



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE MATEMÁTICA
DEPARTAMENTO DE ESTATÍSTICA



O Valor da Informação em Ensaio Clínicos Randomizados para Análises de Custo-Efetividade

Autora: Mariana Bartels

Orientadora: Professora Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann

Porto Alegre, 12 de Dezembro de 2011.

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Matemática
Departamento de Estatística

O Valor da Informação em Ensaio Clínicos Randomizados para Análises de Custo-Efetividade

Autora: Mariana Bartels

Monografia apresentada para obtenção
do grau de Bacharel em Estatística.

Banca Examinadora:

Professora Dra. Patrícia Klarmann Ziegelmann (orientadora)

Professora Msc. Vanessa Bielefeldt Leotti Torman

Porto Alegre, 12 de Dezembro de 2011.

*Dedico este trabalho aos meus pais, Henrique e Odete,
aos meus irmãos, Diego e Rodrigo, e ao meu namorado, Mauro.*

*“Ninguém pode chegar ao topo armado apenas de talento.
Deus dá o talento; o trabalho transforma o talento em gênio.”*
Ana Pavlova

Agradecimentos

Agradeço aos meus pais, Henrique Augusto dos Santos Bartels e Odete Ana Bartels, pelo apoio ao ingressar em um curso de graduação tão incomum e pelo incentivo durante todos esses anos de estudo, e aos meus irmãos, Diego e Rodrigo Bartels, pelos conselhos e momentos de descontração.

Aos meus padrinhos, tios e primos, por terem aprendido o que é a Estatística e terem dado valor aos meus estudos.

Ao meu namorado, Mauro Lacerda, por ter me acompanhado nessa jornada, ter me ajudado nos momentos difíceis e ter me proporcionado momentos de muita felicidade.

Aos meus amigos do CMPA, Ana Carolina, Camilla, Evandro, Fernanda Costa, Fernanda Portela, Frederico, Gennaro, Jáder, Jéssica, Jonas, Larissa, Leonel, Lisiane, Lucas, Maíra, Maurício, Pedro, Rafael, Rafaela e Saymon, por continuarem ao meu lado depois do colégio.

Aos amigos que fiz durante esses 4 anos de UFRGS, Andriago, Elaine, Gilberto, Greice, Henrique, Letícia, Luciane, Maicom, Maurício, Natália Barbieri, Natália Giordani, Piel, Pricila, Renan, Roberto, Rodrigo, Ruben e Tássia, pelos momentos de alegria que compartilhamos nos últimos anos.

Ao pessoal do LCPM, Ana Caroline, Elton, Érica, Karine, Pablo e Renan Machado, pelas tardes que passamos juntos, e à professora Sílvia Lopes, por ter me orientado na Iniciação Científica.

Aos amigos do NIG, que me acompanharam nesses 2 últimos anos, Dani, Gabriel, Halina, Jéferson, Kátia, Kelly, Luciano, Marcel, Márcio e Thiago, por todos os ensinamentos e todas as brincadeiras que me faziam todo dia querer ir trabalhar.

Aos professores que me deram aula durante o curso, Alexandre, Álvaro, César, Cléber, Elsa, Edite, Flávio, Hudson, Jandyra, Juliana, Liane, Luciana, Márcia, Marilene, Riboldi, Stela Maris, Rodrigo, Suzi, Viali e Zíngano, pelo conhecimento que me passaram e pelas experiências que me contaram e me proporcionaram.

À professora Vanessa, por ter avaliado e contribuído para melhorar o resultado final deste trabalho.

E principalmente à professora Patrícia, por ter me orientado durante o desenvolvimento deste trabalho e por todos os ótimos conselhos que me deu ao longo desses 3 anos em que foi minha professora.

Resumo

Um dos ramos estudados pela Avaliação de Tecnologias em Saúde é a Análise de Custo-Efetividade (CEA), a qual fornece evidências para auxiliar na tomada de decisão do responsável por escolher qual a tecnologia, dentre as disponíveis para determinado fim, deve ser adotada. Um dos modelos que podem ser utilizados para coletar informações e fornecer essas evidências é o Ensaio Clínico Randomizado (RCT), que consiste em aleatorizar os pacientes da amostra a ser observada entre as tecnologias a serem comparadas. Além disso, também pode ser utilizada uma metanálise de RCTs para obter essas informações. Assim, coletam-se dados a respeito dos custos desses pacientes e dos resultados da tecnologia na saúde deles, a partir dos quais é procedida a CEA.

Entretanto, antes de tomar uma decisão com base nas informações fornecidas por essa amostra, pode ser vantajoso obter mais evidências a partir de mais um RCT, dependendo dos custos dessa nova coleta e dos resultados já obtidos com a amostra inicial. Avaliar essa opção é o foco da técnica do Valor da Informação, a qual determina se uma nova amostra é útil e, em caso afirmativo, indica qual seu tamanho ótimo. Neste trabalho, essa técnica é apresentada e mostra-se como conduzi-la em RCTs realizados com vistas a proceder uma CEA para comparar duas tecnologias, nos casos em que a efetividade e o custo dos pacientes seguem distribuições Bernoulli, Normal ou Log-normal.

Para ilustrar sua aplicação, foi utilizada a técnica do Valor da Informação em dados de um estudo realizado em 1999 na Espanha, que comparava 2 combinações de drogas utilizadas por pacientes de HIV assintomático. Devido à falta de algumas informações necessárias para a aplicação da técnica, foram feitas suposições sobre os dados não disponíveis, tendo em vista apenas mostrar como é posto em prática o método. O estudo apontou que a segunda tecnologia era mais cara mas também mais efetiva que a outra; porém, devido ao valor assumido que a sociedade estaria disposta a pagar pelo aumento na qualidade de vida dos pacientes, ainda assim essa seria a tecnologia escolhida para os futuros pacientes. No entanto, após aplicar a técnica do Valor da Informação, verifica-se que o valor da informação que ainda poderia ser coletada é muito maior que seu custo e, portanto, sugerir-se-ia que fosse feito mais um ensaio com 12 pacientes utilizando a primeira combinação de drogas e 92 pacientes utilizando a segunda, para garantir maior precisão nas estimativas e maior acertividade na tomada de decisão sobre qual tratamento adotar.

Palavras-chave: Análise de Custo-Efetividade, Ensaio Clínico Randomizado, Valor da Informação, modelos bayesianos.

Sumário

1. Introdução	8
2. Análise de Custo-Efetividade.....	11
2.1. Medidas de Efetividade.....	11
2.2. Medidas de Custo	13
2.3. Medidas de Custo-Efetividade.....	14
2.4. O Valor da Informação.....	15
3. O Valor da Informação	16
3.1. Relação entre o Valor da Informação e a Análise de Custo-Efetividade.....	16
3.2. Valor Esperado da Informação Perfeita	17
3.3. Valor Esperado da Informação da Amostra.....	20
3.4. Custos Associados ao Ensaio.....	22
3.5. Ganho Líquido Esperado	22
3.6. O Enfoque Bayesiano da Técnica do Valor da Informação.....	23
4. Modelos Bayesianos	25
4.1. Definições Básicas	26
4.2. Modelo Bernoulli.....	27
4.2.1. Parâmetro dado por diferença de probabilidades	28
4.2.2. Parâmetro dado por logaritmo da razão de chances	28
4.3. Modelo Normal.....	29
4.3.1. Efetividade e Custo Normais	31
4.4. Modelo Log-normal	31
5. Algoritmos para Análises	33
5.1. Efetividade Binária e Custo Normal	34
5.1.1. Parâmetro dado por diferença de probabilidades	34
5.1.2. Parâmetro dado por logaritmo da razão de chances	37
5.2. Efetividade Binária e Custo Log-normal	40
5.2.1. Parâmetro dado por diferença de probabilidades	40
5.2.2. Parâmetro dado por logaritmo da razão de chances	43
5.3. Efetividade Normal e Custo Log-normal.....	46
5.4. Efetividade e Custo Log-normais.....	50
5.5. Efetividade Log-normal e Custo Normal.....	54
5.6. Efetividade e Custo Normais	58
6. Exemplo	61
7. Considerações Finais	67
Referências	70
Anexo – Funções Densidade de Probabilidade.....	72
Apêndice – Rotinas utilizadas no exemplo (software R)	73

1. Introdução

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) ou *Health Care Assessment* (HTA) é uma ciência multidisciplinar, envolvendo principalmente Medicina, Economia e Estatística. Ela sistematicamente examina a segurança, a eficácia e a eficiência clínicas, o custo, o custo-efetividade, as implicações organizacionais, as consequências sociais e considerações legais e éticas da aplicação de uma tecnologia em saúde – em geral um medicamento, um aparelho médico ou um procedimento clínico ou cirúrgico.

Uma das questões tratadas pela ATS é a avaliação do custo-efetividade de tecnologias em saúde, ou seja, é avaliado se melhoras nos resultados da saúde do paciente são proporcionais aos custos adicionais da tecnologia utilizada. Essa avaliação é chamada de Análise de Custo-Efetividade (CEA – *Cost-Effectiveness Analysis*), cujo principal objetivo é comparar tecnologias a fim de auxiliar na decisão de qual adotar.

Assim, a ATS é uma ponte entre a evidência e a formulação de políticas de tratamentos; ela busca fornecer ao tomador de decisão informações acessíveis, úteis e baseadas em evidências que auxiliem suas decisões sobre o uso da tecnologia apropriada e a mais eficiente alocação dos recursos disponíveis (Taylor e Taylor, 2009). A CEA, mais especificamente, compara os resultados das tecnologias em estudo em termos de seu custo monetário por unidade de efetividade. Ela é usada para auxiliar na definição de prioridades para a alocação de recursos e para decidir entre um ou mais tratamentos ou intervenções baseando-se em seu valor, expresso em termos monetários (Petitti, 2000).

Técnicas do campo da análise de decisões formalizam a questão de adotar ou rejeitar uma intervenção. A análise de decisão identifica o conjunto de consequências de interesse do tomador de decisão que podem resultar de cada opção disponível (por exemplo, os efeitos terapêuticos e secundários associados a um medicamento, seus custos diretos e seu impacto em custos sociais como perda de produtividade) e determina suas probabilidades associadas (Claxton et al., 2005).

Em aplicações médicas, um modelo analítico de decisão é geralmente uma base conceitual para a análise da efetividade das opções de decisão. Esse modelo analítico de decisão usualmente é uma Árvore de Decisão, uma Cadeia de Markov ou uma Simulação de Eventos Discretos. Esses modelos buscam representar a realidade da melhor maneira possível,

retratando os estados pelos quais o paciente pode passar até o fim do estudo ou a ocorrência do desfecho de interesse.

Entretanto, as evidências e informações necessárias para construir esses modelos, como probabilidades de transição entre os estados, custos e efetividade, devem ser obtidas previamente, e normalmente provêm de estudos já realizados. Dessa forma, a decisão de adotar uma nova tecnologia depende de evidências e a forma mais aceita de coletar essas evidências tem sido o Ensaio Clínico Randomizado (RCT – *Randomized Clinical Trial*), que serve como o padrão ouro para pesquisas clínicas, com rigoroso desenho científico e objetivos pré-determinados. Além disso, as evidências podem também ser oriundas de metanálises de RCTs que tratem das tecnologias e problemas em questão.

Porém, o desempenho real de uma tecnologia normalmente permanece incerto mesmo após a realização de um RCT ou de uma metanálise de RCTs. Um tomador de decisão da sociedade confrontado com a escolha de tecnologias alternativas em saúde deve escolher a tecnologia com maior retorno para a sociedade; no entanto, na presença de incerteza sobre o retorno associado a cada uma das tecnologias, há uma probabilidade finita de que a decisão tomada esteja errada (Ades et al., 2004). Torna-se necessário então estabelecer padrões para decidir quando as evidências são adequadas e suficientes para adotar uma nova intervenção.

Dessa forma, além de decidir entre adotar ou rejeitar uma intervenção, o tomador de decisão também deve decidir se é justificada a coleta de mais informações. Nesse ponto são úteis as técnicas do Valor da Informação. A análise do Valor da Informação avalia quanto a coleta de novas evidências pode acrescentar aos retornos esperados por meio da redução da chance de erro e compara esse aumento com o custo da informação. Com o contínuo aumento dos custos com saúde, a eficiência das tecnologias em saúde e pesquisas acerca delas estão se tornando cada vez mais importantes e esse tipo de análise está sendo cada vez mais aplicada em pesquisas de políticas em saúde e adoção de tecnologias em saúde (Janssen e Koffijberg, 2009).

Muitos trabalhos mostram como proceder a análise do Valor da Informação, porém consideram que custo e efetividade seguem distribuições Normais (Willan e Briggs, 2006, Willan e Pinto, 2005, e Koerkamp et al., 2010), que talvez não seja válido em todas as situações. Portanto, este trabalho desenvolve a metodologia e os algoritmos necessários para sua aplicação nos casos em que estas variáveis sigam outros tipos de distribuições, mais comuns na prática. O objetivo deste trabalho é, assim, apresentar a técnica do Valor da Informação e como ela pode ser aplicada a Ensaios Clínicos Randomizados para Análises de

Custo-efetividade entre duas tecnologias de interesse, em que o custo e a efetividade sigam alguma das seguintes distribuições: Normal, Log-normal ou Bernoulli (somente para efetividade), bem como indicar como a metodologia é aplicada em qualquer caso em que as distribuições da efetividade e do custo e as posteriores de suas médias são conhecidas.

Para tanto, ele foi estruturado da seguinte forma: na seção 2 são apresentados conceitos iniciais de Análises de Custo-Efetividade, como as medidas de custo, efetividade e custo-efetividade mais utilizadas nesse tipo de estudo; na seção 3 é apresentada a técnica do Valor da Informação através de seus principais componentes; na seção 4 são mostrados resultados de Inferência Bayesiana necessários para embasar os algoritmos construídos para os diversos modelos de custo e efetividade abordados, que estão na seção 5; na seção 6 é demonstrada uma aplicação dessa técnica em dados de um estudo real através do software R-Project e na seção 7 são feitas as considerações finais.

2. Análise de Custo-Efetividade

Em ATS, a Análise de Custo-Efetividade é o tipo de avaliação econômica que compara diferentes tecnologias em saúde quanto às suas efetividades e custos, com o objetivo de auxiliar na decisão de alocação de recursos em sistemas de saúde. Os custos são medidos em unidades monetárias e a efetividade em unidades “naturais” de saúde, tais como anos de vida ganhos, mortes evitadas, ataques do coração evitados ou casos detectados. As intervenções alternativas são então comparadas em termos de custo por unidade de efetividade e, assim, pode ser indicada qual a intervenção que leva ao maior retorno para o investimento (Phillips, 2009).

2.1. Medidas de Efetividade

Ensaio Clínico Randomizado são desenhos de experimentos em que, após a seleção de indivíduos para comporem a amostra do experimento, esses são aleatoriamente alocados para participarem de um dos grupos em estudo, os quais, na área da saúde, representam as diversas tecnologias a serem avaliadas. Este tipo de experimento é frequentemente utilizado para extrair informações sobre a efetividade das tecnologias utilizadas por grupos de pacientes. Além disso, essas informações sobre efetividade também podem provir de metanálises de RCTs já realizados.

Tipicamente, a medida de efetividade está associada a um evento clínico ocorrido no paciente durante o período do experimento, geralmente chamado de desfecho. Um desfecho comum é a morte, mas também pode ser uma recaída ou o fato de atingir um nível pré-especificado do alívio de um sintoma. A medida mais simples de efetividade baseada em dados de um evento é a probabilidade do desfecho não ocorrer em um período especificado de tempo desde o início do tratamento. Entretanto, pode também ser utilizada como medida de efetividade a razão de chances (ou, em geral, seu logaritmo natural) de ocorrer ou não o desfecho em um período de tempo especificado.

Outra medida de efetividade baseada em dados de eventos é o tempo de sobrevivência médio durante um período de interesse. Porém, dado que o objetivo da CEA é fornecer dados para alocação de recursos econômicos para tratamento de diferentes doenças, a medida de efetividade que mais tem sido utilizada é a média de QALYs durante um período de tempo, a

qual é uma medida de efetividade genérica que integra qualidade e quantidade de vida. O QALY (*Quality Adjusted Life-Year*) é uma unidade para medir efetividade baseada em dados de sobrevivência, a qual representa a quantidade de anos vividos ajustados pela sua qualidade durante o período de interesse.

Para medir os QALYs de um paciente durante determinado período, assume-se que a qualidade de vida do paciente é medida várias vezes nesse período. Existem vários métodos para medir qualidade de vida, sendo que os mais utilizados têm sido o “*rating scale*”, o “*time trade-off*” e o “*standard gamble*” (detalhes destes métodos não serão descritos neste trabalho e podem ser encontrados em Gray et al., 2011). Para o propósito deste trabalho, basta salientar que a qualidade de vida é medida numa escala em que 1 corresponde à saúde perfeita, 0 corresponde à morte e valores negativos a estados de saúde piores que a morte (Willan e Briggs, 2006).

De um modo geral, a quantidade de QALYs de um paciente é dada, então, pela área entre a curva e o eixo horizontal de um gráfico onde este corresponde ao tempo (em anos) em que são feitas as medidas de qualidade de vida e o eixo vertical corresponde a essas medidas de qualidade de vida. Na Figura 1, pode-se visualizar como ficaria esse gráfico em um exemplo simples, em que a qualidade de vida de um paciente foi medida durante 6 anos, em 5 entrevistas (no início do estudo e 1, 3, 4 e 6 anos após essa data). Neste exemplo, calculando a área abaixo da curva, chega-se à conclusão de que este paciente hipotético teve 5,15 QALYs durante o período de estudo.

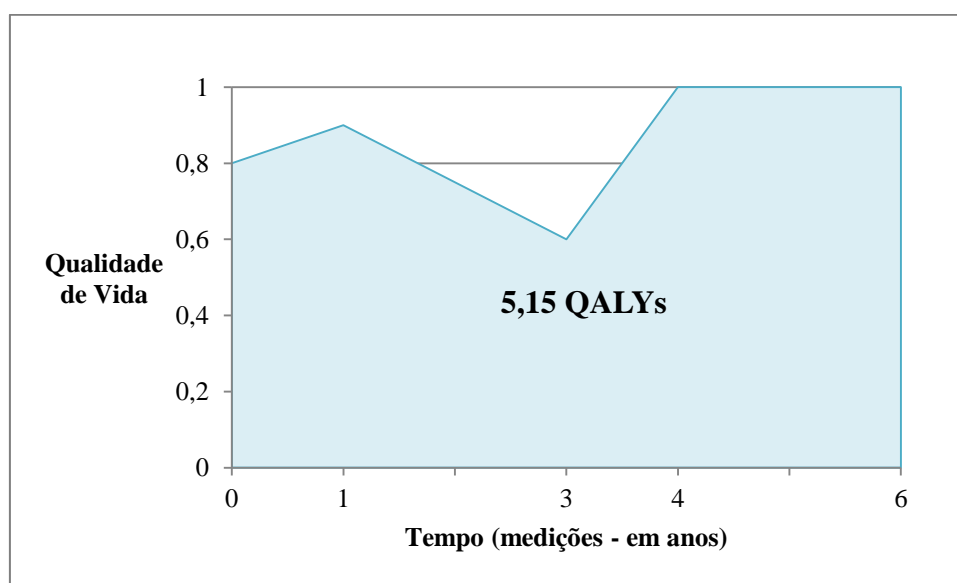


Figura 1. Qualidade de vida versus tempo de um paciente fictício

Há ainda outras medidas relacionadas a essa última, como as semanas de vida ajustadas pela sua qualidade (QALWs - *Quality Adjusted Life-Weeks*) e os dias de vida ajustados pela sua qualidade (QALDs - *Quality Adjusted Life-Days*), utilizadas menos frequentemente e calculadas de forma análoga.

2.2. Medidas de Custo

Está se tornando muito comum em RCTs coletar dados de custo a nível de paciente, juntamente com medidas de efetividade. Isto permite que os princípios convencionais de inferência estatística sejam utilizados para estimar custos (Willan e Lin, 2001).

Nesse tipo de estudo, é comum separar os custos de cada paciente em custos diretos, indiretos e intangíveis, os quais, por mais que sejam difíceis de quantificar, são frequentemente consequências da intervenção e podem ser incluídos no perfil de custos(Phillips, 2009).

- Custos diretos:
 - Médicos: medicamentos, equipamentos e tempo da equipe médica;
 - Pessoais (do paciente): transporte, despesas do próprio bolso;
- Custos Indiretos: perda de produtividade, outros usos do tempo;
- Intangíveis: dor, sofrimento, efeitos adversos.

É essencial especificar em uma CEA quais custos estão sendo incluídos e quais não estão, para assegurar que os resultados da análise não estejam sujeitos a interpretações errôneas (Phillips, 2009). Assim, o custo associado a cada paciente do RCT é dado pela soma de todos os tipos de custos envolvidos no estudo durante o período do ensaio, e a medida de custo utilizada na CEA é o custo médio por paciente de cada tecnologia.

2.3. Medidas de Custo-Efetividade

Neste trabalho, será tratado de um caso particular de Análise de Custo-Efetividade, em que se comparam apenas duas tecnologias, uma dita Padrão e outra chamada de Tratamento. Esforços iniciais na mensuração da diferença de custo-efetividade entre dois tratamentos foram concentrados em gerar intervalos de confiança para a Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*); entretanto, mais recentemente o conceito de Benefício Líquido Incremental (INB – *Incremental Net Benefit*) tem sido proposto como uma alternativa (Willan e Lin, 2001).

A Razão de Custo-Efetividade Incremental (ICER) tem sido tradicionalmente utilizada por sua fácil interpretação; ela representa o custo adicional de se obter uma unidade de efetividade por utilizar a nova tecnologia testada em detrimento da tecnologia de referência. Ou seja, $ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{\mu_{C_T} - \mu_{C_P}}{\mu_{E_T} - \mu_{E_P}}$, onde T representa a nova tecnologia, P representa a tecnologia padrão, μ_{C_j} é o custo médio do tratamento j e μ_{E_j} sua efetividade média, j = T, P.

Por exemplo, se o Tratamento tem custo médio de R\$ 1.000,00 e efetividade média de 0,50 QALY, e o Padrão tem custo médio de R\$ 850,00 e efetividade média de 0,45 QALY, $ICER = \frac{1000 - 850}{0,50 - 0,45} = \frac{150}{0,05} = R\$ 3.000,00/QALY$, ou seja, cada QALY adicional ganho por um paciente que utilizar o Tratamento em vez do Padrão custa R\$ 3.000,00.

Entretanto, devido a propriedades estatísticas, diferenças de parâmetros são mais facilmente tratadas do que razões de parâmetros. Nesse contexto surge a alternativa de realizar a CEA com o objetivo de estimar a média do Benefício Líquido Incremental (INB). O INB mede quanto o Tratamento é superior (ou inferior) à tecnologia Padrão, levando em conta a diferença entre o custo e a efetividade das duas intervenções e quanto se está disposto a pagar por uma unidade a mais de efetividade.

Para chegar ao valor do INB, é necessário primeiramente definir o Benefício Líquido (NB – *Net Benefit*) de cada tecnologia j (j = T, P), o qual, para um determinado paciente que recebe a tecnologia j, é definido como $NB_j = WTP \cdot E_j - C_j$.

Na fórmula acima, WTP (Disposto a Pagar – *Willing to Pay*) é o valor que os financiadores das tecnologias (sejam eles a sociedade, os pacientes, um plano de saúde ou qualquer outro órgão) estão dispostos a pagar por uma unidade a mais de efetividade, E_j é a variável que representa a efetividade da tecnologia j para esse paciente, e C_j é a variável que

representa o custo da tecnologia j para o paciente. Note que a unidade em que NB_j é medido é monetária, pois a unidade de WTP é de unidades monetárias por unidade de efetividade.

Dessa forma, o INB pode ser definido como $INB = NB_T - NB_P$, ou seja, é a diferença entre os benefícios líquidos das duas tecnologias e sua unidade também é monetária. Portanto, se NB_T e NB_P seguem uma determinada distribuição, com esperanças $E(NB_T) = B_T$ e $E(NB_P) = B_P$, então $E(INB) = B_T - B_P = (WTP \cdot \mu_{E_T} - \mu_{C_T}) - (WTP \cdot \mu_{E_P} - \mu_{C_P}) = WTP \cdot (\mu_{E_T} - \mu_{E_P}) - (\mu_{C_T} - \mu_{C_P}) = WTP \cdot \Delta_E - \Delta_C = b$ é a esperança do INB.

Este valor é o Benefício Líquido Incremental Médio pois representa a diferença entre o valor incremental das tecnologias ($WTP \cdot \Delta_E$) e seu custo incremental (Δ_C). Sabendo-se o valor de b , a regra de decisão para a escolha da tecnologia a ser adotada é a seguinte:

- Se $b > 0$, então $B_T > B_P$, ou seja, em média, o Benefício Líquido do Tratamento é maior que o do Padrão e, portanto, adota-se o Tratamento;
- Se $b \leq 0$, então $B_T \leq B_P$, ou seja, em média, o Benefício Líquido do Padrão é maior que o do Tratamento e, portanto, mantém-se o Padrão.

Assim, com os mesmos dados do exemplo utilizado para ilustrar o ICER e considerando que a sociedade esteja disposta a pagar R\$ 5.000,00 por QALY, tem-se que $b = 5000 \cdot (0,50 - 0,45) - (1000 - 850) = 250 - 150 = R\$ 100,00 > 0$, ou seja, o Tratamento é mais custo-efetivo que o Padrão, pois resulta, em média, em um maior Benefício Líquido para a população.

2.4. O Valor da Informação

Usualmente, para ser realizada uma CEA, tem-se dados de estudos já realizados acerca dos custos e da efetividade das tecnologias que se pretende comparar e, portanto, pode ser obtida uma estimativa do INB médio para a tomada de decisão. Entretanto, dependendo dos resultados desses estudos e dos custos de se realizar um novo RCT em mais pacientes para uma análise mais acurada, pode ser útil obter mais informações sobre o desempenho e os custos das tecnologias em questão através dessa nova amostra. Essa análise pode evitar que seja tomada uma decisão equivocada que prejudique os pacientes ou que cause prejuízos financeiros para a sociedade, caso seja tomada a decisão errada. Essa possibilidade é avaliada a partir da técnica do Valor da Informação, que será melhor detalhada na seção 3.

3. O Valor da Informação

O método do Valor da Informação determina o valor de obter informação extra para ajudar o responsável pela tomada de decisão sobre qual opção escolher, ou seja, qual tecnologia adotar. Da perspectiva de uma análise de decisão, adquirir informação adicional é útil somente quando há uma probabilidade considerável de que a estratégia atualmente preferida pelo tomador de decisão mude. A penalidade de adquirir essa informação é normalmente medida como o custo dessa informação, e por vezes também pela perda de valor da informação pelo tempo de espera por ela (Vose Software, 2007).

Assim, as técnicas do Valor da Informação analisam as mudanças nas estimativas dos parâmetros do modelo que podem ocorrer com dados adicionais, juntamente com os custos de obter esses dados e a regra de decisão, que pode ser convertida em fórmulas matemáticas para analisar se a decisão se alteraria (Vose Software, 2007).

3.1. Relação entre o Valor da Informação e a Análise de Custo-Efetividade

Em Análises de Custo-Efetividade realizadas a partir de Ensaios Clínicos Randomizados, o objetivo principal é determinar qual, dentre as duas tecnologias em questão, é a mais custo-efetiva; para isto, são estimados o custo e a efetividade médios de cada tecnologia de acordo com os resultados da amostra obtida do RCT ou da metanálise. Caso uma intervenção seja mais cara e menos efetiva que a outra, ela é dita dominada e a outra é dita dominante. Nesse caso, a menos que os valores médios do custo e da efetividade das tecnologias sejam muito próximos e seus desvio-padrões muito altos, a decisão de adotar a tecnologia dominante pode ser tomada com base nos resultados do estudo já realizado.

Caso contrário, é útil fazer uso da técnica do Valor da Informação para determinar se é vantajoso obter mais dados para a tomada de decisão sobre a tecnologia a ser adotada, levando em conta os resultados do estudo já realizado, os custos de se fazer um novo ensaio e o benefício de se saber com maior credibilidade qual a tecnologia que dá mais retorno.

No caso de esse método indicar que não é proveitoso realizar um novo estudo, a decisão pode ser tomada com base na informação a priori, ou seja, nos resultados obtidos da análise

dos dados já coletados. Se esse não for o caso, ou seja, se essa técnica indicar que um novo ensaio será útil, ela ainda define seu tamanho de amostra ótimo, como é ilustrado no fluxograma da Figura 2.

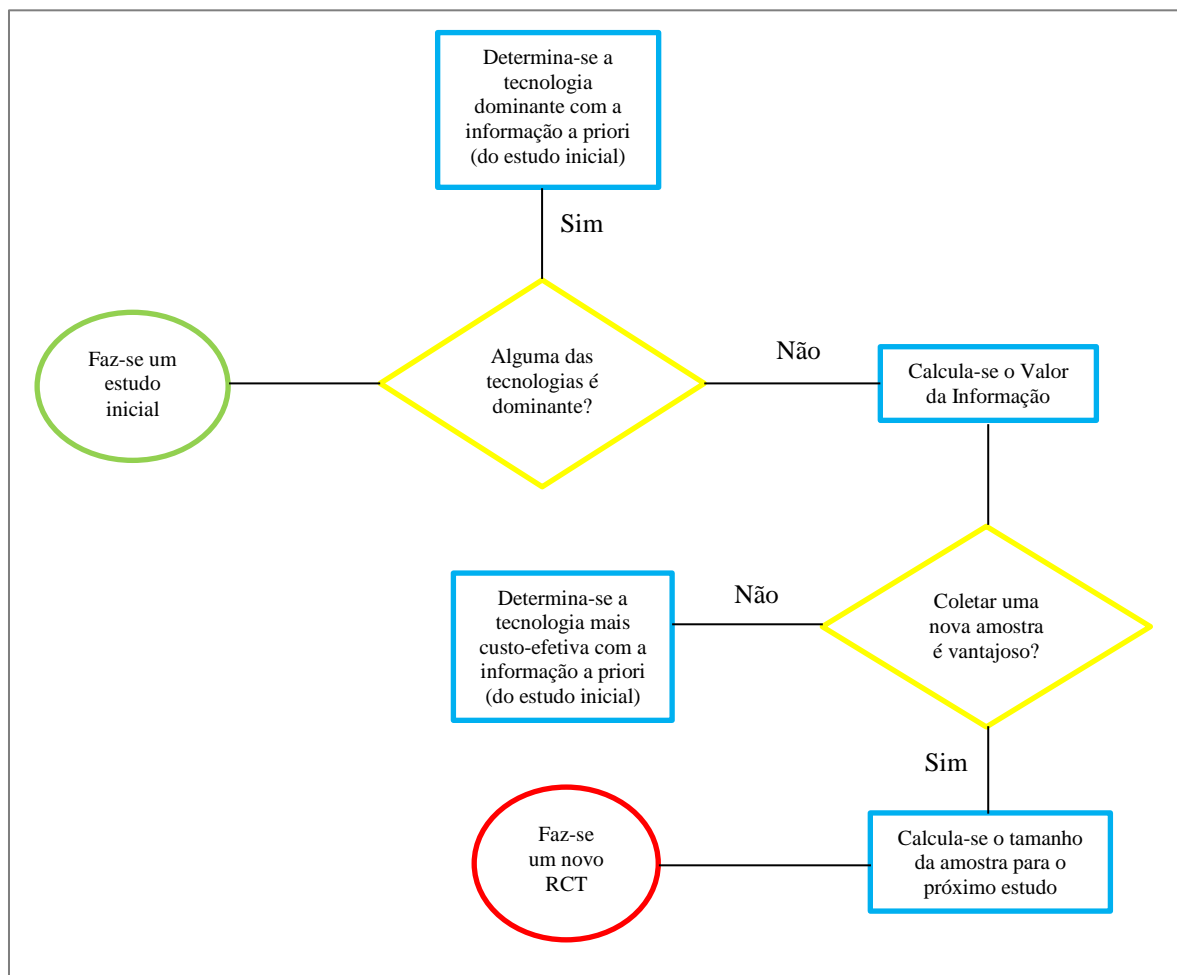


Figura 2. Fluxograma para determinar a tecnologia mais custo-efetiva

3.2. Valor Esperado da Informação Perfeita

O montante que um tomador de decisão deveria estar disposto a pagar para eliminar toda a incerteza em sua decisão é dado pela perda de oportunidade esperada associada à incerteza sobre a melhor tecnologia, a qual pode ser quantificada e é conhecida como o Valor Esperado da Informação Perfeita (EVPI) (Ades et al., 2004).

A perda de oportunidade (OL – *Opportunity Loss*) de se usar a tecnologia denominada tratamento em vez da tecnologia padrão (OL_T) representa quanto (em unidades monetárias), em média, estar-se-ia perdendo em usar o Tratamento em todos os pacientes. Essa perda de

oportunidade é dada por $OL_T = \max\{B_T, B_P\} - B_T$, onde B_T é a esperança de NB_T , ou seja, o valor médio do Benefício Líquido para quem utiliza o Tratamento. Da mesma forma, a perda de oportunidade de usar o Padrão em todos os pacientes é dada por $OL_P = \max\{B_T, B_P\} - B_P$. Lembrando que $b = B_T - B_P$ e representa a esperança do INB, ou seja, o valor médio de Benefício Líquido Incremental de um paciente que utiliza o tratamento contra outro que utiliza o padrão, podemos representar as perdas de oportunidade em função de b (Figura 3).

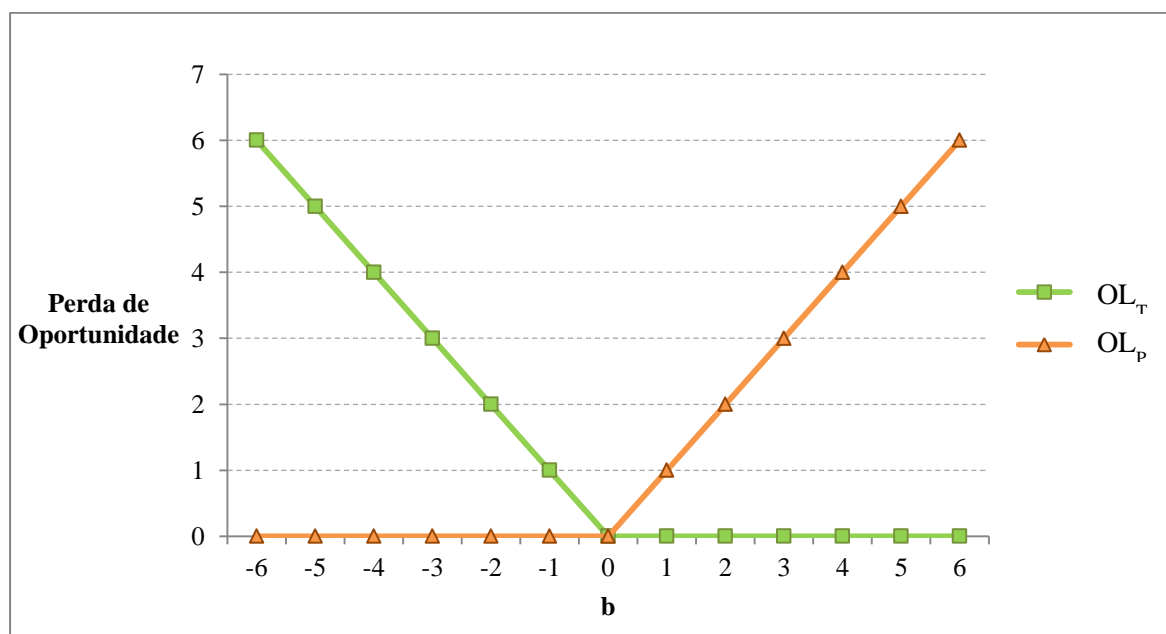


Figura 3. Funções perda de oportunidade do Tratamento e do Padrão

Através do gráfico da Figura 3, observa-se que, quando o Tratamento é melhor que o Padrão ($b > 0$), $OL_T = 0$, pois não se perde nada em usar a melhor tecnologia, no caso, o Tratamento. Por outro lado, se o Padrão é melhor ($b < 0$), a perda de oportunidade de se usar o Tratamento é $OL_T = B_P - B_T = -b$ (que é um valor positivo, pois, nesse caso, b é negativo); ou seja, se for utilizado o Tratamento, sendo que na verdade o Padrão é melhor, cada pessoa tratada está perdendo $|b|$ unidades monetárias de benefício líquido.

Da mesma forma, se o Padrão é melhor que o Tratamento ($b < 0$), $OL_P = 0$, pois não se perde nada em usar a melhor tecnologia. Por outro lado, se o Tratamento é melhor ($b > 0$), a perda de oportunidade de se usar o Padrão é $OL_P = B_T - B_P = b$ (que é um valor positivo, pois, nesse caso, b é positivo); ou seja, se for utilizada a tecnologia Padrão, sendo

que na verdade o Tratamento é melhor, cada pessoa tratada está perdendo $|b|$ unidades monetárias de benefício líquido.

Se estivesse disponível a informação de toda a população, ou seja, a resposta de todos os pacientes com relação a ambas as tecnologias analisadas, ter-se-ia a informação perfeita e, portanto, poder-se-ia determinar o valor de B_T , B_P e, conseqüentemente, OL_T e OL_P . A partir desses valores, seria possível então determinar qual a tecnologia mais custo-efetiva. Porém, na prática, o que é disponível é a informação de uma amostra de pacientes que será chamada de informação a priori. Com base na informação a priori e assumindo a abordagem Bayesiana, é construída uma distribuição a priori para b , com esperança b_0 , ou seja, a priori:

$$b \sim Dist(b_0, \sigma_0^2)^1.$$

Então, pode-se dizer que, com a informação a priori, a partir da regra de decisão supracitada, se $b_0 > 0$, decide-se por tratar os pacientes com o Tratamento, e, caso contrário, com o Padrão. Assim, a informação perfeita impediria que se perdesse OL_T por pessoa tratada com o Tratamento (se essa fosse a decisão a priori) ou OL_P por pessoa tratada com o Padrão (se fosse essa a decisão a priori). Portanto, pode-se dizer que o Valor da Informação Perfeita (*VPI – Value of Perfect Information*) para cada paciente é igual à perda de oportunidade de utilizar a tecnologia definida a priori como a mais custo-efetiva. Ou seja, se $b_0 > 0$, decide-se por utilizar o Tratamento e $VPI = OL_T = \max\{B_T, B_P\} - B_T$ e, se $b_0 \leq 0$, decide-se por utilizar o Padrão e $VPI = OL_P = \max\{B_T, B_P\} - B_P$.

Então, para calcular o VPI é necessário conhecer os valores de B_T e B_P ou, equivalentemente, o valor de b . O valor de b não é conhecido, mas a distribuição a priori para b expressa esse conhecimento. Portanto, utilizando a priori para b calcula-se o Valor Esperado da Informação Perfeita a priori (*EVPI₀ – Expected Value of Perfect Information*). Dessa forma, pode-se dizer que o *EVPI₀* é a perda de oportunidade esperada, ou seja, a média ponderada da função perda de oportunidade, onde os pesos são as probabilidades de ocorrerem cada um dos valores de perda de oportunidade (Briggs et al., 2006).

Assim, seja $f_0(\cdot)$ a função densidade de probabilidade a priori para b , tem-se:

$$\begin{aligned} EVPI_0 &= I_{(-\infty;0]}(b_0) \cdot E_b(OL_P) + I_{(0;+\infty)}(b_0) \cdot E_b(OL_T) = \\ &= \left[I_{(-\infty;0]}(b_0) \cdot E_b[\max\{B_T, B_P\} - B_P] \right] + \left[I_{(0;+\infty)}(b_0) \cdot E_b[\max\{B_T, B_P\} - B_T] \right] = \end{aligned}$$

¹ Essa notação significa que a distribuição a priori para b é qualquer, com média b_0 e variância σ_0^2 .

$$\begin{aligned}
&= I_{(-\infty;0]}(b_0) \cdot E_b [I_{(-\infty;0]}(b) \cdot 0 + I_{(0;+\infty)}(b) \cdot (b)] + \\
&\quad I_{(0;+\infty)}(b_0) \cdot E_b [I_{(-\infty;0]}(b) \cdot (-b) + I_{(0;+\infty)}(b) \cdot 0] = \\
&= \left[I_{(-\infty;0]}(b_0) \cdot E_b [I_{(0;+\infty)}(b) \cdot (b)] \right] + \left[I_{(0;+\infty)}(b_0) \cdot E_b [I_{(-\infty;0]}(b) \cdot (-b)] \right] = \\
&= \left[I_{(-\infty;0]}(b_0) \cdot \int_0^{+\infty} b f_0(b) db \right] + \left[I_{(0;+\infty)}(b_0) \cdot \int_{-\infty}^0 -b f_0(b) db \right],
\end{aligned}$$

onde $I_R(\cdot)$ é a função indicadora, dada por:

$$I_R(x) = \begin{cases} 1, & \text{se } x \in R \\ 0, & \text{se } x \notin R \end{cases}$$

Dessa forma, $EVPI_0$ é o Valor Esperado da Informação Perfeita a priori para cada pessoa que precisa ser tratada. Considerando que N pessoas podem se beneficiar da melhor tecnologia, essa tecnologia será utilizada por K anos e r é a taxa de desconto por ano (pois quanto mais anos se passarem, menor o benefício que as pessoas obtém ao utilizar a tecnologia); então, o $EVPI_0$ para a população de pessoas que podem se beneficiar pela escolha da melhor tecnologia é dado por (Willan e Pinto, 2005):

$$EVPI_{0_{pop}} = EVPI_0 \cdot \sum_{i=0}^{K-1} \frac{\text{população anual}}{(1+r)^i} = EVPI_0 \cdot \frac{N}{K} \cdot \sum_{i=0}^{K-1} (1+r)^{-i}$$

3.3. Valor Esperado da Informação da Amostra

Suponha que um novo RCT será conduzido com n_T pacientes utilizando o Tratamento e n_P utilizando o Padrão. Nessa situação, pode ser calculado o Valor Esperado da Informação Perfeita a posteriori ($EVPI_1$), dado por:

$$\begin{aligned}
EVPI_1 &= I_{(-\infty;0]}(b_1) \cdot E_{b|D}(OL_P) + I_{(0;+\infty)}(b_1) \cdot E_{b|D}(OL_T) = \\
&= \left[I_{(-\infty;0]}(b_1) \cdot \int_0^{+\infty} b f_1(b) db \right] + \left[I_{(0;+\infty)}(b_1) \cdot \int_{-\infty}^0 -b f_1(b) db \right],
\end{aligned}$$

onde b_1 é a esperança a posteriori de b , $f_1(\cdot)$ é a função densidade de probabilidade a posteriori de b e D representa os novos dados (Willan e Briggs, 2006).

A população de pessoas que ainda podem ser beneficiadas pela melhor tecnologia após o estudo da nova amostra é dada por $(N - n_p - n_T)$, ou seja, é o total (N) de pacientes que podem se beneficiar da melhor tecnologia menos o total $(n_p + n_T)$ de pacientes que participaram da amostra (esses não se beneficiariam da informação perfeita, pois foram designados para os tratamentos que utilizaram). O $EVPI_1$ para esta população é dado, portanto, por $EVPI_{1pop} = EVPI_1 \cdot \frac{N - n_T - n_P}{K - Y} \cdot \sum_{i=Y}^{K-1} (1 + r)^{-i}$, onde Y é o tempo (em anos) que esse novo estudo demora para ser concluído (Willan e Pinto, 2005).

Assim, define-se o Valor Esperado da Informação da Amostra (EVSI – *Expected Value of Sample Information*) para essa amostra do novo RCT como a diferença entre o valor da informação perfeita a priori e seu valor a posteriori, ou seja, $EVSI = EVPI_{0pop} - EVPI_{1pop}$.

Como não se sabe previamente (antes de fazer o novo RCT) os resultados da amostra, pode-se calcular a esperança do EVSI em relação aos dados a serem coletados. Ou seja, $E_D[EVSI] = EVPI_{0pop} - E_D[EVPI_{1pop}]$, onde o subscrito D na esperança indica que é a esperança em relação à distribuição de probabilidade dos dados a serem coletados.

No caso em que planeja-se novas amostras de tamanhos iguais para o grupo Tratamento e o grupo Padrão ($n_p = n_T = n$), o comportamento da esperança do EVSI em relação aos dados coletados é crescente na medida que n aumenta, chegando próximo ao valor do $EVPI_{0pop}$ quando n se aproxima de $N/2$, que é o tamanho máximo que a amostra pode ter, pois, nesse caso, $n_p + n_T = 2n = N$, que é o tamanho da população. O formato da curva que representa o $E_D[EVSI]$, nesse caso, é parecido com o da Figura 4 (Koerkamp et al., 2010).

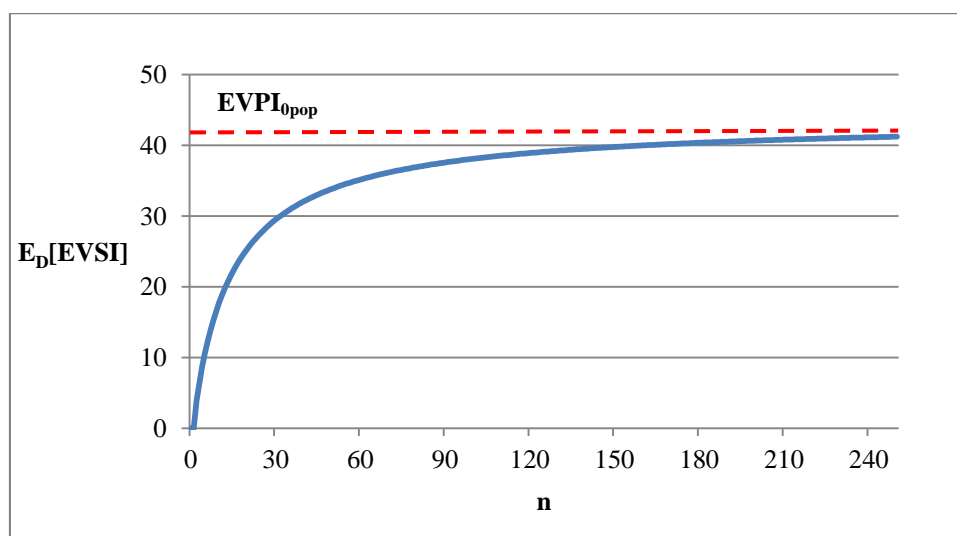


Figura 4. Comportamento aproximado da esperança do Valor Esperado da Informação da Amostra

Caso não haja restrições quanto aos valores de n_T e n_P , a esperança do EVSI é crescente na medida que n_T aumenta, para dado n_P , e vice-versa.

3.4. Custos Associados ao Ensaio

Para avaliar se é vantajoso conduzir um novo RCT, é necessário também considerar o custo de realização deste novo RCT. Basicamente, é preciso considerar os seguintes custos:

- C_f : custo fixo do novo RCT;
- C_T : custo variável por paciente do grupo T;
- C_P : custo variável por paciente do grupo P;
- *EOL (Expected Opportunity Loss)*: perda de oportunidade esperada (a priori) dos indivíduos que forem alocados para o grupo da tecnologia menos custo-efetiva a priori, dada por:

$$EOL = n_P \cdot [I_{(0;+\infty)}(b_0) \cdot E_b(OL_P)] + n_T \cdot [I_{(-\infty;0]}(b_0) \cdot E_b(OL_T)]$$

Assim, o custo total do novo RCT é dado por (Willan e Pinto, 2005):

$$CT = C_f + \left[\frac{1 + r - (1 + r)^{1-Y}}{Yr} \right] \cdot \{ n_T \cdot C_T + n_P \cdot C_P + EOL \} ,$$

onde Y é o tempo (em anos) que esse novo RCT demora para ser concluído, r é a taxa de desconto anual, n_T é a quantidade de pacientes da nova amostra que utilizarão a tecnologia Tratamento e n_P a quantidade que utilizará o Padrão.

3.5. Ganho Líquido Esperado

O Ganho Líquido Esperado (ENG – *Expected Net Gain*) com um novo RCT, composto por n_T pacientes no grupo T e n_P no grupo P, é dado pela diferença entre o valor dessa nova amostra e seu custo, ou seja, $ENG = E_D[EVSI] - CT$ (Willan e Pinto, 2005).

Assim, caso esse valor seja negativo ($ENG < 0$) para todos os pares ordenados (n_T, n_P) possíveis, então o custo total de qualquer ensaio excede o valor da informação que

pode ser obtida com a amostra e, portanto, não vale a pena fazer um novo ensaio e a decisão pode ser tomada com base na informação a priori.

Caso haja valores positivos para o ENG ($ENG > 0$), busca-se o par (n_T, n_P) que resulta no maior ENG. Esses são os tamanhos dos grupos Tratamento e Padrão da amostra ótima, ou seja, que maximiza o ganho obtido com a amostra.

Em geral, a análise do Valor da Informação sugere a coleta de mais informações quando as seguintes condições são satisfeitas:

- A pesquisa tem alto potencial de mudar o que é tido como a melhor tecnologia disponível a priori;
- O custo de coletar novas informações não é muito grande quando comparado com o seu valor da informação (Claxton et al., 2005).

3.6. O Enfoque Bayesiano da Técnica do Valor da Informação

A técnica do Valor da Informação é baseada na ideia de que se tem conhecimento sobre algum estudo prévio ou piloto sobre a situação em questão e pretende-se avaliar se a coleta de mais dados é vantajosa para a tomada de decisão. Essa conclusão é tomada considerando a incerteza que se tem sobre os parâmetros estimados (que, no caso da CEA, são as médias de custo e efetividade das tecnologias em questão), o quanto essa incerteza pode ser diminuída se uma coleta de dados for realizada e o custo dessa nova coleta.

A inferência estatística clássica pode ser resumida como o processo de diminuição desta incerteza com base em dados estatísticos, ou seja, provenientes de experimentos aleatórios. A inferência estatística Bayesiana, por sua vez, considera que outras fontes de informação, além do experimento aleatório a ser planejado, podem auxiliar na diminuição da incerteza. Então, o cálculo de tamanho de amostra sob o enfoque de inferência clássica considera que os parâmetros desconhecidos do modelo serão estimados com base apenas nos dados do experimento que está sendo planejado e, sob o enfoque bayesiano, considera que outras fontes de informação, tais como estudos prévios e conhecimento empírico de experts, também serão utilizadas no processo de inferência. Dessa forma, percebe-se que a técnica do Valor da Informação encaixa-se no contexto Bayesiano, onde a informação de estudos prévios estará sendo utilizada para avaliar se novos estudos são vantajosos.

Assim, a técnica do Valor da Informação foi descrita, mas para aplicá-la é preciso definir alguns conceitos de inferência estatística Bayesiana e as distribuições de probabilidade das variáveis de custo e efetividade, bem como dos parâmetros desconhecidos.

4. Modelos Bayesianos

Uma das características essenciais da Inferência Bayesiana é a concepção de parâmetro. Na Escola Bayesiana, os parâmetros, por serem desconhecidos, são incertos, e toda incerteza deve ser quantificada em termos de probabilidade. Desta forma, é possível atribuir distribuições de probabilidade aos parâmetros, de acordo com o que se conhece ou desconhece deles. Em oposição, a Escola Clássica só permite distribuições de probabilidade para variáveis aleatórias (resultados de experimentos aleatórios) e os parâmetros desconhecidos são considerados quantidades fixas, não sendo admitidas distribuições de probabilidade a eles.

Assim, o processo de inferência estatística sob o enfoque bayesiano é dado, primeiramente, pela definição de um modelo de probabilidade para a(s) variável(is) aleatória(s) em questão. A seguir, determina-se os parâmetros de interesse e desconhecidos desse modelo, e então especifica-se uma função que represente a incerteza que se tem sobre esses parâmetros. Esta função é chamada de priori, por representar o conhecimento sobre os parâmetros antes de se proceder a coleta dos dados. A priori deve retratar da melhor forma possível a informação que se tem sobre os parâmetros e, por vezes, pode representar a total ignorância sobre os parâmetros, sendo então chamada de priori não-informativa.

A seguir, os dados de uma amostra são coletados; a informação que esta fornece sobre os parâmetros é então quantificada através da função de verossimilhança. Por fim, a informação da amostra é combinada com a informação a priori através do teorema de Bayes, originando uma distribuição de probabilidade para os parâmetros desconhecidos do modelo, chamada de posteriori. Portanto, a posteriori é uma função de probabilidade que resume todo conhecimento que se têm sobre os parâmetros após a coleta dos dados.

Para facilitar os cálculos ditados pelo teorema de Bayes e obter soluções analíticas para a posteriori, é comum utilizar como prioris funções de distribuição conhecidas e conjugadas aos modelos das variáveis cujos parâmetros são de interesse. Prioris conjugadas são aquelas que, combinadas com determinado modelo, geram posterioris da mesma família da distribuição da priori. Este e o caso em que se utilizam prioris não informativas serão as situações apresentadas neste trabalho. Este capítulo tem por objetivo apresentar as distribuições que podem ser utilizadas para modelar as variáveis de interesse em CEAs: custo e efetividade.

4.1. Definições Básicas

Neste estudo, as variáveis aleatórias com que estamos tratando podem ser dadas por dois pares: custo do Padrão e do Tratamento, chamadas de C_P e C_T , e efetividade do Padrão e do Tratamento, chamadas de E_P e E_T , respectivamente. Cada uma desses pares de variáveis, em geral, segue alguma das seguintes distribuições que serão tratadas neste trabalho, dependendo de sua natureza:

- Bernoulli: ocorre basicamente quando a variável de efetividade só pode assumir 2 estados: o desfecho aconteceu ou não aconteceu;
- Normal: a variável é contínua e tem distribuição simétrica em forma de sino, o que pode ocorrer quando se está tratando de efetividade (em que a variável é medida em anos ou QALYs, por exemplo) ou custo (em unidades monetárias);
- Log-normal: a variável é contínua e seu logaritmo natural segue uma distribuição Normal, o que ocorre em geral com custos, mas também pode ocorrer com as variáveis de efetividade.

A medida resumo mais comum de uma variável do modelo Bernoulli é sua média, que representa a probabilidade do desfecho ocorrer; entretanto, também pode ser utilizada como medida resumo o logaritmo natural da razão de chances (*odds ratio*) do desfecho ocorrer. Quando a variável pertence ao modelo Normal ou Log-normal, a medida de efetividade é, também, na grande maioria dos casos, dada pela sua esperança.

Assim, os parâmetros de efetividade (Δ_E) e custo (Δ_C) a serem estimados para se obter uma estimativa do INB médio, dado por $E(\text{INB}) = WTP \cdot \Delta_E - \Delta_C = b$, são dados pela diferença das medidas de efetividade e custo das duas tecnologias, ou seja, $\Delta_E = \mu_{E_T} - \mu_{E_P}$ e $\Delta_C = \mu_{C_T} - \mu_{C_P}$, onde μ_{C_j} é a medida de custo do tratamento j e μ_{E_j} sua medida de efetividade, $j = T, P$.

Para o cálculo do $EVPI_0$, do $E_D[EVPI_1]$ e do EOL, portanto, seria necessário saber a distribuição a priori e a posteriori de b , como já dito na seção 3. Entretanto, dependendo das distribuições das variáveis de efetividade e custo das tecnologias, o NB de cada tecnologia j para cada paciente, dado por $NB_j = WTP \cdot E_j - C_j$, pode não seguir uma distribuição conhecida e, portanto, o INB tampouco. Assim, não há como obter analiticamente uma priori conjugada para b nem sua posteriori e, então, utilizam-se simulações das medidas de custo e

efetividade, a partir de suas distribuições a priori e a posteriori, para obter aproximações daquelas distribuições.

A seguir, são apresentados os conceitos de inferência Bayesiana associados a cada modelo acima, para tornar mais fácil o entendimento do embasamento teórico dos algoritmos descritos na seção 5 para realizar essas simulações (Gelman et al., 2004). As distribuições de probabilidade citadas nas próximas seções seguem a notação constante em Anexo.

4.2. Modelo Bernoulli

O modelo Bernoulli é bastante útil em estudos de CEA pois muitas vezes a medida de efetividade é baseada na ocorrência ou não de um desfecho de interesse. Por exemplo, quando se observa se cada paciente está vivo ao fim de determinado período de tempo. Nessas situações, a variável de interesse a ser observada (ocorre ou não o desfecho) em um RCT é modelada utilizando a distribuição de Bernoulli.

Em estudos cujas variáveis de efetividade pertencem ao modelo Bernoulli, diz-se que $E_j \sim Bin(1, \theta_j) = Ber(\theta_j)$, para cada uma das tecnologias $j = T, P$. Quando avaliadas m_j pessoas do grupo j em um estudo inicial, pode-se dizer que a quantidade de pessoas em que ocorreu o evento de interesse (Q_j) se comporta como $Q_j \sim Bin(m_j, \theta_j)$. Assim, tendo um estudo piloto com m_j pessoas no grupo j , é possível utilizar uma priori não informativa $\theta_j \sim Beta(1, 1)$ para obter uma posteriori $\theta_j | x_{piloto} \sim Beta(a_j + 1, m_j + 1 - a_j)$, onde a_j é o número de eventos de interesse ocorridos entre as m_j pessoas. Esta distribuição a posteriori de $\theta_j | x_{piloto}$ é utilizada então como priori para o cálculo do $EVPI_0$.

Utilizando estas informações também obtemos a distribuição preditiva a posteriori de E_j dado o estudo inicial ou piloto, ou seja, a efetividade de cada próximo paciente observado (dada pela ocorrência ou não do evento de interesse) pode ser dada pela seguinte distribuição:

$$\tilde{E}_j | x_{piloto} \sim Beta - Bin(1, a_j + 1, m_j - a_j + 1)$$

Usando a distribuição de $\theta_j | x_{piloto}$ como priori, e avaliando uma nova amostra x_{real} de tamanho n_j , na qual ocorrem a_{1j} sucessos (eventos de interesse), obtém-se a seguinte

distribuição a posteriori para θ_j , dados o estudo piloto e o estudo posterior, que será referido como real:

$$\theta_j | x_{piloto e real} \sim Beta(a_{1j} + a_j + 1, n_j + m_j + 1 - a_j - a_{1j})$$

A medida de efetividade utilizada na CEA é, em geral, a probabilidade de ocorrer o desfecho se o indivíduo utiliza a tecnologia j (θ_j) ou o logaritmo natural da chance (*odds*) de ocorrer o desfecho ($\log(O_j) = \log\left(\frac{\theta_j}{1-\theta_j}\right)$), em cada grupo j ($j = T, P$). No primeiro caso, o parâmetro de efetividade que será considerado para o cálculo do INB médio é a diferença das probabilidades ($\Delta_E = \theta_T - \theta_P$) e, no segundo, a diferença dos logaritmos naturais das chances, também chamada de logaritmo natural da razão de chances ($\Delta_E = \log(O_T) - \log(O_P) = \log\left(\frac{\theta_T}{1-\theta_T} / \frac{\theta_P}{1-\theta_P}\right) = \log(O_T/O_P)$). Esses dois casos serão melhor detalhados a seguir.

4.2.1. Parâmetro dado por diferença de probabilidades

Quando a medida de efetividade é dada pela probabilidade de ocorrer o desfecho de interesse se o paciente utiliza o tratamento j (θ_j), basta utilizar as distribuições de $\theta_j | x_{piloto}$ e $\theta_j | x_{piloto e real}$ juntamente com as distribuições a priori e a posteriori da medida de custo para simular as distribuições de B_T e B_P a priori e a posteriori, as quais serão utilizadas para obter aproximações das distribuições de b a priori e a posteriori.

A partir da distribuição de $\tilde{E}_j | x_{piloto}$ é possível simular várias amostras de dados D , que serão utilizadas, juntamente com a distribuição de b a posteriori, para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$ e, conseqüentemente, do $E_D[EVSI]$.

4.2.2. Parâmetro dado por logaritmo da razão de chances

Quando a medida de efetividade de cada tecnologia é dada pelo logaritmo natural da chance de ocorrer o evento de interesse ($\log(O_j)$), e, portanto, o parâmetro de efetividade

utilizado para o cálculo do INB médio é o logaritmo da razão de chances, o procedimento é muito parecido com o da diferença de probabilidades.

Entretanto, para se obter a distribuição de $\log(O_j)|x_{piloto}$, é necessário simular diversos valores de $\theta_j|x_{piloto}$ a partir de sua distribuição e então calcular $\log(O_j)|x_{piloto} = \frac{\theta_j|x_{piloto}}{1-\theta_j|x_{piloto}}$ para cada valor simulado. O mesmo deve ser feito para se obter a distribuição de $\log(O_j)|x_{piloto e real}$ a partir da distribuição de $\theta_j|x_{piloto e real}$.

4.3. Modelo Normal

Seja X a variável de custo ou efetividade que segue uma distribuição Normal; assim, para a tecnologia j ($j = T, P$), $X_j \sim Normal(\mu_{X_j}, \sigma_{X_j}^2)$. Tendo como dados um estudo piloto em que m_j pacientes tenham sido tratados com a intervenção j , utiliza-se uma priori não informativa para $(\mu_{X_j}, \sigma_{X_j}^2)$, considerando $\sigma_{X_j}^2$ desconhecido e independente a priori de μ_{X_j} , da forma:

$$\Pi(\mu_{X_j}, \sigma_{X_j}^2) = \Pi(\mu_{X_j}) \cdot \Pi(\sigma_{X_j}^2) \propto \frac{1}{\sigma_{X_j}^2},$$

onde Π é o símbolo que representa a função densidade de probabilidade dos parâmetros a priori.

Assim, a distribuição a posteriori de $\sigma_{X_j}^2$, dado x_{piloto} , e a distribuição a posteriori condicional de μ_{X_j} , dados $\sigma_{X_j}^2$ e x_{piloto} , as quais serão utilizadas para o cálculo do $EVPI_0$ e do EOL , são dadas, respectivamente, por:

$$\sigma_{X_j}^2|x_{piloto} \sim Inv \chi^2(m_j - 1, s_{X_j}^2)$$

$$\mu_{X_j}|\sigma_{X_j}^2, x_{piloto} \sim Normal\left(\bar{x}_j, \frac{\sigma_{X_j}^2}{m_j}\right),$$

onde x_{ij} são os valores da variável X observada na amostra para a tecnologia j e:

$$\bar{x}_j = \frac{\sum_{i=1}^{m_j} x_{ij}}{m_j}$$

$$s_{\bar{X}_j}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}{m_j - 1}$$

Com a priori não-informativa, obtém-se a seguinte preditiva a posteriori para X_j , dado x_{piloto} , que será utilizada para simular os possíveis valores da amostra D :

$$\tilde{X}_j | x_{piloto} \sim t_{m_j-1} \left(\bar{x}_j, \frac{(m_j + 1)s_{\bar{X}_j}^2}{m_j} \right)$$

Utiliza-se então as distribuições de $(\sigma_{\bar{X}_j}^2 | x_{piloto})$ e $(\mu_{X_j} | \sigma_{\bar{X}_j}^2, x_{piloto})$ para formar a priori para a nova amostra, sendo:

$$\Pi(\mu_{X_j}, \sigma_{\bar{X}_j}^2) = \Pi(\mu_{X_j} | \sigma_{\bar{X}_j}^2, x_{piloto}) \cdot \Pi(\sigma_{\bar{X}_j}^2 | x_{piloto})$$

A distribuição a posteriori de μ_{X_j} , então, após coletados os dados da amostra piloto e da amostra real, de tamanho n_j , é dada por:

$$\mu_{X_j} | x_{piloto \text{ e } real} \sim t_{\eta_{n_j}} \left(\mu_{n_j}, \frac{\sigma_{n_j}^2}{k_{n_j}} \right),$$

onde $x_{1_{ij}}$ são os valores observados da variável X_j na nova amostra de tamanho n_j e:

$$\eta_{n_j} = m_j + n_j - 1$$

$$\mu_{n_j} = \frac{m_j \cdot \bar{x}_j + n_j \cdot \bar{x}_{1j}}{m_j + n_j}$$

$$k_{n_j} = m_j + n_j$$

$$\eta_{n_j} \cdot \sigma_{n_j}^2 = (m_j - 1) \cdot s_{\bar{X}_j}^2 + (n_j - 1) \cdot s_{1_{X_j}}^2 + \frac{m_j \cdot n_j \cdot (\bar{x}_{1j} - \bar{x}_j)^2}{m_j + n_j},$$

onde $\bar{x}_{1j} = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} x_{1_{ij}}}{n_j}$ e $s_{1_{X_j}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} (x_{1_{ij}} - \bar{x}_{1j})^2}{n_j - 1}$.

A partir da distribuição de $\tilde{X}_j|x_{piloto}$ é possível, portanto, simular várias amostras de dados D , as quais serão utilizadas, juntamente com a distribuição de probabilidade de μ_{X_j} a posteriori, dado x_{piloto} e $real$, para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$ e, conseqüentemente, do $E_D[EVSI]$.

4.3.1. Efetividade e Custo Normais

Para casos em que tanto custo quanto efetividade seguem distribuições Normais, o NB_T e o NB_P também seguem distribuições normais e, portanto, os cálculos são simplificados. Ou seja, quando se está tratando de um estudo em que as variáveis de efetividade (E_j) e custo (C_j) podem ser supostas Normais, $j = T, P$, tem-se que $E_j \sim Normal(\mu_{E_j}, \sigma_{E_j}^2)$ e $C_j \sim Normal(\mu_{C_j}, \sigma_{C_j}^2)$. Assim, supondo que E_j e C_j são independentes, tem-se que:

$$WTP \cdot E_j - C_j = NB_j \sim Normal(B_j, \sigma_j^2),$$

onde $B_j = WTP \cdot \mu_{E_j} - \mu_{C_j}$ e $\sigma_j^2 = WTP^2 \cdot \sigma_{E_j}^2 + \sigma_{C_j}^2$.

Para simplificar os cálculos, portanto, pode-se utilizar a metodologia mostrada para variáveis Normais diretamente na variável NB_j , para cada tratamento j , $j = T, P$. Note que, nesse caso, supondo NB_T e NB_P independentes, temos que $INB \sim Normal(b, \sigma^2)$, com $b = B_T - B_P$ e $\sigma^2 = \sigma_T^2 + \sigma_P^2$.

4.4. Modelo Log-normal

Quando a variável de custo ou efetividade (X_{0j}) segue uma distribuição Log-normal ($X_{0j} \sim Log - normal(\mu_{X_j}, \sigma_{X_j}^2)$), aplica-se a transformação logaritmo natural a ela, obtendo-se uma nova variável $X_j = \log(X_{0j})$, com $X_j \sim Normal(\mu_{X_j}, \sigma_{X_j}^2)$.

Toda a teoria aplicada a uma variável Normal pode então ser usada na variável X , porém não esquecendo que $E(X_{0j}) = \exp(\mu_{X_j} + \sigma_{X_j}^2/2)$. Portanto, para se chegar ao $EVPI_0$, é necessário simular valores de $\sigma_{X_j}^2|x_{piloto}$ e $\mu_{X_j}|\sigma_{X_j}^2, x_{piloto}$, cujas distribuições estão explicitadas na seção 4.3, e utilizar a expressão supracitada para obter valores simulados de $E(X_{0j})$ e então obter uma aproximação de sua distribuição.

Para o cálculo de $E_D[EVPI_1]$, por sua vez, é preciso simular valores de $\sigma_{X_j}^2|x_{piloto e real}$ e $\mu_{X_j}|\sigma_{X_j}^2, x_{piloto e real}$, a partir das seguintes distribuições:

$$\sigma_{X_j}^2|x_{piloto e real} \sim Inv - \chi^2(\eta_{n_j}, \sigma_{n_j}^2)$$

$$\mu_{X_j}|\sigma_{X_j}^2, x_{piloto e real} \sim Normal\left(\mu_{n_j}, \frac{\sigma_{X_j}^2}{k_{n_j}}\right),$$

onde η_{n_j} , k_{n_j} , μ_{n_j} e $\sigma_{n_j}^2$ são os mesmos descritos na seção 4.3.

Assim, com cada par de valores simulados $(\mu_{X_j}, \sigma_{X_j}^2)$, pode ser calculado

$$d = \exp(\mu_{X_j} + \sigma_{X_j}^2/2),$$

que corresponde a um valor simulado do parâmetro que representa $E(X_{0j})$. Isso permite obter uma aproximação da distribuição de $E(X_{0j})$ a posteriori, dado $x_{piloto e real}$.

5. Algoritmos para Análises

A partir dos conceitos definidos, podem então ser construídos os algoritmos a serem utilizados para calcular o Valor Esperado da Informação Perfeita a priori ($EVPI_0$) e sua esperança a posteriori ($E_D[EVPI_1]$), bem como a Perda de Oportunidade Esperada (EOL), para os modelos Normal, Log-normal e Bernoulli. Estes resultados podem então ser utilizados para calcular o Ganho Líquido Esperado correspondente a estudos em que as variáveis de custo e efetividade sigam alguma dessas distribuições e, portanto, determinar se é vantajoso conduzir um novo RCT e, caso seja, seu tamanho de amostra ótimo.

Para o caso em que pode-se supor que $NB_T \sim Normal(B_T, \sigma^2)$, $NB_p \sim Normal(B_p, \sigma^2)$ e, portanto, $INB \sim Normal(b, 2\sigma^2)$, com σ^2 suposto conhecido, e utilizando uma priori $b \sim Normal(\mu_0, \nu_0)$, há solução analítica para todos os cálculos necessários para se chegar no ENG e então calcular o tamanho ótimo da amostra para um próximo estudo. Esse caso não será explicitado neste trabalho pois acredita-se que na prática a suposição de σ^2 conhecido não é aceitável.

Para os casos tratados neste trabalho, em que as distribuições do custo e da efetividade podem ser dadas por Normais, Bernoullis ou Log-normais, todas com todos os parâmetros desconhecidos, faz-se necessário o uso de simulações para chegar ao valor do ENG. A seguir, são dados os algoritmos utilizados nos seguintes casos:

- Efetividade Binária (Bernoulli) e Custo Normal:
 - Parâmetro de efetividade dado por diferença de probabilidades;
 - Parâmetro de efetividade dado por logaritmo da razão de chances;
- Efetividade Binária (Bernoulli) e Custo Log-normal:
 - Parâmetro de efetividade dado por diferença de probabilidades;
 - Parâmetro de efetividade dado por logaritmo da razão de chances;
- Efetividade Normal e Custo Log-normal;
- Efetividade e Custo Log-normais;
- Efetividade Log-normal e Custo Normal;
- Efetividade e Custo Normais.

Em todos os casos, com exceção de quando custo e efetividade seguem distribuições Normais, tratou-se as medidas de custo e efetividade separadamente e assumiu-se que eles são

independentes dentro de cada intervenção (Ades et al., 2004), para no fim uni-los e chegar à esperança do NB_T e do NB_P .

Nos algoritmos descritos a seguir, considerou-se que seriam utilizadas V iterações nas simulações. Foram também utilizados os índices i para representar os elementos das amostras observadas e simuladas e os índices j e k para representar as iterações.

5.1. Efetividade Binária e Custo Normal

5.1.1. Parâmetro dado por diferença de probabilidades

Algoritmo 1: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Com a amostra piloto de m_T pacientes tratados com o Tratamento, tem-se as seguintes informações: Efetividade (E_T , que é uma variável binária) e Custo (C_T , que é uma variável suposta Normal) de cada paciente i ($i = 1, 2, \dots, m_T$). A partir destas informações, calcula-se a quantidade a_T de pessoas em que ocorreu o evento de interesse, dada por $a_T = \sum_{i=1}^{m_T} E_{T_i}$.
2. Calculam-se a média e o desvio padrão amostrais do custo, $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, dados por
$$\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{T_i}}{m_T} \text{ e } s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{T_i} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}.$$
3. Repetem-se os passos 1 e 2 para a tecnologia Padrão.
4. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:
$$* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_T}) > (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_P}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_P}) \end{cases}.$$
5. Gera-se um número aleatório θ_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta(a_T + 1, m_T + 1 - a_T).$$

6. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$Inversa - \chi^2(m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

7. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$Normal(\bar{C}_T, \sigma_{C_T}^2/m_T)$.

8. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \theta_T - \mu_{C_T}$$

9. Repetem-se os passos 5 a 8 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

10. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* =$

$$\begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$$

11. Repetem-se os passos 5 a 10 por V vezes.

12. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}$$

Caso não estejam disponíveis os dados observados de toda a amostra piloto, mas sim suas medidas de tendência central e dispersão de efetividade e custo (médias e desvios padrões), basta substituir seus valores correspondentes nos passos 1 e 2, ao invés de calculá-los.

Algoritmo 2: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes passos:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{E}_T de uma distribuição de probabilidade:

$Beta - Binomial(1, a_T + 1, m_T - a_T + 1)$.

- a. Calcula-se a quantidade de eventos de interesse ocorridos dentre estas n_T tentativas e chama-se de $a_{T_1} = \sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E}_{T_i}$.
3. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{C}_T de uma distribuição de probabilidade

$t_{m_T-1} \left(\bar{C}_T, \frac{(m_T+1)s_{C_T}^2}{m_T} \right)$.

- a. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C}_{T_i}}{n_T}$.
- b. Calculam-se η_{n_T} , k_{n_T} , μ_{n_T} e $\sigma_{n_T}^2$, dados por:

$$\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$$

$$k_{n_T} = m_T + n_T$$

$$\mu_{n_T} = \frac{m_T \cdot \bar{C}_T + n_T \cdot \bar{C}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_T}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{C_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{C_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\bar{C}_{T_1} - \bar{C}_T)^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\tilde{C}_{T_1} - \bar{C}_{T_1})^2}{n_T - 1}$.

4. Repetem-se os passos 2 e 3 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
5. Gera-se um número aleatório $\mu_{1_{C_T}}$ de uma distribuição:

$$t_{\eta_{n_T}} \left(\mu_{n_T}, \frac{\sigma_{n_T}^2}{k_{n_T}} \right).$$

6. Gera-se um número aleatório θ_{T_1} de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta(a_{T_1} + a_T + 1, n_T + m_T + 1 - a_T - a_{T_1}).$$

7. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot \theta_{T_1} - \mu_{1_{C_T}}$$

8. Repetem-se os passos 5 a 7 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
9. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.
10. Repetem-se os passos 5 a 9 por V vezes.

11. Define-se ** como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \bar{B}_{T_1} > \bar{B}_{P_1} \\ P, & \text{se } \bar{B}_{T_1} \leq \bar{B}_{P_1} \end{cases}$, onde $\bar{B}_{T_1} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\bar{B}_{P_1} =$

$$\sum_{j=1}^V B_{P_1j}.$$

12. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}$$

13. Repetem-se os passos 2 a 12 por V vezes.

14. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{ou seja, } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 3: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_T}) > (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_P}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_P}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j.

5.1.2. Parâmetro dado por logaritmo da razão de chances

Algoritmo 4: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Com a amostra piloto de m_T pacientes tratados com o Tratamento, tem-se as seguintes informações: Efetividade (E_T , que é uma variável binária) e Custo (C_T , que é uma variável suposta Normal) de cada paciente i ($i = 1, 2, \dots, m_T$). A partir destas informações, calcula-se a quantidade a_T de pessoas em que ocorreu o evento de interesse, dada por $a_T = \sum_{i=1}^{m_T} E_{T_i}$.
2. Calculam-se $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, dados por $\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{T_i}}{m_T}$ e $s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{T_i} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}$.
3. Repetem-se os passos 1 e 2 para a tecnologia Padrão.
4. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:

$$* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_T}) > (WTP \cdot lO_P - \overline{C_P}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot lO_P - \overline{C_P}) \end{cases}$$
, onde $lO_T = \log\left(\frac{a_T/m_T}{1-a_T/m_T}\right)$
e $lO_P = \log\left(\frac{a_P/m_P}{1-a_P/m_P}\right)$.
5. Gera-se um número aleatório θ_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta(a_T + 1, m_T + 1 - a_T).$$

6. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$Inversa - \chi^2(m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

7. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$Normal(\overline{C_T}, \sigma_{C_T}^2/m_T).$$

8. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \log\left(\frac{\theta_T}{1 - \theta_T}\right) - \mu_{C_T}$$

9. Repetem-se os passos 5 a 8 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

10. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* =$

$$\begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$$

11. Repetem-se os passos 5 a 10 por V vezes.

12. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}.$$

Caso não estejam disponíveis os dados observados de toda a amostra piloto, mas sim suas medidas de tendência central e dispersão de efetividade e custo (médias e desvios padrões), basta substituir seus valores correspondentes nos passos 1 e 2, ao invés de calculá-los.

Algoritmo 5: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{E}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta - Binomial(1, a_T + 1, m_T - a + 1).$$

3. Calcula-se a quantidade de eventos de interesse ocorridos dentre estas n_T tentativas e chama-se de $a_{T_1} = \sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E}_{T_i}$.
4. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{C}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1}\left(\overline{C_T}, \frac{(m_T+1)s_{C_T}^2}{m_T}\right).$$

5. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C_{T_1}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C}_{T_i}}{n_T}$.

6. Calculam-se η_{n_T} , k_{n_T} , μ_{n_T} e $\sigma_{n_T}^2$, dados por:

$$\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$$

$$k_{n_T} = m_T + n_T$$

$$\mu_{n_T} = \frac{m_T \cdot \overline{C_T} + n_T \cdot \overline{C_{T_1}}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_T}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{\overline{C_T}}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{\overline{C_{T_1}}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{C_{T_1}} - \overline{C_T})^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{\overline{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{C_{T_i}} - \overline{C_T})^2}{n_T - 1}$.

7. Repetem-se os passos 2 a 6 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

8. Gera-se um número aleatório μ_{1C_T} de uma distribuição:

$$t_{\eta_{n_T}} \left(\mu_{n_T}, \frac{\sigma_{n_T}^2}{k_{n_T}} \right).$$

9. Gera-se um número aleatório θ_{T_1} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Beta} (a_{T_1} + a_T + 1, n_T + m_T + 1 - a_T - a_{T_1}).$$

10. Calcula-se o logaritmo natural da chance a posteriori como $lO_{T_1} = \log \left(\frac{\theta_{T_1}}{1 - \theta_{T_1}} \right)$.

11. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot lO_{T_1} - \mu_{1C_T}$$

12. Repetem-se os passos 8 a 11 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

13. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.

14. Repetem-se os passos 8 a 13 por V vezes.

15. Define-se ** como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B_{T_1}} > \overline{B_{P_1}} \\ P, & \text{se } \overline{B_{T_1}} \leq \overline{B_{P_1}} \end{cases}$, onde $\overline{B_{T_1}} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B_{P_1}} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

16. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}$$

17. Repetem-se os passos 2 a 16 por V vezes.

18. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{ou seja, } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 6: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_T}) > (WTP \cdot lO_P - \overline{C_P}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot lO_P - \overline{C_P}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

5.2. Efetividade Binária e Custo Log-normal

5.2.1. Parâmetro dado por diferença de probabilidades

Algoritmo 7: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Tendo uma amostra de tamanho m_T de pacientes tratados com o Tratamento e suas informações de custos e efetividade, calcula-se a quantidade a_T de pessoas em que ocorreu o evento de interesse, dada por $a_T = \sum_{i=1}^{m_T} E_{T_i}$.
2. Seja C_{0T} a variável custo. Calcula-se $\overline{C_{0T}}$, dado por $\overline{C_{0T}} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{0T_i}}{m_T}$.
3. Transforma-se a variável de custo através da função logaritmo natural, de forma que $C_T = \log(C_{0T})$.
4. Calculam-se $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, dados por $\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{T_i}}{m_T}$ e $s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{T_i} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}$.
5. Repetem-se os passos 1 e 2 para a tecnologia Padrão.
6. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:

$$* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_{0P}}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_{0P}}) \end{cases}$$

7. Gera-se um número aleatório θ_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta(a_T + 1, m_T + 1 - a_T).$$

8. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$Inversa - \chi^2(m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

9. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$Normal(\bar{C}_T, \sigma_{C_T}^2/m_T).$$

10. Calcula-se a esperança do custo a priori como $\mu_{0_{C_T}} = \exp(\mu_{C_T} + \sigma_{C_T}^2/2)$.

11. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \theta_T - \mu_{0_{C_T}}$$

12. Repetem-se os passos 7 a 11 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

13. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* =$

$$\begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$$

14. Repetem-se os passos 7 a 13 por V vezes.

15. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}.$$

Algoritmo 8: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes passos:

- Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
- Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{E}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta - Binomial(1, a_T + 1, m_T - a_T + 1).$$

- Calcula-se a quantidade de eventos de interesse ocorridos dentre estas n_T tentativas e chama-se de $a_{T_1} = \sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E}_{T_i}$.

- Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{C}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\bar{C}_T, \frac{(m_T+1)s_{C_T}^2}{m_T} \right).$$

5. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C_{T_1}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C_{T_1}}}{n_T}$.
6. Calculam-se η_{n_T} , k_{n_T} , μ_{n_T} e $\sigma_{n_T}^2$, dados por:

$$\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$$

$$k_{n_T} = m_T + n_T$$

$$\mu_{n_T} = \frac{m_T \cdot \overline{C_T} + n_T \cdot \overline{C_{T_1}}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_T}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{\overline{C_T}}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{\overline{C_{T_1}}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{C_{T_1}} - \overline{C_T})^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{\overline{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{C_{T_1}} - \overline{C_{T_1}})^2}{n_T - 1}$.

7. Repetem-se os passos 2 a 6 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
8. Gera-se um número aleatório $\sigma_{\overline{C_{T_1}}}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (\eta_{n_T}, \sigma_{n_T}^2).$$

9. Gera-se um número aleatório $\mu_{\overline{C_{T_1}}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\mu_{n_T}, \sigma_{\overline{C_{T_1}}}^2 / k_{n_T}).$$

10. Calcula-se a esperança do custo a posteriori como:

$$\mu_{1_{C_T}} = \exp(\mu_{\overline{C_{T_1}}} + \sigma_{\overline{C_{T_1}}}^2 / 2)$$

11. Gera-se um número aleatório θ_{T_1} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Beta} (a_{T_1} + a_T + 1, n_T + m_T + 1 - a_T - a_{T_1}).$$

12. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot \theta_{T_1} - \mu_{1_{C_T}}$$

13. Repetem-se os passos 8 a 12 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
14. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.
15. Repetem-se os passos 8 a 14 por V vezes.

16. Define-se $**$ como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B_{T_1}} > \overline{B_{P_1}} \\ P, & \text{se } \overline{B_{T_1}} \leq \overline{B_{P_1}} \end{cases}$, onde $\overline{B_{T_1}} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B_{P_1}} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

17. Calcula-se $EVPI_1$, dado pela média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}.$$

18. Repetem-se os passos 2 a 17 por V vezes.

19. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{ou seja, } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 9: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_{0P}}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot a_T/m_T - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot a_P/m_P - \overline{C_{0P}}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

5.2.2. Parâmetro dado por logaritmo da razão de chances

Algoritmo 10: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Tendo uma amostra de tamanho m_T de pacientes tratados com o Tratamento e suas informações de custos e efetividade, calcula-se a quantidade a_T de pessoas em que ocorreu o evento de interesse, dada por $a_T = \sum_{i=1}^{m_T} E_{T_i}$.

2. Seja C_{0T} a variável custo. Calcula-se $\overline{C_{0T}}$, dado por $\overline{C_{0T}} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{0T_i}}{m_T}$.

3. Transforma-se a variável de custo através da função logaritmo natural, de forma que $C_T = \log(C_{0T})$.

4. Calculam-se $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, dados por $\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{T_i}}{m_T}$ e $s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{T_i} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}$.

5. Repetem-se os passos 1 e 2 para a tecnologia Padrão.
6. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:

$$* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot lO_P - \overline{C_{0P}}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot lO_P - \overline{C_{0P}}) \end{cases}, \text{ onde } lO_T = \log\left(\frac{a_T/m_T}{1-a_T/m_T}\right)$$

$$\text{e } lO_P = \log\left(\frac{a_P/m_P}{1-a_P/m_P}\right).$$

7. Gera-se um número aleatório θ_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta(a_T + 1, m_T + 1 - a_T).$$

8. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$Inversa - \chi^2(m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

9. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$Normal(\overline{C_T}, \sigma_{C_T}^2/m_T).$$

10. Calcula-se a esperança do custo a priori como $\mu_{0_{C_T}} = \exp(\mu_{C_T} + \sigma_{C_T}^2/2)$.

11. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \log\left(\frac{\theta_T}{1 - \theta_T}\right) - \mu_{0_{C_T}}$$

12. Repetem-se os passos 7 a 11 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

13. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* = \begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$.

14. Repetem-se os passos 7 a 13 por V vezes.

15. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}.$$

Algoritmo 11: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes passos:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{E}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$Beta - Binomial(1, a_T + 1, m_T - a_T + 1).$$

3. Calcula-se a quantidade de eventos de interesse ocorridos dentre estas n_T tentativas e chama-se de $a_{T_1} = \sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E}_{T_i}$.
4. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{C}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{C}_T, \frac{(m_T+1)s_{\widetilde{C}_T}^2}{m_T} \right).$$

5. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C}_{T_i}}{n_T}$.
6. Calculam-se η_{n_T} , k_{n_T} , μ_{n_T} e $\sigma_{n_T}^2$, dados por:

$$\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$$

$$k_{n_T} = m_T + n_T$$

$$\mu_{n_T} = \frac{m_T \cdot \overline{C}_T + n_T \cdot \overline{C}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_T}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{\widetilde{C}_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{C_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{C}_{T_1} - \overline{C}_T)^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{C}_{T_i} - \overline{C}_{T_1})^2}{n_T - 1}$.

7. Repete-se os passos 2 a 6 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
8. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_{T_1}}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (\eta_{n_T}, \sigma_{n_T}^2).$$

9. Gera-se um número aleatório $\mu_{C_{T_1}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\mu_{n_T}, \sigma_{C_{T_1}}^2 / k_{n_T}).$$

10. Calcula-se a esperança do custo a posteriori como:

$$\mu_{1_{C_T}} = \exp(\mu_{C_{T_1}} + \sigma_{C_{T_1}}^2 / 2)$$

11. Gera-se um número aleatório θ_{T_1} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Beta} (a_{T_1} + a_T + 1, n_T + m_T + 1 - a_T - a_{T_1}).$$

12. Calcula-se o logaritmo natural da chance a posteriori como $lO_{T_1} = \log\left(\frac{\theta_{T_1}}{1-\theta_{T_1}}\right)$.

13. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot lO_{T_1} - \mu_{1c_T}$$

14. Repetem-se os passos 8 a 13 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

15. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.

16. Repetem-se os passos 8 a 15 por V vezes.

17. Define-se $**$ como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B_{T_1}} > \overline{B_{P_1}} \\ P, & \text{se } \overline{B_{T_1}} \leq \overline{B_{P_1}} \end{cases}$, onde $\overline{B_{T_1}} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B_{P_1}} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

18. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}$$

19. Repetem-se os passos 2 a 18 por V vezes.

20. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{ou seja, } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 12: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot lO_P - \overline{C_{0P}}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot lO_T - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot lO_P - \overline{C_{0P}}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

5.3. Efetividade Normal e Custo Log-normal

Algoritmo 13: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Tendo uma amostra de tamanho m_T de pacientes tratados com o Tratamento e suas informações de custos e efetividade, calculam-se $\overline{E_T}$ e $s_{E_T}^2$, dados por $\overline{E_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} E_{T_i}}{m_T}$ e $s_{E_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (E_{T_i} - \overline{E_T})^2}{m_T - 1}$.
2. Seja C_{0T} a variável custo. Calcula-se $\overline{C_{0T}}$, dado por $\overline{C_{0T}} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{0T_i}}{m_T}$.
3. Transforma-se a variável de custo através da função logaritmo natural, de forma que $C_T = \log(C_{0T})$.
4. Calculam-se $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, dados por $\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{T_i}}{m_T}$ e $s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{T_i} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}$.
5. Repetem-se os passos 1 a 4 para a tecnologia Padrão.
6. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:

$$* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_T} - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot \overline{E_P} - \overline{C_{0P}}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_T} - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot \overline{E_P} - \overline{C_{0P}}) \end{cases}$$
7. Gera-se um número aleatório $\sigma_{E_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (m_T - 1, s_{E_T}^2).$$

8. Gera-se um número aleatório μ_{E_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\overline{E_T}, \sigma_{E_T}^2/m_T).$$

9. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

10. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\overline{C_T}, \sigma_{C_T}^2/m_T).$$

11. Calcula-se a esperança do custo a priori como $\mu_{0C_T} = \exp(\mu_{C_T} + \sigma_{C_T}^2/2)$.

12. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \mu_{E_T} - \mu_{0C_T}$$

13. Repetem-se os passos 7 a 12 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

14. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* = \begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$.

15. Repetem-se os passos 7 a 14 por V vezes.
16. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V} .$$

Algoritmo 14: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes passos:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Calculam-se η_{n_T} , k_{n_T} , η_{n_P} e k_{n_P} , dados por $\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$, $k_{n_T} = m_T + n_T$, $\eta_{n_P} = m_P + n_P - 1$ e $k_{n_P} = m_P + n_P$.
3. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{C}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{C}_T, \frac{(m_T+1)s_{\widetilde{C}_T}^2}{m_T} \right).$$

- a. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C}_{T_1}}{n_T}$.
- b. Calculam-se $\mu_{n_{C_T}}$ e $\sigma_{n_{C_T}}^2$, dados por:

$$\mu_{n_{C_T}} = \frac{m_T \cdot \overline{C}_T + n_T \cdot \overline{C}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_{C_T}}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{C_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{C_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{C}_{T_1} - \overline{C}_T)^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}} ,$$

onde $s_{1_{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{C}_{T_1} - \overline{C}_{T_1})^2}{n_T - 1}$.

4. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{E}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{E}_T, \frac{(m_T+1)s_{\widetilde{E}_T}^2}{m_T} \right).$$

- a. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{E}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E}_{T_1}}{n_T}$.
- b. Calculam-se $\mu_{n_{E_T}}$ e $\sigma_{n_{E_T}}^2$, dados por:

$$\mu_{n_{E_T}} = \frac{m_T \cdot \overline{E}_T + n_T \cdot \overline{E}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_{ET}}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{E_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{ET}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{E_{T_1}} - \overline{E_T})^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{ET}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{E_{T_i}} - \overline{E_{T_1}})^2}{n_T - 1}$.

5. Repetem-se os passos 3 e 4 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
6. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_{T_1}}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (\eta_{n_T}, \sigma_{n_{C_T}}^2).$$

7. Gera-se um número aleatório $\mu_{C_{T_1}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\mu_{n_{C_T}}, \sigma_{C_{T_1}}^2 / k_{n_T}).$$

8. Calcula-se a esperança da efetividade a posteriori como:

$$\mu_{1_{C_T}} = \exp(\mu_{C_{T_1}} + \sigma_{C_{T_1}}^2 / 2)$$

9. Gera-se um número aleatório $\mu_{1_{ET}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{\eta_{n_T}} \left(\mu_{n_{ET}}, \frac{\sigma_{n_{ET}}^2}{k_{n_T}} \right).$$

10. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot \mu_{1_{ET}} - \mu_{1_{C_T}}$$

11. Repetem-se os passos 6 a 10 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
12. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.
13. Repetem-se os passos 6 a 12 por V vezes.

14. Define-se ** como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B_{T_1}} > \overline{B_{P_1}} \\ P, & \text{se } \overline{B_{T_1}} \leq \overline{B_{P_1}} \end{cases}$, onde $\overline{B_{T_1}} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B_{P_1}} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

15. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}$$

16. Repetem-se os passos 3 a 15 por V vezes.

17. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_{1k}$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{dado por } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 15: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_T}) > (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_P}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_P}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

5.4. Efetividade e Custo Log-normais

Algoritmo 16: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Tendo uma amostra de tamanho m_T de pacientes tratados com o Tratamento e suas informações de custos e efetividade. Seja E_{0T} a variável efetividade. Calcula-se $\overline{E_{0T}}$, dado por $\overline{E_{0T}} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} E_{0Ti}}{m_T}$.
2. Seja C_{0T} a variável custo. Calcula-se $\overline{C_{0T}}$, dado por $\overline{C_{0T}} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{0Ti}}{m_T}$.
3. Transformam-se as variáveis de efetividade e custo através da função logaritmo natural, de forma que $C_T = \log(C_{0T})$ e $E_T = \log(E_{0T})$.
4. Calculam-se $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, $\overline{E_T}$ e $s_{E_T}^2$, dados por:

$$\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{Ti}}{m_T}$$

$$s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{Ti} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}$$

$$\overline{E_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} E_{Ti}}{m_T}$$

$$s_{E_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (E_{T_i} - \overline{E_T})^2}{m_T - 1}$$

5. Repetem-se os passos 1 a 4 para a tecnologia Padrão.
6. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:

$$* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_{0P}}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_{0P}}) \end{cases}.$$

7. Gera-se um número aleatório $\sigma_{E_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (m_T - 1, s_{E_T}^2).$$

8. Gera-se um número aleatório μ_{E_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\overline{E_T}, \sigma_{E_T}^2/m_T).$$

9. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

10. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\overline{C_T}, \sigma_{C_T}^2/m_T).$$

11. Calculam-se as esperanças da efetividade e do custo a priori como:

$$\mu_{0_{C_T}} = \exp(\mu_{C_T} + \sigma_{C_T}^2/2)$$

$$\mu_{0_{E_T}} = \exp(\mu_{E_T} + \sigma_{E_T}^2/2)$$

12. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \mu_{0_{E_T}} - \mu_{0_{C_T}}$$

13. Repetem-se os passos 7 a 12 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

14. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* =$

$$\begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}.$$

15. Repetem-se os passos 7 a 14 por V vezes.

16. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}.$$

Algoritmo 17: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, segue-se os seguintes passos:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{E}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{E}_T, \frac{(m_T+1)s_{E_T}^2}{m_T} \right).$$

3. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{E}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E}_{T_i}}{n_T}$.

4. Geram-se n_T números aleatórios \widetilde{C}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{C}_T, \frac{(m_T+1)s_{C_T}^2}{m_T} \right).$$

5. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C}_{T_i}}{n_T}$.

6. Calculam-se η_{n_T} e k_{n_T} , dados por $\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$ e $k_{n_T} = m_T + n_T$.

7. Calculam-se $\mu_{n_{E_T}}$ e $\sigma_{n_{E_T}}^2$, dados por:

$$\mu_{n_{E_T}} = \frac{m_T \cdot \overline{E}_T + n_T \cdot \overline{E}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_{E_T}}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{E_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{E_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{E}_{T_1} - \overline{E}_T)^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{E_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{E}_{T_i} - \overline{E}_{T_1})^2}{n_T - 1}$.

8. Calculam-se $\mu_{n_{C_T}}$ e $\sigma_{n_{C_T}}^2$, dados por:

$$\mu_{n_{C_T}} = \frac{m_T \cdot \overline{C}_T + n_T \cdot \overline{C}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_{C_T}}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{C_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{C_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{C}_{T_1} - \overline{C}_T)^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{C_{T_i}} - \overline{C_{T_1}})^2}{n_T - 1}$.

9. Repetem-se os passos 2 a 8 para a tecnologia padrão (substituindo T por P).

10. Gera-se um número aleatório $\sigma_{E_{T_1}}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (\eta_{n_T}, \sigma_{n_{E_T}}^2).$$

11. Gera-se um número aleatório $\mu_{E_{T_1}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\mu_{n_{E_T}}, \sigma_{E_{T_1}}^2 / k_{n_T}).$$

12. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_{T_1}}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (\eta_{n_T}, \sigma_{n_{C_T}}^2).$$

13. Gera-se um número aleatório $\mu_{C_{T_1}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\mu_{n_{C_T}}, \sigma_{C_{T_1}}^2 / k_{n_T}).$$

14. Calculam-se as esperanças da efetividade e do custo a posteriori como $\mu_{1_{E_T}} = \exp(\mu_{E_{T_1}} + \sigma_{E_{T_1}}^2 / 2)$ e $\mu_{1_{C_T}} = \exp(\mu_{C_{T_1}} + \sigma_{C_{T_1}}^2 / 2)$.

15. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot \mu_{1_{E_T}} - \mu_{1_{C_T}}$$

16. Repetem-se os passos 10 a 15 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

17. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.

18. Repetem-se os passos 10 a 17 por V vezes.

19. Define-se ** como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B_{T_1}} > \overline{B_{P_1}} \\ P, & \text{se } \overline{B_{T_1}} \leq \overline{B_{P_1}} \end{cases}$, onde $\overline{B_{T_1}} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B_{P_1}} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

20. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}$$

21. Repetem-se os passos 2 a 20 por V vezes.

22. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações, ou seja, $E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}$.

Algoritmo 18: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_{0T}}) > (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_{0P}}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_{0T}}) \leq (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_{0P}}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

5.5. Efetividade Log-normal e Custo Normal

Algoritmo 19: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Tendo uma amostra de tamanho m_T de pacientes tratados com o Tratamento e suas informações de custos e efetividade, calculam-se $\overline{C_T}$ e $s_{C_T}^2$, dados por $\overline{C_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} C_{T_i}}{m_T}$ e $s_{C_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (C_{T_i} - \overline{C_T})^2}{m_T - 1}$.
2. Seja E_{0T} a variável efetividade. Calcula-se $\overline{E_{0T}}$, dado por $\overline{E_{0T}} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} E_{0T_i}}{m_T}$.
3. Transforma-se a variável de efetividade através da função logaritmo natural, de forma que $E_T = \log(E_{0T})$.
4. Calculam-se $\overline{E_T}$ e $s_{E_T}^2$, dados por $\overline{E_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} E_{T_i}}{m_T}$ e $s_{E_T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (E_{T_i} - \overline{E_T})^2}{m_T - 1}$.
5. Repetem-se os passos 1 a 4 para a tecnologia Padrão.
6. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como: $* = \begin{cases} T, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_T}) > (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_P}) \\ P, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_P}) \end{cases}$.
7. Gera-se um número aleatório $\sigma_{C_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$Inversa - \chi^2 (m_T - 1, s_{C_T}^2).$$

8. Gera-se um número aleatório μ_{C_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$Normal (\overline{C_T}, \sigma_{C_T}^2/m_T).$$

9. Gera-se um número aleatório $\sigma_{E_T}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$Inversa - \chi^2 (m_T - 1, s_{E_T}^2).$$

10. Gera-se um número aleatório μ_{E_T} de uma distribuição de probabilidade:

$$Normal (\overline{E_T}, \sigma_{E_T}^2/m_T).$$

11. Calcula-se a esperança da efetividade como $\mu_{0_{E_T}} = \exp(\mu_{E_T} + \sigma_{E_T}^2/2)$.

12. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a priori, dado por:

$$B_T = WTP \cdot \mu_{0_{E_T}} - \mu_{C_T}$$

13. Repetem-se os passos 7 a 12 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

14. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* =$
- $$\begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$$

15. Repetem-se os passos 7 a 14 por V vezes.

16. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}.$$

Algoritmo 20: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes passos:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Calculam-se η_{n_T} , k_{n_T} , η_{n_P} e k_{n_P} , dados por $\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$, $k_{n_T} = m_T + n_T$, $\eta_{n_P} = m_P + n_P - 1$ e $k_{n_P} = m_P + n_P$.
3. Geram-se n_T números aleatórios $\widetilde{E_T}$ a partir de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{E_T}, \frac{(m_T+1)s_{E_T}^2}{m_T} \right).$$

- a. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{E_{T_1}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{E_{T_i}}}{n_T}$.
- b. Calculam-se $\mu_{n_{E_T}}$ e $\sigma_{n_{E_T}}^2$, dados por:

$$\mu_{n_{E_T}} = \frac{m_T \cdot \overline{E_T} + n_T \cdot \overline{E_{T_1}}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_{E_T}}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{E_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{E_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{E_{T_1}} - \overline{E_T})^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{E_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{E_{T_i}} - \overline{E_{T_1}})^2}{n_T - 1}$.

4. Geram-se n_T números aleatórios $\widetilde{C_T}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{C_T}, \frac{(m_T+1)s_{C_T}^2}{m_T} \right).$$

- a. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{C_{T_1}} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \widetilde{C_{T_i}}}{n_T}$.
- b. Calculam-se $\mu_{n_{C_T}}$ e $\sigma_{n_{C_T}}^2$, dados por:

$$\mu_{n_{C_T}} = \frac{m_T \cdot \overline{C_T} + n_T \cdot \overline{C_{T_1}}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_{C_T}}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_{C_T}^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1_{C_T}}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{C_{T_1}} - \overline{C_T})^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1_{C_T}}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\widetilde{C_{T_i}} - \overline{C_{T_1}})^2}{n_T - 1}$.

5. Repetem-se os passos 3 e 4 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
6. Gera-se um número aleatório $\sigma_{E_{T_1}}^2$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (\eta_{n_T}, \sigma_{n_{E_T}}^2).$$

7. Gera-se um número aleatório $\mu_{E_{T_1}}$ de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\mu_{n_{E_T}}, \sigma_{E_{T_1}}^2 / k_{n_T}).$$

8. Calcula-se a esperança da efetividade a posteriori como:

$$\mu_{1_{E_T}} = \exp(\mu_{E_{T_1}} + \sigma_{E_{T_1}}^2/2)$$

9. Gera-se um número aleatório $\mu_{1_{C_T}}$ a partir de uma distribuição $t_{\eta_{n_T}} \left(\mu_{n_{C_T}}, \frac{\sigma_{n_{C_T}}^2}{k_{n_T}} \right)$.

10. Calcula-se o Benefício Líquido Esperado a posteriori B_{T_1} , dado por:

$$B_{T_1} = WTP \cdot \mu_{1_{E_T}} - \mu_{1_{C_T}}$$

11. Repetem-se os passos 6 a 10 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).

12. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.

13. Repetem-se os passos 6 a 12 por V vezes.

14. Define-se $**$ como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B_{T_1}} > \overline{B_{P_1}} \\ P, & \text{se } \overline{B_{T_1}} \leq \overline{B_{P_1}} \end{cases}$, onde $\overline{B_{T_1}} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B_{P_1}} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

15. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**1j}}{V}, \text{ onde } B_{**1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}$$

16. Repetem-se os passos 3 a 15 por V vezes.

17. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{ou seja, } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 21: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_T}) > (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_P}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot \overline{E_{0T}} - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot \overline{E_{0P}} - \overline{C_P}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

5.6. Efetividade e Custo Normais

Algoritmo 22: Para o cálculo do $EVPI_0$, seguem-se os seguintes passos:

1. Com a amostra piloto de m_T pacientes tratados com o Tratamento, tem-se as seguintes informações: Efetividade (E_T) e Custo (C_T) de cada paciente, ambas variáveis supostas Normais. A partir destas informações, calcula-se o Benefício Líquido do Tratamento (NB_T) de cada paciente i ($i = 1, 2, \dots, m_T$), dado por $NB_{T_i} = WTP \cdot E_{T_i} - C_{T_i}$.
2. Calculam-se $\overline{NB_T}$ e s_T^2 , dados por $\overline{NB_T} = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} NB_{T_i}}{m_T}$ e $s_T^2 = \frac{\sum_{i=1}^{m_T} (NB_{T_i} - \overline{NB_T})^2}{m_T - 1}$.
3. Repetem-se os passos 1 e 2 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
4. A tecnologia com maior Benefício Líquido Esperado a priori é definida como:

$$* = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{NB_T} > \overline{NB_P} \\ P, & \text{se } \overline{NB_T} \leq \overline{NB_P} \end{cases}.$$
5. Gera-se um número aleatório σ_T^2 de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Inversa} - \chi^2 (m_T - 1, s_T^2).$$

6. Gera-se um número aleatório B_T de uma distribuição de probabilidade:

$$\text{Normal} (\overline{NB_T}, \sigma_T^2/m_T).$$

7. Repetem-se os passos 5 e 6 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
8. Calcula-se a perda de oportunidade $OL_* = \max\{B_T, B_P\} - B_*$, onde $B_* = \begin{cases} B_T, & \text{se } * = T \\ B_P, & \text{se } * = P \end{cases}$.
9. Repetem-se os passos 5 a 8 por V vezes.
10. Calcula-se $EVPI_0$, dado pelo média dos OL_* de todas as V iterações, ou seja:

$$EVPI_0 = \overline{OL_*} = \sum_{j=1}^V \frac{OL_{*j}}{V}.$$

Caso não estejam disponíveis os dados observados de toda a amostra piloto, mas sim suas medidas de tendência central e dispersão de efetividade e custo (médias e desvios padrões), basta substituir seus valores correspondentes nos passos 1 e 2, ao invés de calculá-los.

Algoritmo 23: Para o cálculo do $E_D[EVPI_1]$, seguem-se os seguintes passos:

1. Escolhe-se um tamanho de amostra n_T para os pacientes que serão tratados com o Tratamento e n_P para os tratados com a tecnologia Padrão.
2. Geram-se n_T números aleatórios \overline{NB}_T de uma distribuição de probabilidade:

$$t_{m_T-1} \left(\overline{NB}_T, \frac{(m_T+1)s_T^2}{m_T} \right).$$

- a. Faz-se a média desses n_T valores e chama-se de $\overline{NB}_{T_1} = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} \overline{NB}_{T_i}}{n_T}$.
- b. Calculam-se η_{n_T} e k_{n_T} , dados por $\eta_{n_T} = m_T + n_T - 1$ e $k_{n_T} = m_T + n_T$.
- c. Calculam-se μ_{n_T} e $\sigma_{n_T}^2$, dados por:

$$\mu_{n_T} = \frac{m_T \cdot \overline{NB}_T + n_T \cdot \overline{NB}_{T_1}}{m_T + n_T}$$

$$\sigma_{n_T}^2 = \frac{(m_T - 1) \cdot s_T^2 + (n_T - 1) \cdot s_{1T}^2 + \frac{m_T \cdot n_T \cdot (\overline{NB}_{T_1} - \overline{NB}_T)^2}{m_T + n_T}}{\eta_{n_T}},$$

onde $s_{1T}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_T} (\overline{NB}_{T_i} - \overline{NB}_{T_1})^2}{n_T - 1}$.

3. Repetem-se o passo 2 para a tecnologia Padrão (substituindo T por P).
4. Gera-se um número aleatório B_{T_1} de uma distribuição:

$$t_{\eta_{n_T}} \left(\mu_{n_T}, \frac{\sigma_{n_T}^2}{k_{n_T}} \right).$$

5. Gera-se um número aleatório B_{P_1} de uma distribuição:

$$t_{\eta_{n_P}} \left(\mu_{n_P}, \frac{\sigma_{n_P}^2}{k_{n_P}} \right).$$

6. Calcula-se o máximo entre os Benefícios Líquidos Esperados, $M = \max\{B_{T_1}, B_{P_1}\}$.
7. Repetem-se os passos 4 a 6 por V vezes.
8. Define-se $**$ como $** = \begin{cases} T, & \text{se } \overline{B}_{T_1} > \overline{B}_{P_1} \\ P, & \text{se } \overline{B}_{T_1} \leq \overline{B}_{P_1} \end{cases}$, onde $\overline{B}_{T_1} = \sum_{j=1}^V B_{T_1j}$ e $\overline{B}_{P_1} = \sum_{j=1}^V B_{P_1j}$.

9. Calcula-se $EVPI_1$, dado pelo média dos OL_{**_1} de todas as V iterações, ou seja,

$$EVPI_1 = \overline{OL_{**_1}} = \sum_{j=1}^V \frac{M_j - B_{**_1j}}{V}, \text{ onde } B_{**_1} = \begin{cases} B_{T_1}, & \text{se } ** = T \\ B_{P_1}, & \text{se } ** = P \end{cases}.$$

10. Repetem-se os passos 2 a 9 por V vezes.

11. Calcula-se $E_D[EVPI_1]$, dado pela média dos $EVPI_1$ de todas estas últimas V iterações,

$$\text{ou seja, } E_D[EVPI_1] = \overline{EVPI_1} = \sum_{k=1}^V \frac{EVPI_{1k}}{V}.$$

Algoritmo 24: O valor de EOL , para determinados n_T e n_P , pode ser obtido nesse caso também utilizando-se o mesmo algoritmo utilizado para o cálculo do $EVPI_0$, porém substituindo-se * por *** e multiplicando-se o resultado obtido por n_{***} , onde *** é dado por:

$$*** = \begin{cases} P, & \text{se } (WTP \cdot a_T - \overline{C_T}) > (WTP \cdot a_P - \overline{C_P}) \\ T, & \text{se } (WTP \cdot a_T - \overline{C_T}) \leq (WTP \cdot a_P - \overline{C_P}) \end{cases}$$

Assim, $EOL = n_{***} \cdot \overline{OL_{***}}$, onde $OL_{***} = \max\{B_T, B_P\} - B_{***}$, $B_{***} = \begin{cases} B_T, & \text{se } *** = T \\ B_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$

e $n_{***} = \begin{cases} n_T, & \text{se } *** = T \\ n_P, & \text{se } *** = P \end{cases}$, para cada iteração j .

6. Exemplo

O exemplo utilizado para ilustrar a aplicação da técnica do Valor da Informação provém de um ensaio clínico em que se compararam dois dos principais protocolos de tratamentos antirretrovirais altamente ativos aplicados a pacientes portadores de HIV assintomático (Pinto et al., 2000). Esse estudo foi desenvolvido em 1999 na Espanha, e cada protocolo de tratamento combinava 3 drogas; os principais tratamentos avaliados foram o d4T+3TC+IND (que combina as drogas estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e indinavir (IND)) e o d4T+ddl+IND (que combina estavudina (d4T), didanosina (ddl), e indinavir (IND)). Para acompanhar a notação do trabalho, referir-se-á a esses tratamentos como P e T, respectivamente.

Foram obtidos dados dos custos diretos (de drogas, visitas médicas e exames diagnósticos) e de efetividade em todos os pacientes, através da medida de QALYs, utilizando o instrumento EQ-5D. Esse instrumento possibilita que cada indivíduo auto-avalie sua saúde pessoal, através de 5 questões que investigam aspectos relacionando saúde e qualidade de vida, baseados em uma escala visual. Os QALYs foram calculados através da área abaixo da curva definida pelos valores de utilidade em cada ponto do tempo avaliado durante o período do estudo. Todos os pacientes utilizaram um “diário mensal” durante 6 meses para manter documentados os recursos consumidos e o progresso em sua qualidade de vida.

Foram avaliados 270 indivíduos tratados com P e 95 tratados com T. Os dados da amostra parecem indicar que T é o tratamento mais efetivo, com QALY médio de 0,4024 contra uma média de 0,3958 para P. Entretanto, a amostra também sugere que T é o tratamento mais caro (€ 7.302,70 contra € 7.142,28) (Hernández et al., 2009). Os grandes desvios-padrões (€ 1.702,85 e € 1.568,12, para T e P, respectivamente) indicam uma ampla sobreposição das amostras, como pode-se ver na Tabela 1.

Tabela 1. Informações descritivas da amostra quanto a seus custos e efetividade

Tratamento	QALYs (dp)	Custo em euros (dp)	Tamanho da amostra
d4T+3TC+IND (P)	0,3958 (0,0639)	7.142,28 (1.568,12)	270
d4T+ddl+IND (T)	0,4024 (0,0641)	7.302,70 (1.702,85)	95

Nesse estudo, foi assumido que o custo segue uma distribuição log-normal e a efetividade segue uma distribuição normal (Hernández et al., 2009). Para completar os dados necessários para aplicar a técnica do Valor da Informação, as seguintes suposições foram feitas:

- a sociedade está disposta a pagar (WTP) € 30.000,00 por QALY adicional;
- a taxa de desconto anual é de 5%;
- o estudo leva cerca de um ano para ser concluído;
- a tecnologia definida como mais custo-efetiva tem tempo de vida de 5 anos;
- o custo fixo de se fazer um novo ensaio é de € 20.000,00;
- o custo variável de se fazer um novo ensaio é de € 3.000,00 por indivíduo da amostra, tanto do grupo T quanto do grupo P;
- segundo o UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* – http://92.52.112.217/downloadpdf.htm?country_id=EURESP&lng_code=en&pdfoption=epi, acessado em 30/10/2011), na Espanha, há cerca de 4000 novas pessoas infectadas pelo vírus HIV por ano; portanto, assumiu-se que estas são as pessoas potencialmente beneficiadas pela determinação da tecnologia mais custo-efetiva de tratamento do HIV assintomático.

Para a realização de todas as análises foi utilizado o aplicativo R-Project (The R Project for Statistical Computing), no qual foram programados os algoritmos 13, 14 e 15 descritos na seção 5.3, utilizando $V = 1000$ iterações, conforme o código constante no Apêndice.

Com os resultados do estudo realizado, obteve-se as estimativas de efetividades médias, $\overline{E_T} = 0,4024$ e $\overline{E_P} = 0,3958$, e as estimativas de custos médios, $\overline{C_{0T}} = 7.302,70$ e $\overline{C_{0P}} = 7.142,28$. Portanto, a estimativa pontual para o Benefício Líquido médio do Tratamento foi de $\widehat{B_T} = WTP \cdot \overline{E_T} - \overline{C_{0T}} = 4769,30$, e a do Padrão foi de $\widehat{B_P} = WTP \cdot \overline{E_P} - \overline{C_{0P}} = 4731,72$. Assim, temos, a priori, uma estimativa do INB médio de:

$$\widehat{b} = \widehat{B_T} - \widehat{B_P} = 37,58 > 0$$

Portanto, a decisão a priori seria de adotar o tratamento d4T+ddl+IND (T).

Entretanto, o Valor Esperado da Informação Perfeita para a população a priori ($EVPI_{0_{pop}}$) é de aproximadamente 2 milhões de euros (€ 1.893.900,00), o qual, por ser

elevado, sugere que pode ser útil realizar mais um estudo para se ter menos incerteza sobre a decisão a ser tomada.

Para o cálculo do $EVPI_{0_{pop}}$, então, foram utilizadas as seguintes prioris², que são as posterioris vistas na seção 4:

$$\sigma_{E_T}^2 | x_{piloto} \sim Inv \chi^2 (94; 0,0041)$$

$$\mu_{E_T} | \sigma_{E_T}^2, x_{piloto} \sim Normal \left(0,4024; \frac{\sigma_{E_T}^2}{95} \right)$$

$$\sigma_{E_P}^2 | x_{piloto} \sim Inv \chi^2 (269; 0,0041)$$

$$\mu_{E_P} | \sigma_{E_P}^2, x_{piloto} \sim Normal \left(0,3958; \frac{\sigma_{E_P}^2}{270} \right)$$

$$\sigma_{C_T}^2 | x_{piloto} \sim Inv \chi^2 (94; 0,0529)$$

$$\mu_{C_T} | \sigma_{C_T}^2, x_{piloto} \sim Normal \left(8,8695; \frac{\sigma_{C_T}^2}{95} \right)$$

$$\sigma_{C_P}^2 | x_{piloto} \sim Inv \chi^2 (269; 0,0471)$$

$$\mu_{C_P} | \sigma_{C_P}^2, x_{piloto} \sim Normal \left(8,8502; \frac{\sigma_{C_P}^2}{270} \right)$$

Calculando-se então a esperança do Valor Esperado da Informação Perfeita para a população a posteriori ($E_D[EVPI_{1_{pop}}]$), podemos subtraí-lo do Valor Esperado da Informação Perfeita para a população a priori para chegar à esperança do Valor Esperado da Informação da Amostra ($E_D[EVSI]$). Lembrando que para realizar esses cálculos é necessário fixar o tamanho da futura amostra em cada tratamento, foi feito esse cálculo para todas as combinações de tamanhos de amostra divisíveis por 10 dos grupos T e P, de 10 a 100 indivíduos em cada grupo. O número máximo foi definido como 100 pois, após alguns testes, verificou-se que neste ponto ($n_T = 100, n_P = 100$) o ENG já estaria decrescente e, portanto, o tamanho de amostra ótimo deveria ser menor que este. Posteriormente, foi também calculado o ENG para tamanhos de amostra do grupo T até 200, para melhor ilustrar seu

² Os valores das esperanças e variâncias utilizados nas prioris dos parâmetros dos custos (variáveis supostas Log-normais) foram obtidos a partir da relação entre as esperanças e as variâncias de uma variável Log-normal (X_0) e da variável resultante da sua transformação pela função logaritmo natural (X): $E(X_0) = \exp[E(X) + Var(X)/2]$ e $Var(X_0) = \{\exp[Var(X)] - 1\} \cdot [E(X_0)]^2$.

comportamento nas Figuras 5 e 6. As preditivas utilizadas para simular cada unidade amostral das possíveis futuras amostras foram as seguintes:

$$\widetilde{E}_T | x_{piloto} \sim t_{94} (0,4024; 0,0042)$$

$$\widetilde{E}_P | x_{piloto} \sim t_{269} (0,3958; 0,0041)$$

$$\widetilde{C}_T | x_{piloto} \sim t_{94} (8,8695; 0,0535)$$

$$\widetilde{C}_P | x_{piloto} \sim t_{269} (8,8502; 0,0473)$$

Assim, com os valores de $E_D[EVSI]$ para os diversos tamanhos de amostra e levando-se em conta os custos de fazer um novo ensaio (CT), calculou-se o Ganho Líquido Esperado (ENG) para todos esses tamanhos de amostra, cujo comportamento pode ser melhor visualizado na Figura 5, que mostra um gráfico de superfície desses valores. A superfície que representa os valores do ENG para cada combinação de n_T e n_P , portanto, apresenta um formato côncavo para baixo, com apenas um ponto de máximo.

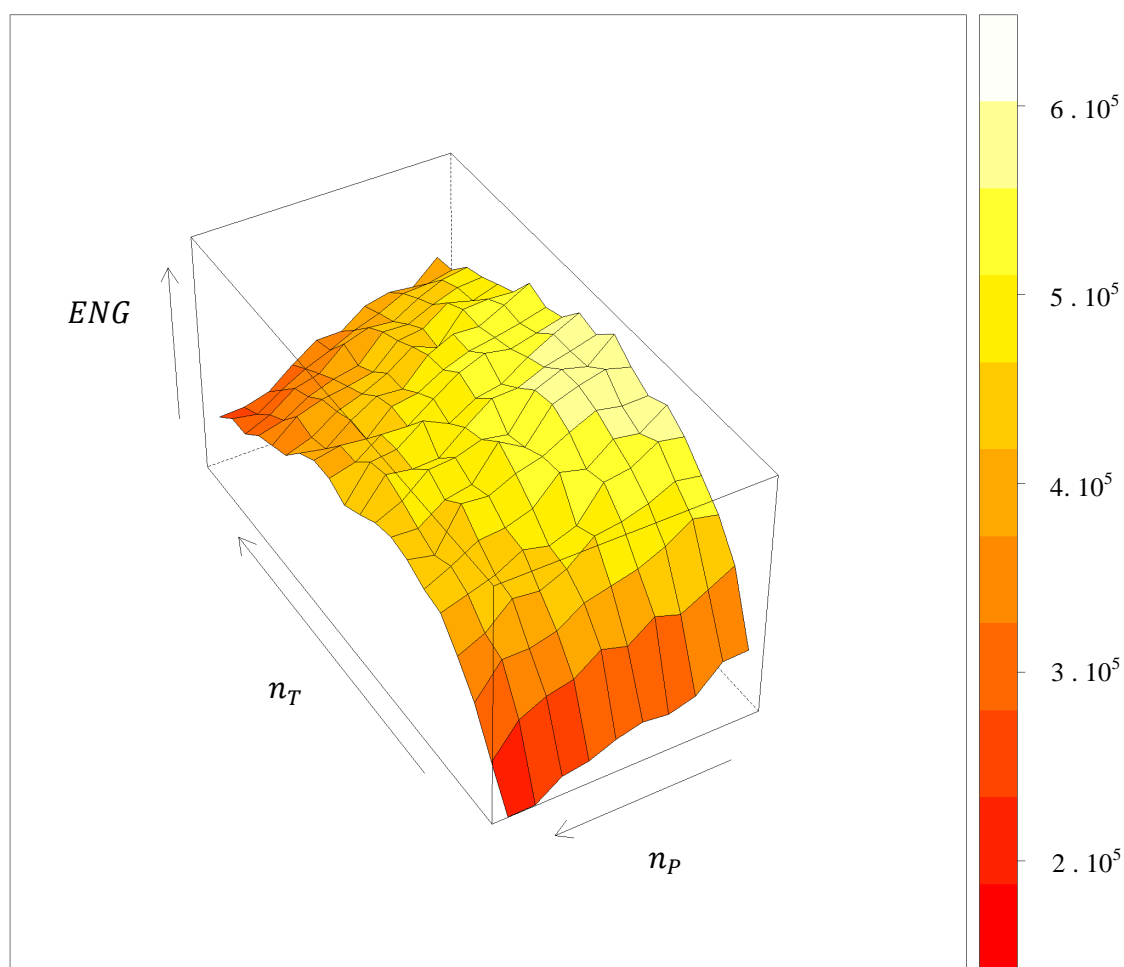


Figura 5. Gráfico de superfície do Ganho Líquido Esperado pelos tamanhos de amostra dos grupos T e P

A Figura 6 mostra um gráfico de curvas de nível que representa essa mesma superfície, no qual é então possível determinar a região em que tem-se os maiores Ganhos Líquidos Esperados. Neste gráfico, pode-se observar que os maiores valores do ENG, superiores a 60 mil euros, aparecem na região em que o tamanho da amostra do grupo T está entre cerca de 80 e 100 pacientes e o grupo P tem entre 0 e 20 indivíduos, aproximadamente (região branca do gráfico).

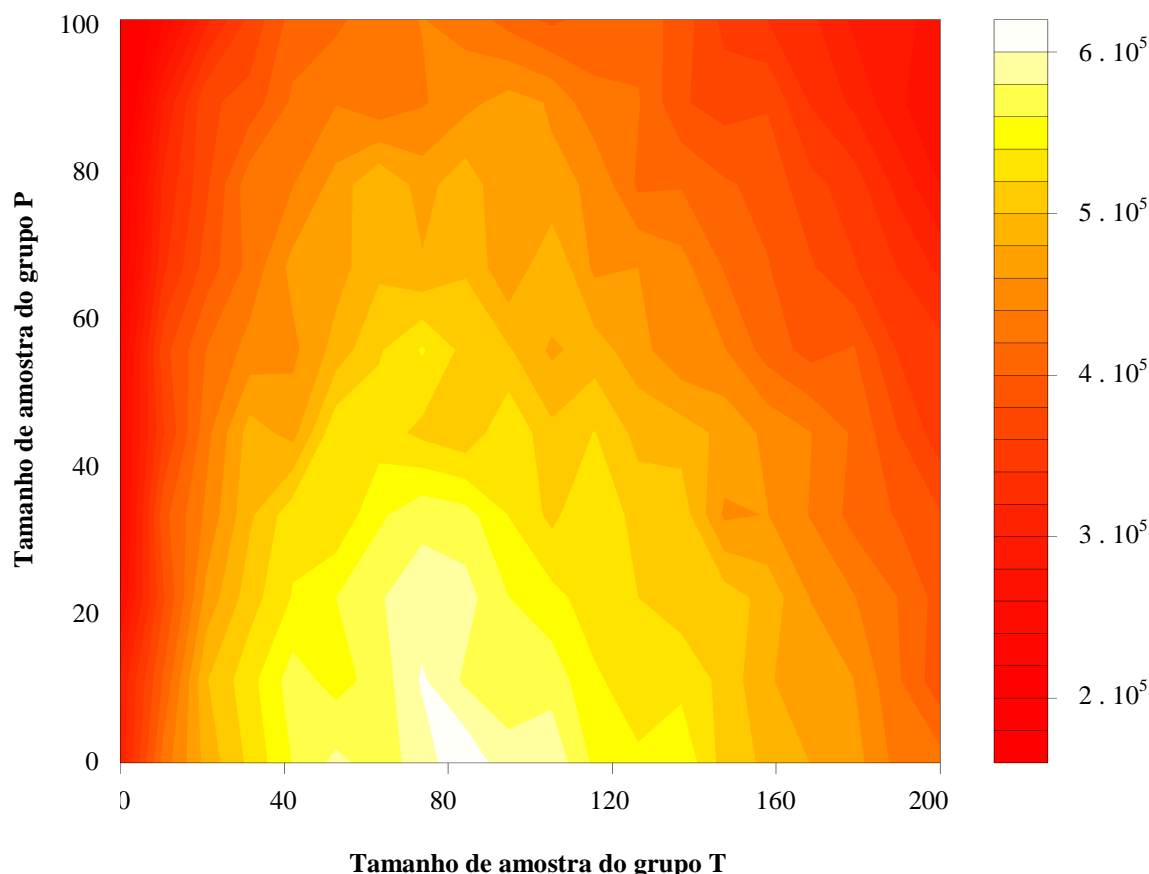


Figura 6. Gráfico de curvas de nível do Ganho Líquido Esperado pelos tamanhos de amostra dos grupos T e P³

Pode-se também perceber pela Figura 6 que a superfície representada por esse gráfico de curvas de nível é muito mais íngreme no sentido da variação do eixo horizontal do que do eixo vertical, ou seja, um aumento no tamanho da amostra a ser coletada do grupo T influencia muito mais no Ganho Líquido Esperado do que um aumento no tamanho da amostra do grupo P. Isto acontece nesse caso pois o tamanho da amostra inicial do grupo T é bem menor que o do grupo P, apesar de eles terem variâncias parecidas; isto resulta em prioris

³ A escala deste gráfico retornada pelo aplicativo R-Project vai de 0 a 1 nos dois eixos. Na Figura 6, a escala foi modificada para retratar devidamente os tamanhos de amostra que representa.

com variâncias muito maiores para o custo médio e para a efetividade média e faz com que um pequeno aumento no tamanho de sua amostra já represente um grande ganho de informação.

Sabendo-se então que os valores ótimos para os tamanhos de amostra estavam na região em que o tamanho da amostra do grupo T está entre, aproximadamente, 80 e 100 pacientes e o grupo P tem entre cerca de 0 e 20 indivíduos, calculou-se o ENG para todas as combinações de tamanhos de amostras dos dois grupos nesse intervalo. Assim, a combinação de tamanhos de amostra que resultou no maior ENG foi de 92 pacientes no grupo T e 12 no grupo P. Ressalta-se, entretanto, que, por utilizar simulações, este valor é aproximado, e poderia chegar mais próximo ainda do valor exato utilizando-se mais iterações nas simulações. Esses tamanhos de amostra requerem um investimento financeiro de € 332.000,00 e implicam uma perda de oportunidade esperada monetarizada em € 21.756,31, levando a um custo total de € 353.756,31. Assim, com um Ganho Líquido Esperado de € 633.887,80, pode-se dizer que espera-se 179% de retorno do investimento realizado.

Portanto, após aplicar a técnica do Valor da Informação, verificou-se que o valor da informação que ainda poderia ser coletada (supostas verdadeiras todas as considerações assumidas) é muito maior que seu custo e, portanto, aconselhar-se-ia que fosse feito mais um ensaio com 12 pacientes utilizando a combinação de drogas d4T+3TC+IND e 92 pacientes utilizando d4T+ddl+IND, para garantir maior precisão nas estimativas e maior acurácia na tomada de decisão sobre qual tratamento adotar.

7. Considerações Finais

O método do Valor da Informação é baseado na teoria das decisões e é útil em estudos de CEA para indicar se é vantajoso, de acordo com as informações já disponíveis, proceder um novo ensaio para aumentar as evidências utilizadas para determinar qual a tecnologia mais custo-efetiva, levando em conta os custos de se fazer um novo ensaio e o benefício de se saber com maior credibilidade qual a tecnologia que dá mais retorno.

Muitos trabalhos mostram como proceder a análise do Valor da Informação, porém consideram que custo e efetividade seguem distribuições Normais, que não é uma situação comum. Este trabalho teve por objetivo, então, apresentar a técnica do Valor da Informação e como ela pode ser aplicada a Ensaios Clínicos Randomizados utilizados para realizar Análises de Custo-efetividade nos quais o custo e a efetividade sigam alguma das seguintes distribuições: Normal, Log-normal ou Bernoulli.

Para tanto, foram primeiramente apresentados conceitos iniciais de Análises de Custo-efetividade, como as medidas de custo, efetividade e custo-efetividade mais utilizadas nesse tipo de estudo, para então apresentar a funcionalidade da técnica do Valor da Informação. No que diz respeito a esta técnica, então, foram explicados seus principais componentes: o Valor Esperado da Informação Perfeita, o Valor Esperado da Informação da Amostra, os custos associados ao ensaio e o Ganho Líquido Esperado. Como esta técnica tem seu alicerce em modelos bayesianos, que levam em conta a informação a priori além das evidências trazidas pela amostra sobre o custo e a efetividade das tecnologias a serem comparadas, foram mostrados resultados de Inferência Bayesiana necessários para embasar os algoritmos construídos para os diversos modelos de custo e efetividade abordados.

Ao fim do trabalho, é demonstrada uma aplicação desta técnica em dados reais de custo e efetividade de um estudo sobre drogas para tratar pacientes com HIV assintomático realizado na Espanha em 1999. Algumas limitações foram as suposições que se fizeram necessárias devido à falta de disponibilidade de alguns dos dados indispensáveis para a análise e a falta da análise de sensibilidade, que não foi feita pelo tempo muito grande que demoraria. Ainda assim, esse exemplo foi muito interessante pois mostra um cenário em que as duas tecnologias a serem comparadas têm resultados muito parecidos, tanto no que diz respeito aos seus custos quanto às suas efetividades. Assim, uma decisão errada poderia muito facilmente ser tomada, o que valorizou a informação e fez com que fosse indicado realizar

mais um estudo para se ter mais certeza sobre os resultados, caso as suposições feitas fossem reais.

Portanto, pode-se perceber que esta técnica é muito útil para avaliar se é proveitoso realizar um estudo complementar ao já feito antes de se escolher entre duas tecnologias em saúde para determinado fim, e ela pode evitar que seja tomada uma decisão equivocada que prejudique os pacientes ou que cause prejuízos financeiros para a sociedade.

Entretanto, são necessárias muitas informações para realizá-la, as quais, por vezes, podem ser um tanto subjetivas ou imprecisas, como o valor que a sociedade está disposta a pagar por uma unidade a mais de efetividade, a quantidade de pessoas que podem ser beneficiadas da melhor tecnologia e o tempo de utilidade das tecnologias comparadas. Informações estas que podem mudar completamente o resultado da análise e indicar fazer mais um estudo quando isto não é lucrativo ou vice-versa. Além disto, são feitas suposições sobre as distribuições dos custos e da efetividade observados nos pacientes e sobre sua independência, que devem ser testadas antes de se aplicar a técnica. Outra limitação da técnica é que ela requer algum conhecimento estatístico que nem sempre é acessível aos médicos ou interessados no estudo para avaliar a tecnologia mais custo-efetiva.

Talvez por esse motivo ainda não sejam muito comuns estudos que apliquem a técnica do Valor da Informação para avaliar as vantagens de se coletar mais evidências antes de se tomar uma decisão sobre a tecnologia a ser adotada para um determinado fim na área da saúde. Este trabalho veio, portanto, para divulgar esta técnica e apresentar seus benefícios, bem como mostrar de forma detalhada como ela pode ser aplicada na prática em RCTs para CEAs, para que os responsáveis pelas decisões na área da saúde possam se valer de mais esta ferramenta para auxiliá-los a ter maior acurácia em suas escolhas.

Neste trabalho, estudou-se um caso particular de CEA, em que há apenas duas tecnologias a serem comparadas através de um parâmetro de custo e um de efetividade para cada uma delas. Portanto, para estudos posteriores, sugere-se explorar técnicas que permitam calcular o Valor da Informação em situações não abordadas neste trabalho, como:

- O tipo de modelagem utilizado para o cálculo da efetividade e do custo de cada tecnologia é uma Árvore de Decisão ou uma Cadeia de Markov. Com o uso desses modelos, a estimativa da efetividade de cada tecnologia é baseada em vários parâmetros, como probabilidades de transição e de passagem entre os estados, por exemplo. Nessas situações, aplica-se um caso particular do EVPI, em que utilizam-se

apenas alguns parâmetros do modelo para o cálculo do Valor da Informação (EVPI Parcial) e então podem ser priorizados os parâmetros mais importantes a serem melhor analisados;

- O custo e a efetividade observados nos pacientes seguem distribuições diferentes das abordadas neste trabalho, como a distribuição Gama, por exemplo;
- O objetivo é comparar mais de duas tecnologias em saúde, seja em RCTs, Árvores de Decisão ou Cadeias de Markov;
- Há censura nos dados disponíveis para calcular o Valor da Informação, que é um cenário muito comum em estudos que tratam de enfermidades mais duradouras.

Referências

- Ades, A.E., Lu, G. e Claxton, K. (2004). Expected value of sample information in medical decision modelling. *Medical Decision Making*; 24: 207-227.
- Briggs, A., Sculpher, M. e Claxton, K. (2006). Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford: Oxford University Press.
- Claxton, K., Cohen, J.T. e Neumann, P.J. (2005). When Is Evidence Sufficient? *Health Affairs*; 24(1): 93-101.
- Gelman, A., Carlin, J.B., Stern, H.S., Rubin, D.B. (2004). Bayesian Data Analysis. London: Chapman & Hall.
- Gray, A.M. et al. (2011). Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford: Oxford University Press.
- Hernández, M.A.N., Vásquez-Polo, F.J., González-Torre, F.J.G., Bas, E.M. (2009). Complementing the net benefit approach: A new framework for Bayesian cost-effectiveness analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*; 25(4): 537-545.
- Janssen, M.P. e Koffijberg, H. (2009). Enhancing Value of Information. *Value in Health*; 12(6): 935-941.
- Koerkamp, B.G., Spronk, S., Stijnen, T., et al. (2010). Value of Information Analyses of Economic Randomized Controlled Trials: the treatment of Intermittent Claudication. *Value in Health*; 13(2): 242-250.
- Petitti, D.B. (2000). Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for quantitative synthesis in Medicine. Oxford: Oxford University Press.
- Phillips, C. (2009). What is cost-effectiveness? Disponível em: <http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/Cost-effect.pdf>. Acessado em 30/10/2011.
- Pinto, J.L., López Lavid, C., Badia, X., Coma, A. e Benavides, A. (2000). Análisis coste-efectividad del tratamiento antirretroviral de gran actividad en pacientes infectados por el VIH asintomático. *Medicina Clínica*; 114(3): 62-67.
- Taylor, R. e Taylor, R. (2009). What is Health Technology Assessment? Disponível em: http://www.medicine.ox.ac.uk/bandolier/painres/download/whatis/What_is_health_tech.pdf. Acessado em 30/10/2011.
- The R Project for Statistical Computing. Disponível em: <http://www.r-project.org/>. Acessado em 10/12/2011.
- Vose Software (2007). Value-of-information. Disponível em: <http://www.vosesoftware.com/>

ModelRiskHelp/index.htm#Risk_Management/Value_of_information.htm. Acessado em 30/10/2011.

Willan, A.R. e Briggs, A.H. (2006). *The Statistical Analysis of Cost-effectiveness Data*. Chichester UK: Wiley.

Willan, A.R. e Lin, D.Y. (2001). Incremental net benefit in randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*; 20: 1563-1574.

Willan, A.R. e Pinto, E.M. (2005). The value of information and optimal clinical trial design. *Statistics in Medicine*; 24: 1791-1806.

Anexo – Funções Densidade de Probabilidade

- Distribuição Beta (α, β)

- $f(x) = \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \cdot x^{\alpha-1} \cdot (1-x)^{\beta-1}$

- $x \in [0; 1]$

- Distribuição Beta-Binomial (v, α, β)

- $f(x) = \frac{\Gamma(v+1)}{\Gamma(x+1)\Gamma(v-x+1)} \cdot \frac{\Gamma(\alpha+x)\Gamma(v+\beta-x)}{\Gamma(\alpha+\beta-x)} \cdot \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)}$

- $x \in \{0, 1, 2, \dots\}$

- Distribuição Binomial (v, θ)

- $f(x) = \binom{v}{x} \cdot \theta^x \cdot (1-\theta)^{v-x}$

- $x \in \{0, 1, 2, \dots, v\}$

- Distribuição Inversa- χ^2 (v, σ^2)

- $f(x) = \frac{2^{-v/2}}{\Gamma(v/2)} \cdot \sigma^v \cdot x^{-(v/2+1)} \cdot e^{-v\sigma^2/(2x)}$

- $x \in (0; +\infty)$

- Distribuição Log-normal (μ, σ^2)

- $f(x) = \frac{1}{x\sqrt{2\pi\sigma^2}} \cdot \exp\left(-\frac{(\ln(x)-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$

- $x \in (-\infty; +\infty)$

- Distribuição Normal (μ, σ^2)

- $f(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \cdot \exp\left(-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right)$

- $x \in (-\infty; +\infty)$

- Distribuição t_v (μ, σ^2)

- $f(x) = \frac{\Gamma((v+1)/2)}{\Gamma(v/2)\sqrt{v\pi\sigma^2}} \cdot \left(1 + \frac{1}{v} \cdot \left(\frac{x-\mu}{\sigma}\right)^2\right)^{-(v+1)/2}$

- $x \in (-\infty; +\infty)$

Apêndice – Rotinas utilizadas no exemplo (software R)

```
### Função para gerar números aleatórios de uma distribuição
Inversa- $\chi^2$ 
# n = quantidade de números a serem gerados
# df = v = graus de liberdade
# scale =  $\sigma^2$ 
rinvchisq <- function(n, df, scale) {
  x <- (df*scale)/rchisq(n,df)
  return(x) }

### Função para gerar números aleatórios de uma distribuição Normal
# n = quantidade de números a serem gerados
# media =  $\mu$ 
# scale =  $\sigma^2$ 
rnormal <- function(n, media, scale) rnorm(n, media, sqrt(scale))

### Função para gerar números aleatórios de uma distribuição t
# n = quantidade de números a serem gerados
# df = v = graus de liberdade
# media =  $\mu$ 
# scale =  $\sigma^2$ 
rtscaled <- function(n, df, media, scale){
  x <- sqrt(scale)*rt(n, df) + media
  return(x) }

# Definimos quanto estamos disposto a pagar por uma unidade a mais
de efetividade

WTP<-30000          # selecionando a WTP

re<-1000           # selecionando o número de iterações

n0t<-95            # definido o tamanho da amostra piloto
n0s<-270

# EVPI0

m0te<-0.4024       # definido médias de efetividade
m0se<-0.3958

s20te<-0.0641^2    # definindo variâncias de efetividade
s20se<-0.0639^2
```

```

m0tn<-7302.7          # definindo médias de custo
m0sn<-7142.28

s20tn<-1702.85^2     # definindo variâncias de custo
s20sn<-1568.12^2

s20t<-log(s20tn/(m0tn^2)+1)
s20s<-log(s20sn/(m0sn^2)+1)

m0t<-log(m0tn)-s20t/2
m0s<-log(m0sn)-s20s/2

nbt<-WTP*m0te-m0tn
nbs<-WTP*m0se-m0sn

estrela<-ifelse(nbt>nbs, 't', 's')

s2te<-rinvchisq(re,n0t-1,s20te)
s2se<-rinvchisq(re,n0s-1,s20se)

et<-rnormal(re,m0te,s2te/n0t)
es<-rnormal(re,m0se,s2se/n0s)

s2t<-rinvchisq(re,n0t-1,s20t)
s2s<-rinvchisq(re,n0s-1,s20s)

ct<-rnormal(re,m0t,s2t/n0t)
cs<-rnormal(re,m0s,s2s/n0s)

m0ct<-exp(ct+s2t/2)
m0cs<-exp(cs+s2s/2)

bt<-WTP*et-m0ct
bs<-WTP*es-m0cs

VPI<-apply(cbind(bt,bs),1,max) - eval(parse(text=paste
("b",estrela,sep="")))

EVPI<-mean(VPI)

# ED[EVPI1]

EDEVPI1<-function(nt,ns){

n1t<-nt
n1s<-ns

nnt<-n0t+n1t-1
knt<-nnt+1

```

```

nns<-n0s+n1s-1
kns<-nns+1

VPI1<-c()

for (k in 1:re) {

amostrate<-rtscaled(n1t,n0t-1,m0te,(n0t+1)/n0t*s20te)
amostrase<-rtscaled(n1s,n0s-1,m0se,(n0s+1)/n0s*s20se)

m1te<-mean(amostrate)
m1se<-mean(amostrase)

varte<-var(amostrate)
varse<-var(amostrase)

mnte<-(m0te*n0t+m1te*n1t)/(n0t+n1t)
s21te<-varte
s2nte<-((n0t-1)*s20te+(n1t-1)*s21te+(n0t*n1t*(m1te-
m0te)^2)/(knt))/nnt

mnse<-(m0se*n0s+m1se*n1s)/(n0s+n1s)
s21se<-varse
s2nse<-((n0s-1)*s20se+(n1s-1)*s21se+(n0s*n1s*(m1se-
m0se)^2)/(kns))/nns

amostrat<-rtscaled(n1t,n0t-1,m0t,(n0t+1)/n0t*s20t)
amostras<-rtscaled(n1s,n0s-1,m0s,(n0s+1)/n0s*s20s)

m1t<-mean(amostrat)
m1s<-mean(amostras)

vart<-var(amostrat)
vars<-var(amostras)

mnt<-(m0t*n0t+m1t*n1t)/(n0t+n1t)
s21t<-vart
s2nt<-((n0t-1)*s20t+(n1t-1)*s21t+(n0t*n1t*(m1t-m0t)^2)/(knt))/nnt

mns<-(m0s*n0s+m1s*n1s)/(n0s+n1s)
s21s<-vars
s2ns<-((n0s-1)*s20s+(n1s-1)*s21s+(n0s*n1s*(m1s-m0s)^2)/(kns))/nns

amostras2te<-rinvchisq(re,nnt,s2nte)
amostras2se<-rinvchisq(re,nns,s2nse)

amostramte<-rnormal(re,mnte,amostras2te/knt)
amostramse<-rnormal(re,mnse,amostras2se/kns)

amostras2t<-rinvchisq(re,nnt,s2nt)

```

```

amostras2s<-rinvchisq(re,nns,s2ns)

amostramt<-rnormal(re,mnt,amostras2t/knt)
amostrams<-rnormal(re,mns,amostras2s/kns)

mclt<-exp(amostramt+amostras2t/2)
mcls<-exp(amostrams+amostras2s/2)

b1t<-WTP*amostramte-mclt
b1s<-WTP*amostramse-mcls

m1<-mean(b1t)
m2<-mean(b1s)

ifelse(m1>m2,maximo<-m1,maximo<-m2)
VPI1[k]<-mean(apply(cbind(b1t,b1s),1,max))-maximo
}

EVPI1<-mean(VPI1)
return(EVPI1) }

# EOL

EOL<-function(nt,ns){

estrela2<-ifelse(nbt>nbs, "s", "t")

OL<-apply(cbind(bt,bs),1,max)-eval(parse(text=paste
("b",estrela2,sep="")))

EOL1<-mean(OL)*(eval(parse(text=paste ("n",estrela2,sep=""))))
return(EOL1) }

# ED[EVSI]

N<-4000*5 # total de pessoas que podem se
beneficiar da tecnologia
K<-5 # tempo até a tecnologia virar
obsoleta
r<-0.05 # taxa de desconto
Y<-1 # duração do estudo/ensaio

EVPI0pop<-EVPI*(N/K)*sum((1+r)^(0:(1-K)))
EDEVPI1pop<-function(nt,ns) EDEVPI1(nt,ns)*((N-nt-ns)/(K-
Y))*sum((1+r)^((-Y):(1-K)))
EDEVSI<-function(nt,ns) EVPI0pop-EDEVPI1pop(nt,ns)

```

```

# CT

Cf<-20000                                # custo fixo da amostragem
Ct<-500*6                                 # custo por paciente no grupo T
Cs<-500*6                                 # custo por paciente no grupo P

CT<-function(nt,ns) Cf+((1+r-(1+r)^(1-
Y))/(Y*r))*(nt*Ct+ns*Cs+EOL(nt,ns))

# ENG

ENG<-function(nt,ns) EDEVSI(nt,ns)-CT(nt,ns)

# Otimização

ate<-20

ENGi<-matrix(nrow=ate,ncol=10)
for (q in (1:ate)) {
for (u in (1:10)) {
ENGi[q,u]<-ENG((10*q),(10*u))
write.table(cbind(q,u,ENGi[q,u]),file="resultadoamostras.csv",append
=T,col.names=FALSE,dec=","")
}}

ate<-20

ENG1<-matrix(nrow=ate,ncol=ate)
for (q in (1:ate)) {
for (u in (1:ate)) {
ENG1[(q),(u)]<-ENG((80+q),(1+u))
write.table(cbind((q+80),(u+1),ENG1[q,u]),file="resultadoamostras1.c
sv",append=T,col.names=FALSE,dec=","")
}}
maxENG<-max(ENG1[1:20,1:20])
if(maxENG<0) paste("nt=0 e ns=0")

for (q in 1:20) {
for (u in 1:20) {
if(ENG1[q,u]==maxENG) {
ntotimo<-q+80
nsotimo<-u+1
}
}}
if(maxENG>=0) paste("nt=",ntotimo," e ns=",nsotimo,sep="")

```

```
# Gráfico de superfície do ENG
```

```
library(lattice)
```

```
wireframe(ENGi, drape=T, cuts=10, col.regions=heat.colors(100), screen =  
list(z = 120, x = -50))
```

```
# Gráfico de curvas de nível do ENG
```

```
filled.contour(ENGi, color.palette=colorRampPalette(heat.colors(100)),  
bias=.5, nlevels=25)
```