

A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no Sistema Único de Saúde: uma análise retrospectiva

Evidence quality and recommendations on medicine coverage in the Brazilian Public Health System: a retrospective analysis

Calidad de la evidencia y las recomendaciones para inclusión de medicamentos en el Sistema Único de Salud Brasileño: un análisis retrospectivo

Ivan Ricardo Zimmermann¹, Eduardo Freire de Oliveira², Ávila Teixeira Vidal³, Vania Cristina Canuto Santos⁴, Clarice Alegre Petramale⁵

Resumo

Os processos de gestão e incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) são amparados por conhecimentos específicos da área de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). O objetivo desse estudo foi estimar os fatores associados à qualidade das evidências e sua relação com as recomendações sobre a incorporação de medicamentos emitidas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). Para tanto, foram avaliadas,

por meio de modelos estatísticos bivariados e de regressão logística, a associação entre potenciais preditores da qualidade das evidências constantes nos relatórios, assim como sua relação com as recomendações emitidas pela comissão no período de 2012 a 2015. As análises bivariadas sugeriram a indicação em doença rara, a origem externa da demanda e o ano do relatório como potenciais preditores da baixa qualidade das evidências. No modelo ajustado pelo impacto orçamentário e ano da recomendação, a qualidade baixa das evidências demonstrou uma chance de cerca de quatro vezes maior de receber uma recomendação não favorável pela Conitec ($OR_{ajustado}: 4,33$; $IC95\%: 1,26$ a $14,93$, $p < 0,05$). Os resultados demonstram a importância e consistência da avaliação da qualidade das evidências nas recomendações sobre incorporação de medicamentos no SUS.

Descritores: Avaliação de Medicamentos; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Modelos

¹ Farmacêutico-bioquímico. Analista Técnico de Políticas Sociais no Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: ivanricardo@gmail.com

² Farmacêutico. Consultor no Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: eduardo.freire@saude.gov.br

³ Nutricionista. Tecnologista de Ciência e Tecnologia no Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: avila.vidal@saude.gov.br

⁴ Economista. Especialista em Políticas Públicas e Gestão Governamental e Diretora-substituta do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: vania.canuto@saude.gov.br

⁵ Médica. Diretora do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde. E-mail: clarice.petramale@saude.gov.br

Logísticos; Tomada de Decisões;
Sistema Único de Saúde.

Abstract

The management and incorporation processes for technologies into the Brazilian Public Health System (SUS) are supported by specific knowledge from the Health Technology Assessment (HTA) area. The objective of this study was to estimate the factors associated with the quality of evidence and its relationship with the recommendations regarding the incorporation of drugs issued by the National Committee for Health Technology Incorporation (Conitec). Therefore, the relationship between potential quality predictors regarding the evidence presented in the reports was analyzed, together with the relationship to the recommendations issued by Conitec during the period of 2012-2015. The bivariate analyses suggest that the indication of a rare disease, the external origin of the demand, and the year of the report are all potential predictors of a low quality of evidence. In the model adjusted by the budget impact and the year of recommendation, the low quality of evidence shows a chance approximately four times greater of receiving a non-favorable recommendation from

A qualidade das evidências e as recomendações...

Conitec ($OR_{adjusted}$: 4.33; IC95%: 1.26 to 14.93, $p < 0.05$). The results show the importance and consistency of the quality evaluation of evidence regarding recommendation about the incorporation of drugs into the SUS.

Keywords: Drug Evaluation; Technology Assessment, Biomedical; Logistic Models; Decision Making; Unified Health System.

Resumen

Los procesos de gestión e incorporación de tecnologías al Sistema Único de Salud (SUS) son amparados por conocimientos específicos del área de Evaluación de Tecnologías en Salud (ATS). El objetivo de ese estudio fue estimar los factores relacionados con la calidad de las evidencias y su relación con las recomendaciones sobre la incorporación de medicamentos emitidas por la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (Conitec). Para ello, fueron evaluadas, a través de modelos estadísticos bivariados y de regresión logística, la asociación entre potenciales predictores de la calidad de las evidencias constantes en los informes, como también su relación con las recomendaciones emitidas por la comisión en el período de 2012 a 2015. Los análisis bivariados sugirieron la

indicación en enfermedad rara, el origen externo de demanda y el año del informe como potenciales predictores de baja calidad de las evidencias. En el modelo ajustado por el impacto presupuestario y año de la recomendación, la baja calidad de las evidencias demostró una oportunidad de cerca de cuatro veces mayor de recibir una recomendación no favorable por la Conitec (ORajustado: 4,33; IC95%: 1,26 a 14,93, $p < 0,05$). Los resultados demostraron la importancia y consistencia de la evaluación de la calidad de las evidencias en las recomendaciones sobre incorporación de medicamentos en el SUS.

Descriptorios: Evaluación de Medicamentos; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Modelos Logísticos; Toma de Decisiones; Sistema Único de Salud.

Introdução

A assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde (SUS) sofreu importantes modificações introduzidas pela lei 12.401, de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei 8.080 no que se refere à incorporação e oferta de tecnologias em saúde no SUS e criou a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec). A Conitec, a partir de então, passa a ser

responsável por assessorar o Ministério da Saúde no que se refere à incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como para a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica. Além disso, esse novo marco legal inova no sentido de especificar as exigências do relatório técnico de recomendação de uma incorporação tecnológica, incluindo os critérios de eficácia, efetividade, acurácia e segurança, assim como avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. Assim, considerando as evidências científicas como o resultado de um processo estruturado e criterioso de investigação balizado pela metodologia científica, o legislador se preocupou expressamente em qualificar a gestão de tecnologias em saúde ao exigir que as decisões estratégicas que norteiam esse processo sejam baseadas em evidências. Consequentemente, torna-se necessário o cuidado com o tipo de informação a ser selecionada e utilizada com essa finalidade. Todavia, enquanto fica clara a determinação de que sejam observadas as evidências nas referidas decisões, a Lei não especifica os aspectos técnicos relacionados aos critérios de qualidade no processo de

avaliãodas evidências. Tal papel cabe, portanto, aos processos inerentes à própria Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), sendo esse o campo dos saberes em que se fundamenta a gestão de tecnologias em saúde no SUS.⁽¹⁾

A avaliação da qualidade das evidências ou mesmo do conhecimento técnico-científico é utilizada para determinar o grau de confiança que pode ser esperado a partir de resultados gerados pelo levantamento dessas evidências ou de um volume de informações delas proveniente.⁽²⁾ Com esse olhar, os atores envolvidos no processo estarão mais conscientes sobre as fortalezas e as limitações do conhecimento disponível sobre uma determinada tecnologia em saúde. Além disso, trata-se de fortalecer um processo de gestão guiado pela transparência e busca da simetria de informação.

As informações veiculadas por meio da pesquisa clínica podem apresentar desvios em função de fatores relacionados ao planejamento, execução, análise e comunicação científica.⁽³⁾ Assim, a qualidade metodológica pode ser interpretada como a extensão na qual os aspectos do delineamento e condução de um estudo afastam os vieses sistemáticos e não sistemáticos de suas conclusões. Logo, o fato da existência da evidência

A qualidade das evidências e as recomendações...

científica não a exime de limitações importantes, ao ponto, inclusive, de comprometer o uso de suas informações. Nesse aspecto, a utilização da qualidade como critério de inclusão no processo de busca, seleção e análise de evidências é capaz de gerar impactos importantes na estimativa do efeito de uma determinada tecnologia.⁽⁴⁾

A qualidade, sob o escopo da ATS, pode ser avaliada por meio de instrumentos específicos. Em um amplo campo, como o da pesquisa clínica, relata-se a existência de mais de 300 instrumentos que podem ser utilizados para avaliar a qualidade de evidências científicas, não existindo recomendações formais para a escolha ou utilização de uma metodologia específica.^(5,6) De uma forma variada, os métodos atualmente disponíveis, com destaque ao *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), permitem que se avalie e classifique as evidências em níveis de qualidade muito baixa até alta, expressando-se de forma qualitativa ou por escores o grau de confiança nas estimativas de efeito apresentadas por determinada intervenção em saúde.^(2,3)

A escolha de um determinado instrumento deve ser justificada e norteada por critérios como a validade

de construção do instrumento, sua reprodutibilidade, transparência e aplicabilidade a diferentes tipos de delineamentos de estudos. A ideia de validade de construção se baseia na racionalidade da escolha dos critérios utilizados pelo instrumento, por exemplo, a inclusão de critérios com baixa correlação com a validade interna ou externa dos estudos, com pouco impacto sobre a política pública em análise e a utilização de pesos injustificáveis para cada critério são aspectos que tornam o instrumento pouco válido.^(2,3) Ainda nesse domínio, outras questões que podem ser consideradas na escolha dos instrumentos dizem respeito à sua disponibilidade, ao tempo exigido para a avaliação e à necessidade de capacitação prévia.⁽⁷⁾ Por meio desses instrumentos não se pretende eliminar a subjetividade inerente à própria avaliação de qualidade, mas, sobretudo, torná-la transparente.

Reitera-se que, tanto no contexto brasileiro da ATS, quanto no próprio escopo da elaboração de recomendações por métodos amplamente difundidos, como o GRADE, a avaliação da qualidade de evidências é apenas um dos aspectos considerados na estruturação de recomendações sobre uma determinada tecnologia.⁽²⁾ Outros

enfoques são estudados, podendo, inclusive, influenciar de forma mais contundente o teor e a força de uma recomendação final, dentro de um racional explícito. Apesar disso, é plausível e até desejável a existência de uma relação coerente entre a qualidade das evidências e a força de uma determinada recomendação.⁽²⁾ A ausência frequente dessa relação coerente pode ser, inclusive, motivo de discussão e revisão de determinado processo de decisão. Como exemplo, constatou-se recentemente que mais de 50% das recomendações fortes emitidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), em guias publicados entre 2007 e 2012, foram baseadas em evidências consideradas de baixa qualidade.⁽⁸⁾ Mesmo sendo exposto de forma explícita a lógica que subsidiou a recomendação não alinhada com o nível de evidência para a maioria dessas recomendações (82,5%), apenas uma minoria dessas explicações foi julgada consistente com o que se preconiza como justificativa aceitável para essa discordância.

Objetivos

O objetivo desse trabalho foi estimar os fatores associados à qualidade das evidências e sua relação com as recomendações emitidas pela

Conitec nos relatórios de recomendação sobre a incorporação de medicamentos no SUS.

Métodos

Delineamento e contexto

Trate-se de um estudo retrospectivo analítico transversal. Como referência de dados, foram utilizados os relatórios de recomendação sobre a incorporação de medicamentos da Conitec disponíveis em sua versão final, no sítio eletrônico www.conitec.gov.br, até a data de 26/06/2015. Tal restrição do estudo aos medicamentos se deve às características relacionadas à análise de evidências nesse campo, a qual envolve instrumentos e critérios mais homogêneos do que outras tecnologias, permitindo uma comparação mais consistente dos fatores associados à qualidade das evidências. Ainda com o intuito de evitar um conjunto heterogêneo de dados, foram excluídos da análise os relatórios referentes às propostas de incorporação com avaliação simplificada. Isso porque tais avaliações que envolvem tecnologias de relevante interesse público e com baixo impacto orçamentário seguem trâmites diferenciados das avaliações completas, como por exemplo, o fato de não serem

A qualidade das evidências e as recomendações...

submetidas, necessariamente, à consulta pública.

Variáveis

A coleta de dados foi delineada com foco nas variáveis descritivas e com potencial associação à qualidade das evidências. Além disso, de acordo com a legislação vigente, foram também consideradas como variáveis aquelas com potencial impacto sobre as decisões da Conitec. Assim, após a seleção dos relatórios, foram extraídas, de forma independente e pareada (EFO e IRZ), as informações referentes às seguintes variáveis: ano do relatório, origem da demanda, tecnologia avaliada, doença ou agravo, necessidade de buscas complementares, evidência disponível, critérios de avaliação das evidências, custo-efetividade, impacto orçamentário, conclusões sobre a qualidade geral das evidências, recomendação da Conitec e decisão sobre a incorporação. A origem da demanda foi considerada interna quando proveniente de secretarias municipais ou estaduais de saúde, assim como do próprio Ministério da Saúde. Como tecnologia, foram coletados os nomes dos princípios ativos dos medicamentos de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB). A necessidade de buscas complementares se refere a

execução ou não de buscas adicionais por evidência por parte da secretaria executiva da Conitec. A evidência disponível, coletada de acordo com o número total de estudos utilizados em cada relatório, foi classificada dentro de quatro categorias relacionadas ao tipo de estudo incluído: revisão sistemática, ensaio clínico, estudo observacional não controlado e estudo observacional controlado. Os dados econômicos (custo-efetividade e impacto orçamentário) foram ajustados para os valores atuais por meio de correção com taxas de inflação em saúde acumuladas até o mês de Junho de 2015.⁽⁹⁾ Após o ajuste, tais valores foram classificados em baixo, médio ou alto de acordo com sua distribuição, assumindo os valores até o segundo quartil, entre o segundo e terceiro e acima do terceiro quartil, respectivamente. Para a definição de recomendação negativa e positiva (não favorável e favorável, respectivamente) foi considerada a recomendação expressa da comissão contida no campo de recomendação da Conitec de cada relatório. Como decisão foi considerada a Portaria específica sobre cada demanda.

Para identificar as situações com evidência de baixa qualidade, foi elaborado um instrumento específico relacionando a doença ou agravo, a

A qualidade das evidências e as recomendações...

tecnologia e as conclusões sobre a qualidade das evidências disponíveis em cada relatório. Em cada situação foram extraídos dos relatórios, de preferência nos campos de considerações finais e recomendação da Conitec, textos que remetiam ao julgamento ou considerações sobre a qualidade das evidências. A partir dessas informações, a qualidade foi interpretada como baixa, moderada, alta ou incerta. O instrumento passou por uma validação inicial com cinco avaliadores externos, especialistas em Saúde Baseada em Evidências de forma que pudessem ser aperfeiçoados os aspectos relacionados à sua compreensão e aplicação. Após a adequação do texto e formato, três avaliadores internos (IRZ, EFO e ATV) categorizaram a qualidade das evidências com o instrumento final. Para as análises, a qualidade foi adotada como baixa quando identificada como tal por pelo menos dois dos três avaliadores (disponível no material suplementar).

Adicionalmente, além das variáveis já listadas, os medicamentos foram classificados quanto à existência de genéricos ou múltiplos produtores com base na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED, vigente em

Junho de 2015. A existência de alguma Política do Ministério da Saúde referente à condição clínica para a qual a tecnologia foi avaliada também foi considerada por meio de consulta às diretrizes, guias e protocolos do Ministério da Saúde vigentes à época da solicitação de incorporação. Da mesma forma, as tecnologias foram ainda avaliadas quanto à participação na Política de Assistência Farmacêutica, usando para isso, a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) vigente no ano de elaboração dos relatórios. As solicitações de incorporação incluídas na análise foram também classificadas quanto à presença de indicações de medicamentos órfãos por meio das informações disponíveis no portal da *Orphanet* (Disponível em: www.orphanet.net). Por fim, as doenças e agravos foram agrupados de acordo com suas especialidades médicas.

Análise estatística

A confiabilidade do instrumento para identificação da presença de evidências de qualidade baixa nos relatórios de recomendação incluídos foi avaliada por meio do cálculo do grau de concordância interobservador pelo método de Kappa, assumindo os pontos

A qualidade das evidências e as recomendações...

de corte propostos por Landis & Koch (1977).⁽¹⁰⁾

Todas as variáveis de interesse foram tratadas de forma dicotômica e incluídas em análises bivariadas para estimar possíveis associações com a qualidade baixa das evidências e com a recomendação negativa da Conitec. Para tanto, foi utilizada a estatística do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher, assumindo um nível de significância de 5%. A magnitude das associações estatisticamente significativas foi estimada com o cálculo do Coeficiente de Contingência (CC), assumindo como fracas as associações com um $CC < 0,3$.

Para afastar o viés de confusão, foram construídos dois modelos multivariados pelo método de regressão logística para investigar potenciais preditores da qualidade baixa das evidências e a associação entre a qualidade baixa das evidências com a recomendação negativa da Conitec. Para tanto, foram inseridos nos modelos as variáveis com uma relação de causalidade plausível que apresentaram associações potencialmente relevantes, assumindo como ponto de corte para inclusão no modelo o nível de significância de 20%. Na escolha das variáveis inseridas em cada modelo, também foi considerada a presença de multicolinearidade, incluindo-se apenas

variáveis fracamente correlacionadas ($r < |0,4|$), dando-se preferência às variáveis mais fortemente associadas à variável dependente na ausência de correlação fraca. A qualidade dos ajustes foi avaliada pelo teste de Hosmer e Lemeshow sob a hipótese nula de existência de diferenças entre as variáveis preditas e observadas. Nesses modelos, as estimativas das associações foram expressas na forma de *Odds Ratio* ajustado ($OR_{ajustado}$).

Os dados foram tabulados e tratados com auxílio dos softwares

Microsoft Excel[®] e *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS[®]) em sua versão 21.

Resultados

Características gerais

Do total de 144 relatórios de recomendação disponíveis, um total de 93 (65%) versava sobre a incorporação de medicamentos. Desses, foram incluídos e avaliados 67 (72%) relatórios após a exclusão das avaliações simplificadas (**Figura 1**).

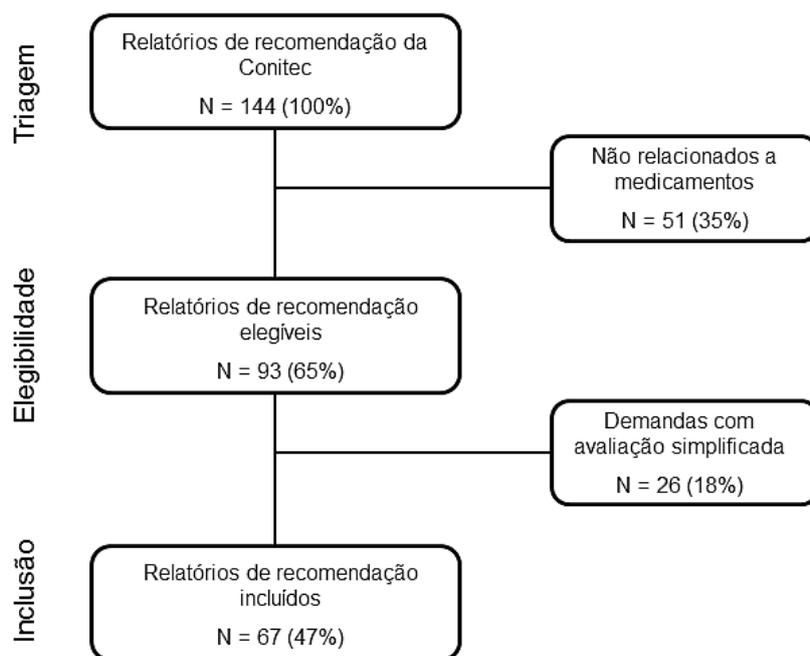


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção da amostra incluída na análise.

Os relatórios incluídos abrangiam 60 diferentes medicamentos cujas indicações terapêuticas podem ser enquadradas em 18 especialidades médicas, das quais se destacam, com

maior volume de pedidos de incorporação avaliados, a oncologia, a reumatologia, a pneumologia e a endocrinologia. Cerca de um terço dos medicamentos avaliados se tratavam de

produtos biológicos e 25% faziam parte de mercados com genéricos ou que tinham mais de uma empresa produtora. Entre esses medicamentos, 54% possuíam algum registro de medicamento órfão enquanto apenas 18% foram avaliados para incorporação no SUS no contexto ou na indicação da doença rara para a qual receberam o registro de órfão. Entre os pedidos de incorporação, 32% receberam recomendação favorável pela Comissão, os quais se referem, principalmente, às

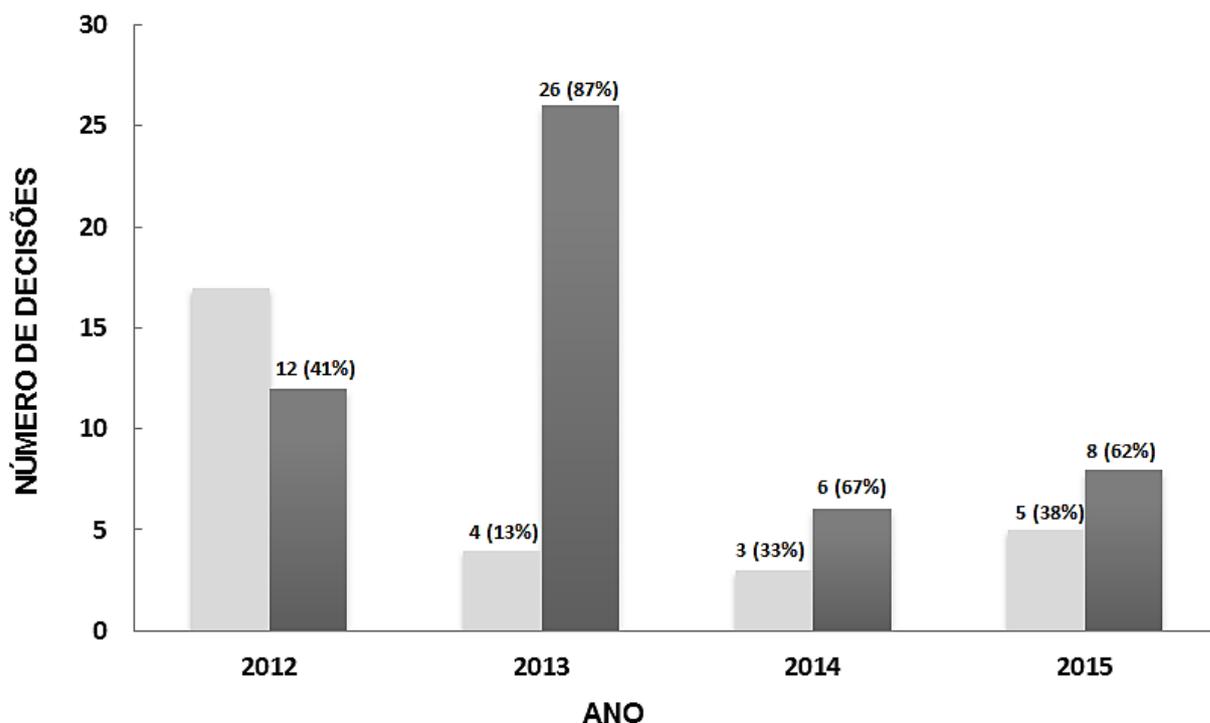
especialidades de reumatologia, infectologia e oncologia. Dos medicamentos avaliados, cerca de 50% estavam registrados como órfãos para alguma doença rara, mas cerca de 20% desses medicamentos avaliados de fato eram para uma doença rara para a qual possuíam registro. Mais de 80% dos pareceres favoráveis recomendavam medicamentos que eram produzidos por apenas uma empresa e que não possuíam genéricos. (**Tabela 1**)

Tabela 1. Classificação por especialidade médica e caracterização dos medicamentos avaliados pela CONITEC no período de 2012 a 2015

Especialidade médica	Doença rara n (%)	Sem produtor único n (%)	Recomendação inicial favorável n (%)	Origem externa n (%)	Total de solicitações n (%)
Reumatologia	0 (0)	0 (0)	8 (57)	14 (100)	14 (17)
Oncologia	5 (42)	3 (25)	3 (25)	9 (75)	12 (15)
Cardiologia	3 (43)	2 (29)	2 (29)	7 (100)	7 (9)
Endocrinologia	3 (43)	3 (43)	1 (14)	5 (71)	7 (9)
Pneumologia	0 (0)	3 (43)	0 (0)	7 (100)	7 (9)
Dermatologia	0 (0)	1 (17)	1 (17)	5 (83)	6 (7)
Infectologia	0 (0)	0 (0)	6 (100)	0 (0)	6 (7)
Neurologia	1 (25)	1 (25)	0 (0)	4 (100)	4 (5)
Gastroenterologia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (67)	3 (4)
Psiquiatria	0 (0)	2 (67)	1 (33)	3 (100)	3 (4)
Ginecologia/obstetrícia	0 (0)	2 (100)	1 (50)	0 (0)	2 (2)
Hematologia	1 (50)	1 (50)	1 (50)	0 (0)	2 (2)
Oftalmologia	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	2 (2)
Pediatria	0 (0)	0 (0)	2 (100)	1 (50)	2 (2)
Coloproctologia	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (1)
Imunologia	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (1)
Neurologia Pediátrica	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1)
Urologia	0 (0)	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (1)
Total, n (%)	15 (19)	20 (25)	26 (32)	62 (77)	81 (100)

Os relatórios incluídos na análise foram elaborados e apresentados à Comissão entre os anos de 2012 e 2015, de forma que a maioria nos dois primeiros anos, período no qual foram avaliados mais de 85% desses relatórios. No ano de 2012 registrou-se o maior número de incorporações, 58%, que correspondem a número idêntico de

recomendações favoráveis iniciais emitidas nesse ano. Em 2013 as incorporações ocorreram em 13% dos pleitos, dos quais 6% obtiveram recomendação favorável inicial. Em 2014 o número de incorporações, 33%, também coincidiu com o número de recomendações favoráveis (**Figura 2**).



Legenda: ■ Decisão de incorporar ao SUS ■ Decisão de não incorporar ao SUS.

Figura 2. Distribuição das decisões sobre a incorporação de medicamentos ao SUS dos relatórios de recomendação da Conitec incluídos na análise durante o período de 2012 a 2015.

No que se refere aos tipos de estudo que foram utilizados para a elaboração dos relatórios, identificou-se que 89% do total de estudos incluídos nos relatórios eram ensaios clínicos e revisões sistemáticas e em menor

proporção, 11% estudos observacionais controlados e não-controlados (**Figura 3**). Quanto aos instrumentos utilizados para avaliar a qualidade, a maioria dos relatórios (85%) fez uso de uma avaliação descritiva, baseada em

critérios e orientações disponíveis nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde.⁽¹¹⁾ Outras formas e instrumentos de avaliação utilizados, em 38% dos relatórios, foram: níveis de evidência de *Oxford Centre for Evidence-Based Medicine* –

Oxford/CEBM (24%), a escala Jadad (4,5%), o instrumento *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* – AMSTAR (4,5%), o sistema GRADE (3,0%), o instrumento sobre risco de viés da Cochrane (1,5%) e o critério de Schulz (1,5%).

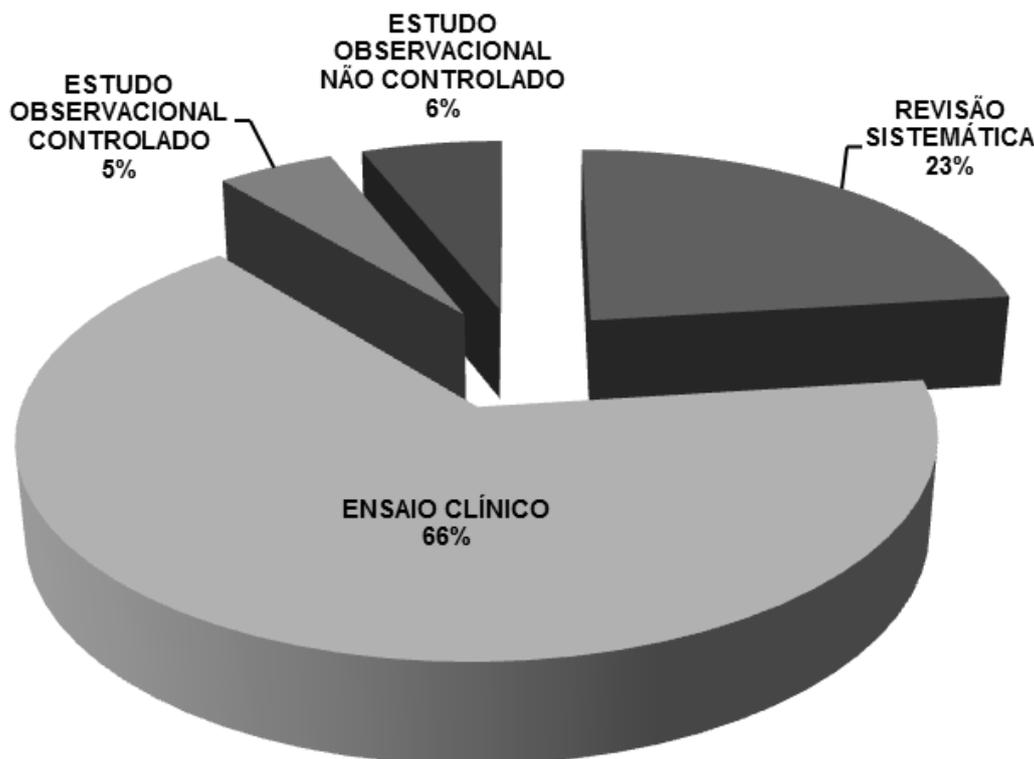


Figura 3. Tipos de estudos de acordo com o seu delineamento avaliados na elaboração dos relatórios de recomendação da Conitec durante o período de 2012 a 2015 (Total = 600 estudos).

Com relação aos dados econômicos, após a distribuição dos dados disponíveis, foram construídos os limiares adotados nas análises (**Quadro 1**). Assim, como limiar alto de custo-efetividade foram assumidos os valores da RCEI acima de R\$ 70.000,00, sendo que, apesar de não haver uma

padronização dos desfechos de efetividade, a maioria dos estudos utilizou os anos de vida ajustados pela qualidade como seu desfecho relevante. Como limiar alto de impacto orçamentário, foram assumidos os valores acima de R\$ 85 milhões.

Quadro 1. Níveis econômicos de acordo com a distribuição dos valores disponíveis nos relatórios de recomendação sobre a incorporação de medicamentos da Conitec.

Nível	Custo-efetividade	Impacto orçamentário
Baixo	Até R\$ 25.000,00	Até R\$ 10.000.000,00
Médio	De R\$ 25.000,00 a R\$ 70.000,00	De R\$ 10.000.000,00 a R\$ 85.000.000,00
Alto	Acima de R\$ 70.000,00	Acima de R\$ 85.000.000,00

Nota: Os valores são referentes aos relatórios elaborados entre os anos 2012-2015 incluídos na análise, adotando-se ajustes pela inflação em saúde.⁽⁹⁾

O instrumento construído para identificar a presença de qualidade baixa das evidências nos relatórios de recomendação se apresentou confiável, atingindo o valor de concordância pelo teste de Kappa de 0,61 (IC95%: 0,48 a 0,74; $p < 0,001$).

Análise bivariada

Na análise da qualidade baixa das evidências, seis potenciais fatores foram analisados (**Tabela 2**). Foram observadas diferenças estatisticamente significativas quanto à origem da demanda, sendo a frequência de qualidade baixa maior nas demandas externas que nas demandas internas (84% vs 58%; $p < 0,05$). Quando a tecnologia foi avaliada para uma indicação de doença rara (indicação

com registro de medicamento órfão), todas as solicitações apresentaram uma evidência de baixa qualidade, comparado a 73% na ausência dessa indicação ($p < 0,05$). O ano do relatório também apresentou diferenças significativas, todavia, sem um padrão tempo-dependente ao longo do período de 2012 a 2015. Nenhuma das associações identificadas demonstrou grande magnitude, estando todas próximas ou abaixo do limiar fraco do CC. As demais variáveis estudadas (especialidade médica, busca complementar e existência de genéricos ou similares) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 2. Potenciais fatores associados à qualidade baixa das evidências com suas respectivas frequências.

Fator	Qualidade das evidências baixa			Coeficiente de contingência (CC)	Valor-p ⁽¹⁾
	Sim, N = 63 n (%)	Não, N = 18 n (%)	Total, N = 81 n (%)		
Especialidade médica					
Oncologia	11 (17)	1 (6)	12 (15)	0,138	0,283
Reumatologia	13 (21)	1 (6)	14 (17)	0,164	0,175
Pneumologia	5 (8)	2 (11)	7 (9)	0,047	0,648
Endocrinologia	7 (11)	0 (0)	7 (9)	0,162	0,339
Cardiologia	7 (11)	0 (0)	7 (9)	0,162	0,339
Doença rara	15 (24)	0 (0)	15 (19)	0,247	< 0,05
Sem produtor único	16 (25)	4 (22)	20 (25)	0,031	0,783
Ano					
2012	21 (33)	8 (44)	29 (36)	0,096	0,386
2013	29 (46)	1 (6)	30 (37)	0,329	< 0,01
2014	7 (11)	2 (11)	9 (11)	< 0,01	1,000
2015	6 (10)	7 (39)	13 (16)	0,316	< 0,01
Demanda externa	52 (83)	10 (56)	62 (77)	0,256	< 0,05
Com busca complementar	56 (89)	16 (89)	72 (89)	< 0,01	1,000

(1) Valores bidirecionais derivados de análise não ajustada pelo teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher na presença de valores esperados < 5.

Um total de oito potenciais fatores associados a uma recomendação negativa foram analisados (**Tabela 3**). Desses, diferenças estatisticamente significativas foram observadas em apenas dois: a qualidade das evidências e o ano do relatório. A qualidade baixa das evidências esteve associada a uma maior proporção de recomendações negativas em relação aos outros níveis

de qualidade (85% vs 15%, $p < 0,05$). Quanto ao ano do relatório, os dois primeiros anos da Conitec apresentaram diferenças significativas em relação aos anos seguintes. Todavia, as diferenças observadas não sugerem um padrão de ordem temporal, sendo que, em 2012, houve uma menor proporção de recomendações negativas (22% vs 78%, $p < 0,001$) e, em 2013, houve uma

maior proporção de recomendações negativas (51% vs 49%, $p < 0,001$). As variáveis restantes (doença rara, existência de genéricos ou similares,

RCEI alta, impacto orçamentário alto, presença na Rename e diretriz vigente disponível) não apresentaram diferenças significativas.

Tabela 3. Potenciais fatores associados à recomendação negativa da Conitec com suas respectivas frequências.

Fator	Recomendação negativa da Conitec			Coeficiente de contingência	Valor-p ⁽¹⁾
	Sim, N = 55 n (%)	Não, N = 26 n (%)	Total, N = 81 n (%)		
Doença rara	10 (18)	5 (19)	15 (19)	0,013	1,000
Sem monopólio	15 (27)	5 (19)	20 (25)	0,087	0,583
Ano					
2012	12 (22)	17 (65)	29 (36)	0,391	< 0,01
2013	28 (51)	2 (8)	30 (37)	0,386	< 0,01
2014	6 (11)	3 (12)	9 (11)	< 0,01	1,000
2015	9 (16)	4 (15)	13 (16)	0,012	1,000
Qualidade de evidência baixa	47 (85)	16 (62)	63 (78)	0,259	< 0,05
RCEI alta	6 (11)	0 (0)	6 (7)	Não estimável	0,500
Impacto orçamentário alto	9 (16)	6 (23)	15 (19)	0,234	0,087
Não consta na Rename	37 (67)	20 (77)	57 (70)	0,098	0,375
Com diretriz vigente	32 (58)	19 (73)	51 (63)	0,143	0,195

Nota: RCEI = Razão de custo-efetividade incremental; Rename = relação Nacional de Medicamentos Essenciais

(1) Valores bidirecionais derivados de análise não ajustada pelo teste do Qui-quadrado ou teste exato de Fisher na presença de valores esperados < 5.

Análise ajustada

A partir dos resultados das análises bivariadas, o primeiro modelo de regressão construído com o intuito de identificar fatores associados à qualidade baixa das evidências incluiu as variáveis relacionadas ao ano do relatório, à indicação para doença rara e

à origem da demanda como potenciais preditoras da variável dependente. Buscando a plausibilidade na inclusão das variáveis, os anos foram incluídos de forma dicotômica como pertencentes ou não aos anos iniciais da Conitec. Sem impactos sobre as estimativas, a variável da especialidade médica de

reumatologia, apesar de potencialmente associada ($p < 0,20$), não foi incluída do modelo final em virtude da inconsistência de associação das demais especialidades. Após o ajuste pelas covariáveis, o modelo identificou apenas o ano do relatório como potencial preditor da qualidade baixa das evidências, sendo que os anos iniciais estiveram quase quatro vezes mais associados com a qualidade baixa que os anos seguintes ($OR_{ajustado}$: 3,85; IC95%: 1,1 a 13,5, $p < 0,05$). Não foi identificada colinearidade entre as variáveis preditoras e o ajuste do modelo foi considerado adequado ($p = 0,562$).

O segundo modelo, construído com o intuito de analisar a associação entre a qualidade baixa das evidências e uma recomendação negativa da Conitec, incluiu em seu ajuste as demais

variáveis potencialmente associadas a uma recomendação negativa de acordo com as análises bivariadas. Assim, além da qualidade das evidências, o modelo considerou as covariáveis: ano do relatório, o impacto orçamentário e a existência de diretrizes clínicas. Com isso, no modelo ajustado, apenas a qualidade baixa das evidências permaneceu como um preditor estatisticamente significativo da recomendação negativa (**Tabela 4**). Em tal associação, a qualidade baixa das evidências se apresentou com aproximadamente quatro vezes mais chance de receber uma recomendação não favorável ($OR_{ajustado}$: 4,33; IC95%: 1,26 a 14,93 a 26,41, $p < 0,05$). Nesse último modelo, não foi observada a influência de colinearidade e o ajuste foi considerado adequado ($p < 0,05$).

Tabela 1. Estimativas de associação de potenciais fatores preditores de uma recomendação negativa da Conitec

Fator	Odd Ratio ($OR_{ajustado}$) ⁽¹⁾	Intervalo de confiança de 95% (IC 95%)		Valor-p
		Inferior	Superior	
Qualidade baixa das evidências	4,33	1,26	14,93	< 0,05
Anos iniciais da Conitec	0,45	0,13	1,59	0,213
Impacto orçamentário alto	0,92	0,25	3,41	0,906
Sem diretriz vigente	2,36	0,76	7,36	0,138

Nota: Conitec = Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde.

(1) Valores de OR ajustados pelo modelo de regressão logística binária, constante $B = 0,542$ (Erro padrão: 0,712).

Discussão

Apesar da adoção de um critério de inclusão restrito aos relatórios de recomendação com às avaliações completas sobre medicamentos, a amostra do presente trabalho representa uma parcela importante de todos os relatórios de recomendação da Conitec disponíveis (47%) e a maioria dos relatórios sobre medicamentos (72%). A estruturação das variáveis do presente estudo também trouxe resultados adicionais, que, apesar de não fazerem parte do objetivo central desta análise, possuem implicações potenciais, como foi o caso dos parâmetros econômicos avaliados. Os níveis de impacto orçamentário e custo-efetividade aqui identificados podem contribuir com as discussões no âmbito da Conitec e da pesquisa no campo da ATS sobre o tema.

Tendo apenas 6% dos estudos incluídos nos relatórios apresentado o delineamento de estudos observacionais não controlados, a escolha das evidências de base incluídas nos relatórios analisados foi consistente com a lógica do uso de delineamentos apropriados às intervenções em saúde. Tal escolha tem seu fundamento na influência dos fatores de confusão, os quais podem implicar em conclusões

A qualidade das evidências e as recomendações...

errôneas em achados clínicos, sendo os estudos controlados, sobretudo os ensaios clínicos randomizados, os delineamentos com a melhor capacidade de lidar com essa limitação.⁽¹²⁾

Na avaliação da qualidade, um fator de destaque foi a não utilização de um instrumento padrão, tendo em vista que os resultados obtidos pela utilização de diferentes instrumentos ou escalas de qualidade na análise de um mesmo estudo ou corpo de evidências podem variar amplamente. Em publicação por meio da qual se avaliaram 17 estudos pela utilização de 25 instrumentos de qualidade diferentes, constatou-se que os resultados variaram entre 38,5% e 82,9% do score de qualidade máximo a depender do instrumento empregado.⁽⁴⁾ Entretanto, a falta de um instrumento de avaliação da qualidade padronizado nos relatórios de recomendação da Conitec se apresenta como uma consequência da própria discussão e busca por um consenso na área da ATS.

Como já discutido, variados instrumentos foram elaborados com este propósito, sendo que já no início dos anos 2000, uma revisão sistemática⁽⁷⁾ identificou cerca de 120 diferentes instrumentos direcionados a avaliar estudos com diferentes delineamentos, incluindo revisões sistemáticas, estudos clínicos, estudos observacionais e até o

corpo de evidências composto por estudos com diferentes delineamentos. Assim, a busca por uma padronização de instrumentos específicos a serem adotados pela Conitec se apresenta, portanto, como um dos achados do presente estudo com possíveis implicações para futuras pesquisas e discussões nesse campo.

A análise dos relatórios identificou alguns potenciais preditores da qualidade baixa das evidências. Com destaque, a qualidade dos relatórios que avaliaram indicações com registro de medicamento órfão refletiu não só o padrão da escassa pesquisa clínica no campo de doenças raras^(13,14), como as diferenças metodológicas de acordo com o campo de estudo da doença em questão^(15,16). Contudo, assim como com a variável “*origem externa da demanda*”, essa associação perdeu a significância estatística nos modelos ajustados, restando apenas a associação da variável “*anos iniciais da Conitec*” com a baixa qualidade das evidências. Tal resultado pode refletir uma evolução no que diz respeito à adequação e à melhoria da qualidade dos relatórios submetidos ao prelo da Conitec. Estudos futuros podem investigar quais os fatores relacionados a esta associação.

Diferentemente dos achados de Alexander (2014)⁽⁸⁾ sobre as recomendações da OMS, as recomendações negativas da Conitec apresentaram uma associação consistente com a detecção de informações oriundas de evidências com baixa qualidade nos relatórios. Tal associação se manteve estatisticamente significativa mesmo quando ajustada pelas variáveis relacionadas ao ano do relatório, impacto orçamentário e disponibilidade de diretrizes clínicas. Ainda nesse aspecto, o impacto orçamentário não manteve o grau de associação após os devidos ajustes estatísticos, contrariando potenciais hipóteses de que os gastos incrementais com uma intervenção influenciem majoritariamente uma recomendação negativa da Conitec. Esse resultado, em um modelo multivariado, apresenta a qualidade das evidências como um forte preditor das recomendações da Conitec, sugerindo assim o uso explícito e consistente da análise crítica na avaliação de suas demandas. Apesar disso, é importante ressaltar que a qualidade baixa das evidência não é, e nem deve, ser entendida como uma restrição às recomendações. Coerente com suas diretrizes metodológicas⁽²⁾, a comissão considera critérios além da qualidade das evidências em suas

recomendações e, mesmo em uma situação de evidências de baixa qualidade, pode recomendar a incorporação de determinada tecnologia no SUS caso observe um balanço favorável entre efeitos desejáveis e não desejáveis. Tal situação foi observada na avaliação de incorporação de uma apresentação do fármaco lanreotida para o tratamento de acromegalia, na qual a análise das evidências constatava que "(...) nenhum estudo realizou a comparação direta entre a lanreotida autogel e outros análogos da somatostatina de maneira duplo-cega e randomizada."⁽¹⁷⁾ Contudo, mesmo sem evidências de alta qualidade que demonstrassem a superioridade da lanreotida sobre a octreotida, a comissão considerou que as vantagens posológicas da apresentação de lanreotida, os menores custos de tratamento e as consequências da oferta de uma nova alternativa à octreotida tornavam o cenário propício a uma recomendação favorável à incorporação da referida apresentação de lanreotida no SUS. Ou seja, no presente estudo, apesar de observada a discordância entre a qualidade das evidências e direção das recomendações da Conitec, tal discordância não foi frequente e, de forma salutar, consolida o seu processo de avaliação baseado em multicritérios.

Fortalezas e limitações

O presente estudo possui muitos pontos positivos. Primeiramente, trata-se de uma análise retrospectiva da amostra completa de relatórios elegíveis, ou seja, com representatividade dentro dos critérios de inclusão estabelecidos. Em todo o processo, desde a seleção, extração e interpretação dos dados, foram adotados métodos de conhecido rigor metodológico, como uso de definições validadas e a seleção, extração e interpretação dos dados de forma pareada e independentes. Toda a informação utilizada é pública, permitindo ao leitor a reprodução e discussão dos resultados apresentados. A subjetividade da interpretação da qualidade das evidências incluídas nos relatórios de recomendação foi adequadamente tratada com a construção de um instrumento específico, o qual foi também alvo de testes de confiabilidade, demonstrando-se adequado ao objetivo do estudo. Da mesma forma, a influência de covariáveis foi tratada com métodos estatísticos adequados e com a busca dos melhores ajustes em modelos multivariados. Ao nosso conhecimento, essa é a primeira análise sobre as

discussões da Conitec com tais características metodológicas.

Entretanto, o estudo também apresenta algumas limitações que devem ser consideradas na interpretação de seus resultados. A representatividade da amostra de estudo não permite a generalização dos resultados tanto para as análises simplificadas sobre medicamentos, quanto para as demais tecnologias avaliadas pela Conitec, como, por exemplo, equipamentos e procedimentos médico-hospitalares. A característica retrospectiva e baseada apenas em dados públicos do estudo traz a desvantagem inerente de limitar as variáveis disponíveis para a análise. Assim, nem todos os fatores relacionados à qualidade das evidências, como o financiamento dos estudos primários⁽¹⁵⁾ ou às decisões em saúde, como conflitos de equidade⁽¹⁸⁾, puderam ser incluídos nos modelos estatísticos. Nesse aspecto, o modelo de regressão logística, apesar de bem aplicado, pode superestimar a magnitude de algumas associações no cálculo dos valores de OR.⁽¹⁹⁾ Por fim, variados fatores demonstraram tendências tanto em associação com a qualidade baixa, quanto com uma recomendação negativa, todavia, o poder estatístico da amostra pode ainda não ter sido

A qualidade das evidências e as recomendações...

suficiente para identificar a significância desses fatores.

Conclusões

A avaliação da qualidade das evidências se apresenta como um dos elementos indissociáveis da ATS que, em consonância com outros aspectos, compõem o conjunto de informações que serão ponderadas pelo gestor em saúde nos processos decisórios, refletindo a complexidade das situações e problemáticas inerentes à área da saúde. Essa perspectiva aplica-se também à competência do SUS de empregar conhecimentos e tecnologias apropriados na redução das desigualdades sociais em saúde.

Nos achados aqui discutidos, as recomendações da Conitec sobre a incorporação de medicamentos apresentam tendências consistentes sobre o uso da qualidade das evidências, assim como fatores econômicos e de implementação em suas considerações.

Com destaque, o alinhamento de uma demanda com as necessidades do SUS, refletidas na origem interna, parecem apresentar o impacto mais significativo sobre uma recomendação no escopo estudado. Estimativas mais precisas e outros fatores podem ser melhor estudados em pesquisas futuras

sobre as recomendações da Conitec que afastem a influência das limitações aqui apresentadas.

Agradecimentos

Os autores agradecem as contribuições do Professor Artur Iuri Alves de Sousa, Professora Ana Cláudia Godoy Figueiredo e demais pesquisadores do Laboratório de Pesquisas em Saúde Baseada em Evidências e Comunicação Científica da Universidade de Brasília no delineamento das análises do estudo.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de tecnologias em saúde: ferramentas para a gestão do SUS. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 110 p.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 72 p.
3. Nobre MRC, Da Costa FM, Kiyomoto HD, Rosal GF, Guerra PH, Taino BR. Capítulo 11 - Avaliação crítica da evidência clínica. Avaliação de Tecnologias em Saúde - Evidência Clínica, Análise Econômica e Análise de Decisão. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 160–80.
4. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA. 1999;282(11):1054–60.
5. Bilotta GS, Milner AM, Boyd IL. Quality assessment tools for evidence from environmental science. Environ Evid [Internet]. 2014;3(1):14. Available from: <http://www.environmentalevidencejournal.org/content/3/1/14>
6. Wells K, Littell JH. Study Quality Assessment in Systematic Reviews of Research on Intervention Effects. Res Soc Work Pract [Internet]. 2008 Feb 26;19(1):52–62. Available from: <http://rsw.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1049731508317278>
7. United States Agency for Healthcare Research and Quality. Systems to rate the strength of scientific evidence. Rockville: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Research and Quality; 2002. 199 p.
8. Alexander PE, Brito JP, Neumann I, Gionfriddo MR, Bero L, Djulbegovic B, et al. World Health

- Organization strong recommendations based on low-quality evidence (study quality) are frequent and often inconsistent with GRADE guidance. *J Clin Epidemiol*. 2014;
9. Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas - Fipe. Índice de Preços ao Consumidor - IPC [Internet]. 2015. Available from: <http://www.fipe.org.br/pt-br/indices/ipc>
 10. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159–74.
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Brasília: Ministério da Saúde; 2011. 1-80 p.
 12. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Apr;64(4):407–15. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435610004130>
 13. Day S. Evidence-Based Medicine and Rare Diseases. 2010. p. 41–53. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-90-481-9485-8_3
 14. Picavet E, Cassiman D, Simoens S. What is known about the cost-effectiveness of orphan drugs? Evidence from cost-utility analyses. *J Clin Pharm Ther* [Internet]. 2015 Jun;40(3):304–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jcpt.12271>
 15. Kjaergard LL, Gluud C. Funding, disease area, and internal validity of hepatobiliary randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2002 Nov;97(11):2708–13. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1111/j.1572-0241.2002.07067.x>
 16. Olivieri J, Manfredi L, Postacchini L, Tedesco S, Leoni P, Gabrielli A, et al. Consensus recommendations for improvement of unmet clinical needs—the example of chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* [Internet]. 2015 Jul;2(7):e297–305. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352302615000952>
 17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Acetato de Lanreotida para o tratamento da Acromegalia [Internet]. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 19. Brasília: Conitec; 2012. p. 40. Available from: <http://conitec.gov.br/>

- 18.** Andrews JC, Schünemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation’s direction and strength. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2013 Jul;66(7):726–35. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435613000541>
- 19.** Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR. Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal. *Rev Saude Publica* [Internet]. 2008 Dec;42(6):992–8. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102008000600003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt

Sources of funding: No
Conflict of interest: No
Date of first submission: 2015-08-05
Last received: 2015-10-06
Accepted: 2015-10-09
Publishing: 2015-10-29