais crítico com o EQ 5D 3L do que com o EQ 5D 5L, reduz a capacidade de detectar pequenas alterações no estado de saúde, especialmente nos estados de saúde mais

leves. Instrumentos baseados em preferências específicos para uma condição (como o EORTC) podem ser mais sensíveis a mudanças.

Opções onde EQ não está disponível

14. Na ausência de um HSUV para uma condição específica, adote uma condição clínica semelhante.
15. Use o Mapeamento como uma ferramenta alternativa para obter dados de utilidade medidos pelo EQ de outros instrumentos, como instrumentos específicos para uma doença ou condição (EORTC por exemplo)(16).

Justificativa: O EQ 5D 3L é um instrumento genérico, mas alguns pesquisadores incluem nos ensaios clínicos apenas instrumentos específicos de doenças. Geralmente, esses instrumentos não geram utilidades. O algoritmo é construído aplicando os dois instrumentos (genérico e específico) para o mesmo respondente. O objetivo do mapeamento é prever a utilidade com o EQ 5D com base em outros instrumentos. O mapeamento aumenta a incerteza do modelo e deve ser reservado para os casos em que, após uma extensa pesquisa, não há dados do EQ 5D disponíveis, sempre com justificativa no texto. As características da amostra (semelhantes à referência) e o desempenho do modelo devem ser avaliados para escolher um modelo válido, preferencialmente utilizar o MAPS check-list(20). O valor da razão de custo-efetividade incremental (ICER) pode ter uma variação significativa, dependendo da função de mapeamento selecionada(21). Diferentes modelos de mapeamento podem produzir resultados bastante diferentes, influenciando o processo de tomada de decisão. O modelo escolhido deve ser avaliado e justificada a sua escolha, de preferência com uma análise de sensibilidade.

16. Avaliar e descrever sempre o desempenho do modelo quando utilizar mapeamento para alimentar o modelo(22) . O *Nuffield Department of Population Health* da Universidade de Oxford fornece um banco de dados atualizado com estudos de mapeamento para estimativas de utilidades disponíveis em <https://www.herc.ox.ac.uk/downloads/herc-database-of-mapping-studies>

17. Outras opções para substituir o EQ 5D (indisponível ou inadequado) devem ser devidamente justificadas. Exemplos(16):

- Outros instrumentos genéricos baseados em preferência (como SF-6-D e HUI 2)
- Medidas de qualidade de vida baseadas em instrumentos específicos de doença (como EORTC QLQ-C30, AQLQ, FACT-L, AQoL-7D *Vision Instrument*)
- Instrumentos específicos que *utilizaram técnicas para extração de utilidades como o Visual Function Questionnaire-Utility Index* (23)
- Mensuração direta da própria saúde com a técnica *Time trade-off* ou *Standard Gamble*
- Escala visual analógica (VAS), *Best-Worst Scale* (BWS) e experimentos de escolha discreta (DCE)
- EQ 5D com *bolt-on*(24)
- Expressar benefícios apenas com ganho de anos de vida sem ajuste.

Hierarquia de evidências de utilidade:

18. Sempre dê preferência às melhores evidências de utilidade do estado de saúde disponíveis ou justifique uma escolha diferente.
19. Escolha as características baseadas em evidências do caso-base (25)
20. Avalie a qualidade da evidência com base na orientação transmitida na tabela 1(25–28).
21. A preferência por dados agrupados vai depender da qualidade da metanálise como heterogeneidade (população, método, instrumento), ancoragem (saúde perfeita e morte) e número de perdas(29).

Tabela 1 Hierarquia de propostas para dados de **Valor de utilidade do estado de saúde**

A	Dados de um ensaio clínico com uma amostra de pacientes com estados de saúde de interesse de acordo com o caso-base, usando uma ferramenta validada para a população de pacientes (preferencialmente EQ 5D 3L). Preferencialmente dados brasileiros.
B	Dados de estudos observacionais com uma amostra de pacientes com estados de saúde de interesse de acordo com o caso-base, utilizando uma ferramenta validada para a população de pacientes (preferencial EQ 5D 3L). Preferencialmente dados brasileiros.
C	Dados de um estudo específico de uma amostra de pacientes com a (s) doença (s) de interesse de acordo com o caso -base com o uso de instrumento de preferência não validado. Preferencialmente dados brasileiros.
D	Mapeamento a partir de instrumento específico para a condição para EQ 5D. Preferencialmente dados brasileiros.
E	Valores de preferência do paciente obtidos a partir de uma escala visual analógica. Preferencialmente dados brasileiros.
F	Estudo primário com mensuração direta da utilidade da condição específica com <i>Time Trade-off</i> ou <i>Standard Gamble</i>
G	Dados de utilidade localizados de um estudo econômico anterior - método de extração de preferências desconhecido
H	Opinião de especialista

Busca por dados de HSUV

22. Apesar de haver controvérsias, na inexistência de dados brasileiros, é admissível utilizar dados de outros locais(30).
23. Listar todos os HSUV possíveis necessários à modelagem e utilizar uma estratégia de pesquisa abrangente, incluindo ensaios clínicos, coortes, registros, inquéritos e outros estudos econômicos (6). A busca deve ser iterativa.
24. Elaborar uma revisão rápida ou sistemática para a identificação da melhor fonte de dados para o HSUV.
Justificativa: é necessário pesar o tempo disponível, balanceando um processo ideal mais amplo com um pragmatismo muitas vezes necessário. A seleção das evidências deve ser justificada.
25. Possíveis sítios eletrônicos para localizar dados de utilidade
 - a. Submissões a CONITEC, ao NICE (<https://www.nice.org.uk/>) ou outras agências de ATS,
 - b. Euroqol website (<https://euroqol.org/search-for-eq-5d-publications/>)
 - c. Medical Expenditure Panel Survey (EUA)(31,32)
 - d. School of Health and Related Research, University of Sheffield (<https://www.scharrhud.org/>)
 - e. Medline, Embase, LILACS
26. A estratégia de busca deve incluir termos que definam o estado de saúde (por exemplo "Lesão renal aguda" "*Acute Kidney Injury*") combinados com palavras de texto para HSUV, como *Quality of life, preference-based measures, Health status, Health status indicators, Activities of daily living, Health surveys, Quality-adjusted life years, Treatment outcome, QALY, Euroqol, EQ 5D* (14,33,34).
27. Priorizar a busca ampla por HSUV que tenham mais impacto no ICER.
28. Executar a análise de sensibilidade usando intervalos de confiança das HSUV (14)

Justificativa: é importante incluir a incerteza inerente à estimativa de utilidades. Para mais informações como gerar intervalos de confiança ver Petrou et al. (29) Na ausência de intervalo de confiança disponível, utilizar o melhor e pior valor de HSUV disponíveis. Para análise probabilística, use a distribuição dos valores e os parâmetros que refletem a incerteza total da utilidade. Opção utilizar intervalos de confiança a partir de avaliações econômicas prévias.

29. Defina subgrupos relevantes com diferentes dados de eficácia ou HSUV, eventos adversos ou estádios da doença(34–38).Veja a tabela de exemplo 2

Tabela 2 Exemplo de Possíveis Condições que Necessitam Valores de utilidade (HSUV) para cancer de mama

Referente a doença	Responde ao tratamento
	Estável
	Progressão
Tipo de Tratamento	Fim de Vida
	Quimioterapia
	Hormonal
Eventos adversos	Radioterapia
	Neuropatia periférica
	Edema
	Neutropenia Febril
	Sepse
	Hipocalcemia

Adaptado de NICE DSU Technical Support Document 9: The Identification, Review, and Synthesis of Health State Utility Values from the Literature (5)

30. Incluir todos os eventos adversos graves com impacto na qualidade de vida(14)
31. Para testes de diagnóstico, se possível, inclua os efeitos negativos dos testes como resultados falso-positivos se associados com perda de qualidade de vida, como por exemplo aumento de ansiedade ou depressão.

Modelando Valores de utilidade

32. O HSUV médio do baseline nunca deve ser igual à saúde perfeita (utilidade = 1), independentemente do instrumento adotado(14).

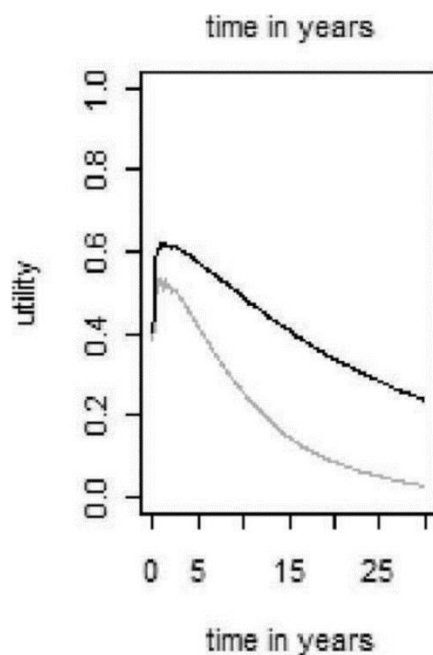
Justificativa: o uso de um baseline com saúde perfeita superestima os efeitos de evitar eventos ou condições. Os pacientes apresentam incapacidades relacionadas à idade e comorbidades que devem ser levadas em consideração. O HSUV “livre de condição” (baseline) deve ser estimado a partir de dados populacionais da população-alvo.

33. Se HSUV específicos para a faixa etária não estiverem disponíveis, eles devem ser estimados usando normas populacionais específicas para a idade (14). As normas populacionais brasileiras estão disponíveis em <http://natsinc.org/wpress/euroqol/>.
34. Use o método multiplicativo (utilidade média observada / utilidade média da linha de base) para o cálculo dos efeitos da utilidade, em particular para eventos clínicos simultâneos(14)

Justificativa: Por exemplo, se um HSUV específico para pacientes com insuficiência cardíaca é de 0,72 e a norma da população geral para pessoas dessa idade sem insuficiência cardíaca é de 0,80, o multiplicador é $0,72 / 0,80 = 0,9$. Para eventos simultâneos (por exemplo, acidente vascular cerebral e insuficiência renal), o efeito global deve ser calculado multiplicando o HSUV na ausência de um evento pelo produto da razão de HSUV para indivíduos com eventos clínicos pelo HSUV para indivíduos que não experimenta os eventos clínicos (método multiplicativo)

35. Incluir HSUV na análise de sensibilidade determinística e probabilística (14)
36. A opção por HSUV médio individual ou HSUV baseado em função (figura 1) depende da disponibilidade e da qualidade dos dados (14)

Figura 1 Exemplo de utilidade baseada em função(39)



37. Todos os QALY (HSUV x sobrevida) devem ser descontados em 5% para cada ano de sobrevida estimada do paciente (taxa de desconto oficial brasileira)(40).

Extrapolando QALY para modelos de vida prolongada

38. Os pressupostos devem ser transparentes
39. O modelo deve ter tempo de sobrevivência compatível com os dados de sobrevivência da doença (coortes históricas). Avaliar por inspeção visual.
40. O ajuste interno do modelo (*fitness*) deve ser verificado baseado no ajuste aos dados observados, como por exemplo por indicadores como AIC e BIC.

Justificativa: os dados de modelagem muitas vezes inicialmente são baseados em probabilidades de ocorrência de estados de saúde no grupo intervenção e no comparador baseadas em ensaios clínicos de curta duração. Como a maioria dos modelos inclui o tempo de sobrevivência é necessário extrapolar os dados por meio de modelos estatísticos que devem seguir recomendações de boas práticas(36).

Utilidade para Cuidadores

41. Incluir o HSUV para cuidadores em um cenário alternativo ou na análise de sensibilidade, combinado aditivamente a dos pacientes apenas quando houver um impacto claro na qualidade de vida de parentes próximos(5). Manter o caso-base sem a HSUV dos cuidadores.
42. Não incluir o impacto para cuidadores profissionais.
43. Relate o impacto no QALY dos cuidadores em uma descrição clara para manter a transparência do modelo.

Justificativa: algumas doenças que afetam gravemente crianças e idosos gerando grandes limitações para o cuidador familiar. Se não forem mensurados os efeitos de transbordamento (*spillover effects*) o real benefício da tecnologia pode ser subestimado. A literatura e algumas agências como o NICE aceitam a inclusão dos valores de utilidades para algumas situações onde este impacto é evidente (41,42).

Síntese de dados de utilidade

44. Há controvérsias em relação a metanálise de dados de utilidade, embora as revisões sistemáticas sejam fontes importantes de dados de HSUV não envesados.
45. A metanálise só deve ser realizada quando os estudos forem semelhantes (estimativas de utilidade comparáveis) em relação aos instrumentos (por exemplo EQ 5D 3L) e às características da população (por exemplo, idade e gravidade).
46. Quando há disponibilidade de fontes múltiplas e de boa qualidade para HSUV, homogêneas, a síntese dos dados agrupados pode refletir estimativas mais precisas e intervalos de confiança (29).
47. Descreva os métodos usados para agrupar os dados de utilidade . Dê preferência a metanálise de efeitos aleatórios.

Qualidade / Confiança nas Evidências

48. A qualidade dos dados que sustentam a fonte de dados de utilidade (HSUV) deve ser avaliada com instrumentos validados, como o Rob2 para ensaios clínicos ou ROBINS-I para coortes (disponível em <https://methods.cochrane.org/bias/>)

49. Use diferentes instrumentos dependendo do desenho do estudo (ensaio clínico, coorte ou avaliação direta da própria saúde).
50. Os tópicos essenciais são o tamanho adequado da amostra, a precisão do valor de utilidade, a taxa de resposta, as perdas de acompanhamento e os dados ausentes (*missing data*)(14).
51. Evitar os erros comuns descritos no quadro 1

Quadro 1- Erros comuns observados em modelos de custo-utilidade

- Revisão da literatura ausente ou inadequada
- *Cherry-picking* (seleção enviesada) de evidências favoráveis
- Falta de transparência sobre insumos e fontes
- O HSUV citado não corresponde às fontes
- Comparador sem benefício (mesmo o placebo tem um efeito positivo!)
- Grupo com resposta com “saúde perfeita” (utilidade = 1)
- Não incluir perdas de utilidade por efeitos adversos da intervenção
- Usar método aditivo ou mínimo para combinar HSUV para eventos simultâneos)
- Usar instrumentos diferentes dentro do mesmo modelo (SF-6D, HUI e EQ-5D)

52. Questões específicas devem ser levadas em consideração ao incluir o QALY para informar a alocação de recursos para as intervenções de cuidados paliativos.

Justificativa: Há algum debate na literatura sobre o uso de QALY como uma regra de decisão de eficiência em cuidados paliativos. Uma recente revisão integrativa da literatura concluiu que o QALY pode ser mais valioso para informar as decisões entre os tratamentos de cuidados paliativos se domínios específicos forem incluídos na avaliação.

Instrumentos de qualidade de vida específicos para cuidados paliativos podem ser agregados aos instrumentos genéricos como o EQ-5D, uma vez que os instrumentos genéricos carecem de dimensões essenciais ao cuidado em saúde em condições de final de vida. Além disso, os autores sugeriram integrar a avaliação do tempo de uma forma não linear na estrutura QALY(43).

É necessário ter cuidado com o uso do QALY em fim de vida, pois os valores de QALY podem ter pequenos ganhos e alto custo entre as intervenções, e o QALY deve ser um dos múltiplos critérios de escolha na alocação de recursos em saúde. Além disso, um estudo com técnica de grupo nominal com especialistas recomendou ampliar a discussão envolvendo a questão da valoração do tempo, e a melhor forma de integrá-la no componente de qualidade do QALY (44).

Não se deve olhar apenas para o valor QALY gerado, porque valores iguais de QALY podem indicar benefícios diferentes, um tratamento pode oferecer uma extensão na vida e o outro um maior ganho de utilidade, e em cuidados paliativos é importante avaliar esse equilíbrio para escolha de tecnologia.

Referências

1. Kind P, Lafata JE, Matuszewski K, Raisch D. The Use of QALYs in Clinical and Patient Decision-Making: Issues and Prospects. *Value Health*. março de 2009;12:S27–30.
2. NATS, Instituto Nacional de Cardiologia. Seminário Internacional de Mensuração de Qualidade de Vida para Avaliações Econômicas. In 2020. Disponível em: <https://youtu.be/UHSaBaJhIOg> ,
3. Ministério da Saúde. LEI Nº 12.401, DE 28 DE ABRIL DE 2011. [Internet]. [citado 4 de novembro de 2020]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm
4. Mayo-Wilson E, Li T, Fusco N, Bertizzolo L, Canner JK, Cowley T, et al. Cherry-picking by trialists and meta-analysts can drive conclusions about intervention efficacy. *J Clin Epidemiol*. novembro de 2017;91:95–110.
5. Brazier J.; Longworth L. NICE DSU Technical Support Document 8: An Introduction to the Measurement and Valuation of Health for NICE Submissions Report by the Decision Support Unit [Internet]. [citado 22 de setembro de 2020]. Disponível em: http://nicedsu.org.uk/wp-content/uploads/2016/03/TSD8-Introduction-to-MVH_final.pdf
6. Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford: Oxford University Press; 2006. 237 p. (Oxford handbooks in health economic evaluation).
7. Drummond MF, organizador. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3. ed., reprint. Oxford: Oxford Univ. Press; 2007. 379 p. (Oxford medical publications).
8. Rudmik L, Drummond M. Health economic evaluation: Important principles and methodology: Health Economic Evaluation. *The Laryngoscope*. junho de 2013;123(6):1341–7.
9. Cruz LN, Camey SA, Hoffmann JF, Rowen D, Brazier JE, Fleck MP, et al. Estimating the SF-6D Value Set for a Population-Based Sample of Brazilians. *Value Health*. julho de 2011;14(5):S108–14.
10. Viegas Andrade M, Noronha K, Kind P, Maia AC, Miranda de Menezes R, De Barros Reis C, et al. Societal Preferences for EQ-5D Health States from a Brazilian Population Survey. *Value Health Reg Issues*. dezembro de 2013;2(3):405–12.
11. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-filho F, Andrade MV, et al. Brazilian Valuation of EQ-5D-3L Health States: Results from a Saturation Study. *Med Decis Making*. fevereiro de 2016;36(2):253–63.
12. Paulden M. Why it's Time to Abandon the ICER. *Pharmacoeconomics*. agosto de 2020;38(8):781–4.
13. Stinnett AA, Mullahy J. Net Health Benefits: A New Framework for the Analysis of Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. *Med Decis Making*. abril de 1998;18(2_suppl):S68–80.

14. Brazier J, Ara R, Azzabi I, Busschbach J, Chevrou-Séverac H, Crawford B, et al. Identification, Review, and Use of Health State Utilities in Cost-Effectiveness Models: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. março de 2019;22(3):267–75.
15. Rowen D, Azzabi Zouraq I, Chevrou-Severac H, van Hout B. International Regulations and Recommendations for Utility Data for Health Technology Assessment. *PharmacoEconomics*. dezembro de 2017;35(S1):11–9.
16. Brazier J, Rowen D. NICE DSU Technical Support Document 11: Alternatives to EQ-5D for Generating Health State Utility Values [Internet]. [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Mar.; [citado 22 de setembro de 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425861/>
17. Hill H, Rowen D, Pennington B, Wong R, Wailoo A. A Review of the Methods Used to Generate Utility Values in NICE Technology Assessments for Children and Adolescents. *Value Health*. julho de 2020;23(7):907–17.
18. Shah KK, Mulhern B, Longworth L, Janssen MF. Views of the UK General Public on Important Aspects of Health Not Captured by EQ-5D. *Patient - Patient-Centered Outcomes Res [Internet]*. 13 de abril de 2017 [citado 22 de setembro de 2020]; Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s40271-017-0240-1>
19. McHorney CA, Tarlov AR. Individual-patient monitoring in clinical practice: are available health status surveys adequate? *Qual Life Res*. agosto de 1995;4(4):293–307.
20. Petrou S, Rivero-Arias O, Dakin H, Longworth L, Oppe M, Froud R, et al. PREFERRED REPORTING ITEMS FOR STUDIES MAPPING ONTO PREFERENCE-BASED OUTCOME MEASURES: THE MAPS STATEMENT. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(4):230–5.
21. Pennington B, Davis S. Mapping from the Health Assessment Questionnaire to the EQ-5D: The Impact of Different Algorithms on Cost-Effectiveness Results. *Value Health*. dezembro de 2014;17(8):762–71.
22. Kearns B, Ara R, Wailoo A, Manca A, Alava MH, Abrams K, et al. Good Practice Guidelines for the use of Statistical Regression Models in Economic Evaluations. *PharmacoEconomics*. agosto de 2013;31(8):643–52.
23. Rentz AM, Kowalski JW, Walt JG, Hays RD, Brazier JE, Yu R, et al. Development of a Preference-Based Index From the National Eye Institute Visual Function Questionnaire—25. *JAMA Ophthalmol*. 1º de março de 2014;132(3):310.
24. Yang Y, Rowen D, Brazier J, Tsuchiya A, Young T, Longworth L. An Exploratory Study to Test the Impact on Three “Bolt-On” Items to the EQ-5D. *Value Health*. janeiro de 2015;18(1):52–60.
25. Shemilt I, Mugford M, Vale L, Marsh K, Donaldson C, Drummond M. Evidence synthesis, economics and public policy. *Res Synth Methods*. abril de 2010;1(2):126–35.
26. Kaltenthaler E, Tappenden P, Paisley S, Squires H. NICE DSU Technical Support Document 13: Identifying and Reviewing Evidence to Inform the Conceptualisation and Population of Cost-Effectiveness Models [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 [citado 22 de setembro de 2020]. (NICE Decision Support Unit

Technical Support Documents). Disponível em:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425832/>

27. Cooper N, Coyle D, Abrams K, Mugford M, Sutton A. Use of evidence in decision models: an appraisal of health technology assessments in the UK since 1997. *J Health Serv Res Policy*. outubro de 2005;10(4):245–50.
28. Donaldson,C.;Mugford,M.;Vale,L. Donaldson C, Mugford M, Vale LD. Evidence-based health economics: from effectiveness to efficiency in systematic review. London. BMJ Books.: In: Evidence-based health economics: from effectiveness to efficiency in systematic review (eds.).: Unknown Publisher, 2002.;
29. Petrou S, Kwon J, Madan J. A Practical Guide to Conducting a Systematic Review and Meta-analysis of Health State Utility Values. *PharmacoEconomics*. setembro de 2018;36(9):1043–61.
30. Drummond M, Augustovski F, Kaló Z, Yang B-M, Pichon-Riviere A, Bae E-Y, et al. CHALLENGES FACED IN TRANSFERRING ECONOMIC EVALUATIONS TO MIDDLE INCOME COUNTRIES. *Int J Technol Assess Health Care*. 2015;31(6):442–8.
31. Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A National Catalog of Preference-Based Scores for Chronic Conditions in the United States: *Med Care*. julho de 2005;43(7):736–49.
32. Bell CM, Chapman RH, Stone PW, Sandberg EA, Neumann PJ. An Off-the-Shelf Help List: A Comprehensive Catalog of Preference Scores from Published Cost-Utility Analyses. *Med Decis Making*. agosto de 2001;21(4):288–94.
33. Papaioannou D, Brazier J, Paisley S. Systematic Searching and Selection of Health State Utility Values from the Literature. *Value Health*. junho de 2013;16(4):686–95.
34. Paracha N, Thuresson P-O, Moreno SG, MacGilchrist KS. Health state utility values in locally advanced and metastatic breast cancer by treatment line: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2 de setembro de 2016;16(5):549–59.
35. Ara R, Brazier J. Comparing EQ-5D Scores for Comorbid Health Conditions Estimated Using 5 Different Methods: *Med Care*. maio de 2012;50(5):452–9.
36. Ara R, Wailoo A. NICE DSU Technical Support Document 12: The Use of Health State Utility Values in Decision Models [Internet]. [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2011 Jul.; Disponível em:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425824/>
37. Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value Health*. julho de 2010;13(5):509–18.
38. Ara R, Wailoo A. Using Health State Utility Values in Models Exploring the Cost-Effectiveness of Health Technologies. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):971–4.
39. Stephens S, Botteman MF, Cifaldi MA, van Hout BA. Modelling the cost-effectiveness of combination therapy for early, rapidly progressing rheumatoid arthritis by simulating the reversible and irreversible effects of the disease. *BMJ Open*. 9 de junho de 2015;5(6):e006560–e006560.

40. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. [Internet]. 2014. Disponível em: <https://rebrats.saude.gov.br/diretrizes-metodologicas>
41. Dixon S, Walker M, Salek S. Incorporating Carer Effects into Economic Evaluation: *Pharmacoeconomics*. 2006;24(1):43–53.
42. Wittenberg E, Prosser LA. Disutility of Illness for Caregivers and Families: A Systematic Review of the Literature. *Pharmacoeconomics*. junho de 2013;31(6):489–500.
43. Wichmann AB, Adang EM, Stalmeier PF, Kristanti S, Van den Block L, Vernooij-Dassen MJ, et al. The use of Quality-Adjusted Life Years in cost-effectiveness analyses in palliative care: Mapping the debate through an integrative review. *Palliat Med*. abril de 2017;31(4):306–22.
44. on behalf of the Radboud Honours Academy Think Tank, Wichmann AB, Goltstein LCMJ, Obihara NJ, Berendsen MR, Van Houdenhoven M, et al. QALY-time: experts' view on the use of the quality-adjusted life year in cost-effectiveness analysis in palliative care. *BMC Health Serv Res*. dezembro de 2020;20(1):659.