



METODOLOGIA DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO
PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Aline do Nascimento

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadora: Rosimary Terezinha de Almeida

Rio de Janeiro
Novembro de 2016

METODOLOGIA DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO
PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Aline do Nascimento

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO LUIZ
COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE) DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

Prof. Rosimary Terezinha de Almeida, PhD.

Prof. Flavio Fonseca Nobre, Ph.D.

Prof. Claudia Garcia Serpa Osorio de Castro, DSc.

Prof. Karla Santa Cruz Coelho, DSc.

Prof. Saint Clair dos Santos Gomes Junior, DSc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

NOVEMBRO DE 2016

Nascimento, Aline do

Metodologia de Monitoramento do Horizonte Tecnológico para o Sistema Único de Saúde – Medicamentos Oncológicos/ Aline do Nascimento. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2016.

XIII, 171 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadora: Rosimary Terezinha de Almeida

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2016.

Referências Bibliográficas: p. 90-103.

1. Avaliação de Tecnologia Biomédica. 2. Monitoramento do Horizonte Tecnológico. 3. Análise de Decisão Multicritério. I. Almeida, Rosimary Terezinha de. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado ao meu filho Arthur que me ensina a ser uma pessoa melhor a cada dia. Ao amor de toda a minha vida, meu marido André, que sempre me incentivou nessa caminhada. E à minha mãe Márcia (*in memoriam*) por todo amor, carinho e sacrifícios em prol da minha criação e educação, e que mesmo em outro plano continua a me proteger.

Não poderia esquecer da minha querida família, base de tudo que sou hoje. Minhas “mães” da vida vó Maria (*in memoriam*), tias Maria Luiza, Nana, Maria Leide e Fátima pelo incentivo, amor e carinho desde o meu nascimento. Aos meus “pais” vó Pedro Miguel (*in memoriam*) e meus tios Pedro e Jorge Miguel pelo carinho e figuras paterna que representaram para mim.

Às minhas “irmãs” Suzane e Viviane pelo carinho, cuidado e incentivo. E pelo exemplo de estudo ao qual me espelhei. Ao meu irmão Felipe e “irmão” Jorge Luiz pelo incentivo e carinho.

Aos meus irmãos Jonathan e Heitor, que apesar da distância trouxeram nesse período um novo olhar para uma parte da minha vida.

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.

(Roger Von Oech)

AGRADECIMENTOS

À Deus e aos bons anjos que guiaram meu caminho até aqui.

À minha orientadora, Prof^ª Rosimary Almeida, pelo ensino, incentivo e paciência durante o trabalho.

Aos funcionários do PEB, Alex e Diniz pelo apoio administrativo.

Aos amigos do LESS pelas conversas, festas e apoio nos momentos de desesperança, em especial as amigas Mariá, Bruna e Ediane.

À Christina Carvalho Otto que foi minha parceira de MHT no início dessa caminhada.

Aos grupos que participaram das atividades práticas da tese, agradeço imensamente a colaboração e o tempo doado para as atividades propostas.

À Dra. Clarice Petramale e Ávila Vidal pelo auxílio e suporte nas oficinas de MHT com o grupo da CONITEC.

À Dra. Marisa Santos pelo auxílio e oportunidade de realizar a atividade prática de priorização no Instituto Nacional de Cardiologia.

À minha sogra Terezinha, pelo cuidado com meu filho durante o início do meu retorno da licença-maternidade.

À minha família querida e amigos pelo incentivo e paciência nos momentos de ausência.

E ao meu marido, André e meu filho Arthur por todo amor, carinho e suporte na minha vida. Meu agradecimento à Deus é enorme, por ter vocês dois na minha vida.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

METODOLOGIA DE MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO PARA O SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE – MEDICAMENTOS ONCOLÓGICOS

Aline do Nascimento

Novembro/2016

Orientadora: Rosimary Terezinha de Almeida

Programa: Engenharia Biomédica

O objetivo da tese foi sistematizar uma metodologia de Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) para o cenário brasileiro, aplicada na prospecção de medicamentos oncológicos. A proposta foi estruturada em três etapas básicas: identificação, filtragem e priorização. Na etapa de identificação, das 15 fontes de informação avaliadas, três foram relevantes: Clinical Trials, agências reguladoras e de MHT. As etapas de filtragem e priorização foram elaboradas com a participação dos atores relevantes para o Sistema Único de Saúde (SUS). Na seleção dos critérios de filtragem e priorização, as preferências dos atores foram avaliadas quanto as semelhanças e disparidades aplicando a Análise de Correspondência Múltipla. Na priorização de três medicamentos oncológicos por dois grupos de atores distintos, utilizou-se métodos de apoio à decisão multicritério (Tomada de Decisão Interativa Multicritério – TODIM e agregação difusa). A aplicação dos métodos garantiu transparência ao processo de decisão. Contudo, os desafios permanecem quanto ao acesso as bases de dados locais, capacitação e manutenção de pessoal qualificado para a implantação de um sistema de MHT no âmbito do SUS.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

HORIZON SCANNING APPROACH TO THE BRAZILIAN HEALTH SYSTEM –
ONCOLOGICAL MEDICINE

Aline do Nascimento

November/2016

Advisor: Rosimary Terezinha de Almeida

Department: Biomedical Engineering

This work presents a systematic approach to Horizon Scanning (HS) of health technology in the Brazilian context applied to oncological medicine. The approach was structured in three basic steps: identification, filtration and prioritization. The identification step revealed three relevant sources of information (Clinical Trials, regulatory and HS agencies) out of the 15 evaluated. The filtration and prioritization steps were conceived with the support of the stakeholders of the Brazilian Healthcare System (SUS, in Portuguese). The stakeholders' preferences, regarding the filtration and prioritization criteria, were evaluated with Multiple Correspondence Analysis (MCA). The prioritization of three oncological medicines was conducted by two different groups of stakeholders, applying Multicriteria Decision Analysis methods, such as Interactive and Multicriteria Decision Making (TODIM, in Portuguese) and fuzzy aggregation. The application of these methods ensured transparency to the decision process. However, challenges remain regarding the access to local databases as well as the staff capacity building to implement a HS system in the SUS.

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|------------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 1 |
| 2 | OBJETIVO | 4 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA | 5 |
| 3.1 | Monitoramento do Horizonte Tecnológico | 5 |
| 3.1.1 | <i>Histórico</i> | 6 |
| 3.1.2 | <i>Diretriz de MHT da EuroScan</i> | 8 |
| 3.2 | Métodos para Priorização de Tecnologias em Saúde | 23 |
| 3.2.1 | <i>Métodos de Apoio à Decisão</i> | 24 |
| 4 | FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA | 28 |
| 4.1 | Análise Multivariada na Seleção de Critérios de Priorização | 28 |
| 4.2 | Análise de Decisão Multicritério para Priorização | 33 |
| 4.2.1 | <i>Métodos de Análise de Decisão Multicritério</i> | 38 |
| 4.2.2 | <i>Método TODIM – Decisão Individual</i> | 40 |
| 4.2.3 | <i>Método de Agregação Fuzzy – Decisão em Grupo</i> | 43 |
| 5 | MATERIAIS E MÉTODOS | 49 |
| 5.1 | Identificação das Fontes de Informação | 49 |
| 5.2 | Processo de Seleção de Critérios de Filtragem e Priorização | 51 |
| 5.2.1 | <i>Preparação da Oficina</i> | 51 |
| 5.2.2 | <i>Oficina para Seleção dos Critérios</i> | 52 |
| 5.2.3 | <i>Análise das Preferências dos Atores quanto aos Critérios de Priorização</i> | 52 |
| 5.3 | Identificação de Tecnologias Emergentes | 53 |
| 5.4 | Processo de Priorização de Tecnologias Emergentes Filtradas | 54 |
| 5.4.1 | <i>Escolha dos Tomadores de Decisão</i> | 54 |
| 5.4.2 | <i>Escolha dos Métodos de Priorização</i> | 55 |
| 5.4.3 | <i>Preparação do Material para a Oficina de Priorização</i> | 58 |
| 5.4.4 | <i>Oficina de Priorização</i> | 58 |
| 6 | RESULTADOS | 62 |
| 6.1 | Identificação e Filtragem de Tecnologias Emergentes | 63 |
| 6.1.1 | <i>Critérios de Filtragem</i> | 63 |
| 6.1.2 | <i>Fontes para Identificação de Tecnologias Emergentes</i> | 63 |
| 6.1.3 | <i>Identificação de Tecnologias Emergentes</i> | 64 |
| 6.2 | Fontes para Síntese de Informação da Tecnologia | 67 |
| 6.3 | Priorização de Tecnologias Filtradas | 70 |
| 6.3.1 | <i>Critérios Selecionados</i> | 70 |
| 6.3.2 | <i>Seleção das Alternativas</i> | 75 |
| 6.3.3 | <i>Processo de Decisão Multicritério</i> | 76 |
| 7 | DISCUSSÃO | 82 |
| 8 | CONCLUSÃO | 89 |
| | REFERÊNCIAS | 90 |
| | APÊNDICE 1: Análise de Correspondência Múltipla - exemplo | 104 |
| | APÊNDICE 2: Material da Oficina de Seleção de Critérios para o MHT | 111 |
| | APÊNDICE 3: Critérios de Priorização Propostos e Seleção Final para o MHT | 114 |
| | APÊNDICE 4: Fontes de Informação Identificadas com Potencial para o MHT | 115 |
| | APÊNDICE 5: Descrição do Cálculo da Preferência Individual e Global | 116 |
| | APÊNDICE 6: Material da Oficina de Priorização de Tecnologias Emergentes | 119 |
| | APÊNDICE 7: Publicação Realizada Durante o Doutorado (NASCIMENTO <i>et al.</i>, 2016) | 160 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Fluxograma da revisão da literatura sobre as etapas de MHT..... | 5 |
| Figura 2: Etapas de MHT da diretriz da <i>EuroScan</i> | 9 |
| Figura 3: Fluxograma da revisão da literatura de métodos de priorização. | 24 |
| Figura 4: Resumo esquemático das etapas da Análise de Correspondência Múltipla. | 32 |
| Figura 5: Função de valor utilizada no TODIM..... | 41 |
| Figura 6: Ilustração do cálculo da matriz de posição utilizada na agregação difusa. | 44 |
| Figura 7: Janela gráfica do <i>software</i> para a estruturação do problema. | 57 |
| Figura 8: Janela gráfica do <i>software</i> para a entrada dos dados de cada participante. | 57 |
| Figura 9: Esquema das principais etapas da metodologia de MHT propostas na tese.... | 62 |
| Figura 10: Identificação de tecnologia emergente na Thomson Reuters Integrity. | 64 |
| Figura 11: Mapa de correspondência das categorias dos critérios de priorização | 71 |
| Figura 12: Mapa de correspondência ampliado da área marcada na Figura 11 – categorias dos critérios de priorização | 73 |
| Figura 13: Mapa de correspondência da posição dos grupos..... | 74 |
| Figura 14: Gráfico de radar com ordenação final das tecnologias para o grupo CONITEC – diferentes métodos de agregação. | 77 |
| Figura 15: Gráfico de radar com ordenação final das tecnologias para o grupo INC – diferentes métodos de agregação..... | 78 |

ÍNDICE DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1: Matriz de posição do Participante 1 (P_1)..... | 44 |
| Tabela 2: Matriz de posição do Participante 2 (P_2)..... | 44 |
| Tabela 3: Matriz de posição do Participante 3 (P_3)..... | 45 |
| Tabela 4: Exemplo de matriz da agregação pessimista para três alternativas..... | 48 |
| Tabela 5: Exemplo de matriz de dominância para três alternativas..... | 48 |
| Tabela 6: Contribuição dos critérios para a formação das dimensões 1 e 2 (inércia). | 72 |
| Tabela 7: Ordenação final das tecnologias para os grupos. | 76 |
| Tabela 8: Frequência de escolha das tecnologias por posição de prioridade entre os participantes. | 79 |
| Tabela 9: Frequência de escolha entre os grupos..... | 80 |

ÍNDICE DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Critérios de priorização com maior e menor frequência na <i>EuroScan</i> | 18 |
| Quadro 2: Etapas básicas de um processo de Análise de Decisão Multicritério..... | 35 |
| Quadro 3: Métodos de ADM por tipo de problema de decisão e método..... | 40 |
| Quadro 4: Estratégia de pesquisa realizada no Clinical Trials – EUA..... | 54 |
| Quadro 5: Critérios de Priorização – Definições e Categorias de Avaliação..... | 59 |
| Quadro 6: Matriz de Avaliação – Importância (Peso) dos Critérios..... | 60 |
| Quadro 7: Matriz de Avaliação – Valores de Preferências para cada Tecnologia..... | 61 |
| Quadro 8: Tecnologias emergentes identificadas no Clinical Trials - EUA..... | 65 |
| Quadro 9: Descrição das fontes de informação, tipo de informação e acesso..... | 68 |
| Quadro 10: Critérios de priorização para Monitoramento do Horizonte Tecnológico... | 70 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACM – Análise de Correspondência Múltipla

ADM – Análise de Decisão Multicritério

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS – Avaliação de Tecnologia em Saúde

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde

COPPE – Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-Graduação e Pesquisa em Engenharia

DGITS – Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no MS

EAAS – *Early Awareness and Alert Systems*

EMA – *European Medicines Agency*

EUA – Estados Unidos da América

EUROSCAN – *International Information Network on New and Emerging Health Technologies*

FDA – *Food and Drugs Agency*

INAHTA – *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*

INC – Instituto Nacional de Cardiologia

MHT – Monitoramento do Horizonte Tecnológico

MS – Ministério da Saúde

UE – União Europeia

PEB – Programa de Engenharia Biomédica

REBRATS – Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde

TODIM – Tomada de Decisão Interativa Multicritério

1 INTRODUÇÃO

A grande quantidade e variedade de pesquisas na área da saúde têm propiciado aos pesquisadores um melhor conhecimento das doenças e o consequente desenvolvimento de novas tecnologias (GROOT, 2006). De acordo com a *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*, mais de 7.000 novas moléculas estão em desenvolvimento atualmente no mundo (PhRMA, 2016). Simultaneamente, os gestores em saúde são influenciados por diferentes pressões, a favor ou contra à incorporação de uma nova tecnologia em saúde. Em alguns momentos, é necessária uma avaliação acelerada para assegurar que alguns benefícios estarão disponíveis o mais rápido possível. Em outros momentos, existe a preocupação em diminuir a velocidade de difusão de uma tecnologia para se ter tempo suficiente de avaliar sua segurança (DOUW e VONDELING, 2006; MURPHY *et al.*, 2007).

Tendo em conta que os recursos são escassos, existe a necessidade crescente de avaliação dos benefícios e riscos associados a essas novas tecnologias (DOUW *et al.*, 2003; CARLSSON e JORGENSEN, 1998). Nesse contexto, cresceu o uso da Avaliação de Tecnologia em Saúde – ATS (PANERAI e MOHR, 1989) como ferramenta para auxiliar nas decisões em saúde.

Devido à limitação dos sistemas de saúde em avaliar todas as novas tecnologias, surge a demanda por uma identificação precoce das tecnologias com maior relevância, de modo a concentrar os esforços de avaliação. Desta forma, é fundamental acelerar o tempo de disponibilização da informação sobre as novas tecnologias (MIGLIORE *et al.*, 2012; WILD e LANGER, 2008).

Da necessidade de prospectar novas tecnologias que poderiam impactar os sistemas de saúde fez surgir, na década de 1980, uma etapa específica da ATS, inicialmente denominada *Horizon Scanning of New and Emerging Technologies* (CARLSSON *et al.*, 1998; DOUW *et al.*, 2003; SIMPSON *et al.*, 2008). Posteriormente, essa etapa foi denominada como *Early Awareness and Alert Systems – EAAS* e tem como finalidade identificar e monitorar tecnologias emergentes e novas com possibilidade de impacto econômico, na prática clínica e na organização de serviços (SIMPSON *et al.*, 2009).

As ações de EAAS ganham visibilidade a partir da criação de uma rede colaborativa entre as agências de ATS, denominada *EuroScan – the International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (SIMPSON *et al.*,

2009). Atualmente, essa rede é formada por 18 agências e tem por objetivo a troca de experiências e informação sobre tecnologias emergentes e novas, incluindo o desenvolvimento de metodologia para identificação e avaliação precoce das mesmas (EUROSCAN, 2016; PACKER *et al.*, 2015).

No Brasil, esta iniciativa foi denominada – Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT), e teve início no âmbito da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde – REBRATS em 2008 (BRASIL, 2011a).

Uma das primeiras atividades para o desenvolvimento do MHT no Brasil foi a realização, em 2010, da oficina de Monitoramento do Horizonte Tecnológico no III Seminário de Gestão de Tecnologias em Saúde, em Salvador, Bahia. Nessa oficina, participaram gestores dos órgãos do Ministério da Saúde e das agências reguladoras (Agência Nacional de Saúde Suplementar e Agência Nacional de Vigilância Sanitária), pesquisadores e especialistas em ATS. Como resultado, foi publicada uma proposta preliminar para estabelecer um sistema de MHT no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS (BRASIL, 2011a), baseada na experiência da *EuroScan*.

Nesta proposta preliminar, foram definidas algumas questões relativas às etapas iniciais do MHT, como a definição do cliente, o tipo de tecnologia a ser prospectada e o horizonte de tempo do ciclo de vida da tecnologia. Assim, o órgão responsável pela incorporação de tecnologias em saúde no SUS foi identificado como o principal cliente para a informação gerada pelo MHT. O tipo de tecnologia deveria ser escolhido em consonância aos problemas prioritários de saúde no país. Quanto ao horizonte de tempo, não houve consenso, assim o grupo fez a recomendação de que este item fosse definido pelo cliente do sistema de MHT (BRASIL, 2011a).

Considerando que, no Brasil, com a publicação da Lei nº. 12.401 (BRASIL, 2011b), a orientação para incorporação de tecnologias em saúde no SUS passou a ser uma das atribuições da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) – este foi identificado como o principal cliente para o desenvolvimento de um sistema de MHT. Essas mudanças na legislação tiveram um papel significativo para a sistematização do processo de incorporação. Entretanto, esse processo ainda permanece reativo sujeito a demandas externas e com baixa capacidade de prospectar novas tecnologias relevantes para o SUS.

Nesse contexto, a elaboração da proposta preliminar de MHT foi considerada um avanço no processo de institucionalização da ATS no sistema de saúde, pois trouxe uma base para iniciar o processo de prospecção de tecnologias emergentes e novas. No

entanto, considerando que o processo de MHT envolve etapas como a identificação, filtragem, priorização, avaliação, disseminação e atualização, é fundamental conhecer o cenário de aplicação e, conseqüentemente, as especificidades de cada etapa para o cenário brasileiro.

A experiência das agências pertencente à rede *EuroScan* indica que o modo como o monitoramento é realizado está diretamente ligado aos sistemas de saúde dos seus países, sendo necessário adaptar as diretrizes estabelecidas pela *EuroScan*. Existem diferenças nos tipos de tecnologias prospectadas, nas fontes monitoradas e na metodologia de estabelecimento de prioridades, podendo incluir ou não atores diversos e métodos diferenciados, por exemplo, para a definição de prioridades (GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012; WILD e LANGER, 2008). Essas questões ainda não foram definidas para o cenário brasileiro, assim, permanece o desafio de estruturar cada etapa do MHT, citada na proposta preliminar, para garantir um processo sistemático, transparente e factível de ser realizado.

A tese está estruturada em seis seções: Revisão da Literatura, Fundamentação Teórica, Materiais e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusão. A Revisão da Literatura é dividida em duas subseções, uma referente aos conceitos básicos do Monitoramento do Horizonte Tecnológico e as experiências das agências pertencentes à *EuroScan*; e outra referente aos métodos de análise de decisão multicritério que podem ser utilizados na etapa de priorização. No Materiais e Métodos será abordado a metodologia utilizada na seleção de critérios e na avaliação das preferências dos atores sobre esses critérios e na priorização de tecnologias emergentes. Na seção de Resultados será apresentado os achados para as etapas de identificação das fontes de informação, filtragem e priorização. Na Discussão será apresentada as vantagens da metodologia proposta, realizada comparações da abordagem utilizada com outros sistemas de MHT e discutidas as limitações encontradas. Finalmente, será apresentada a Conclusão do trabalho.

2 OBJETIVO

O objetivo desta tese é propor e validar uma metodologia para a realização do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no SUS, tendo como cenário de aplicação os medicamentos oncológicos emergentes.

Objetivos Específicos:

1. Identificar possíveis fontes de informação para a identificação de tecnologias emergentes e informação sobre essas tecnologias.
2. Desenvolver metodologia para:
 - seleção de critérios;
 - etapa de identificação de tecnologias emergentes;
 - priorização de tecnologias.
3. Validar os critérios e métodos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A revisão da literatura teve dois objetivos distintos. O primeiro foi descrever a experiência adquirida pelas agências pertencentes à *EuroScan* sobre as etapas para o MHT, visando entender as semelhanças e diversidades entre elas. O segundo foi identificar os métodos sistemáticos utilizados para apoiar o processo de priorização de tecnologias em saúde. Em ambos os casos, foi utilizada a base de dado *Web of Science*. Inicialmente, foram avaliados os títulos e *abstracts*, para, em uma segunda etapa, se considerar o texto completo.

3.1 Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Foi utilizada a seguinte estratégia de busca: ((health technology assessment) AND ((horizon scanning system) OR (early awareness)) AND (oncology medicine)) no campo de pesquisa “Tópicos”. Com essa estratégia, foram identificados 32 artigos. A leitura destes propiciou a identificação de outros três artigos, adicionados à revisão. O fluxograma da Figura 5 apresenta as etapas da seleção e o número de artigos por etapa desta revisão da literatura. O critério de inclusão dos artigos foi apresentar o MHT de medicamentos.

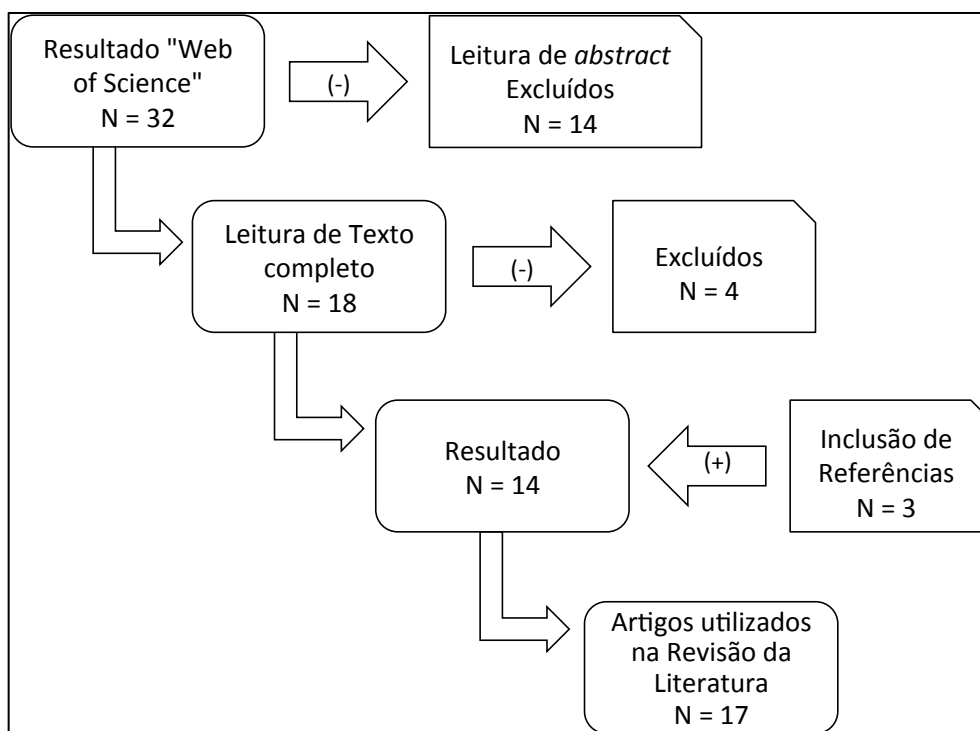


Figura 1: Fluxograma da revisão da literatura sobre as etapas de MHT.

3.1.1 Histórico

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) tem o objetivo de avaliar as consequências, a curto e longo prazo, de uma tecnologia no sistema de saúde (PANERAI e MOHR, 1989). Nesse processo, são avaliadas consequências clínicas, econômicas, éticas e sociais decorrentes da utilização de uma tecnologia, nova ou já existente no mercado, por todo o seu ciclo de vida (DOUW e VONDELING, 2006).

As agências de ATS começaram a observar a necessidade de avaliações sobre tecnologias na fase inicial do ciclo de vida. A partir dessa necessidade, a Holanda foi o primeiro país a estabelecer um sistema de Monitoramento do Horizonte Tecnológico entre os anos de 1985 e 1986, sendo seguida, posteriormente, por diversas agências as quais reconheceram que a identificação e avaliação das tecnologias antes do seu lançamento no mercado podem ser uma estratégia vantajosa, uma vez que a informação precoce permite que os gestores em saúde tenham tempo para lidar com as pressões decorrentes dessas novas tecnologias dentro do sistema de saúde (DOUW *et al.*, 2003; DOUW e VONDELING, 2006; WILD e LANGER, 2008).

Na década de 1990, com o crescente aumento de atividades de MHT realizadas pelas agências de ATS, teve início a discussão sobre as vantagens da criação de uma rede internacional de monitoramento. Assim, em 1999, as agências de ATS da Europa, juntamente com o Canadá, estabeleceram a primeira rede internacional de MHT, denominada *European Information Network on New and Emerging Health Technologies – EuroScan* (PACKER e SIMPSON, 2005), que mais tarde passou a ser denominada de *EuroScan – the International Information Network on New and Emerging Health Technologies* (SIMPSON *et al.*, 2009). Essa rede tem o objetivo de trocar informação sobre tecnologias emergentes e novas em saúde, incluindo o desenvolvimento de métodos para a identificação e avaliação precoce dessas tecnologias. Cada agência tem sua abordagem de trabalho com características próprias de acordo com as intenções e interesses específicos com o MHT, entretanto, todos têm como objetivo comum informar aos seus clientes sobre tecnologias emergentes e novas em saúde que possam ter um impacto significativo nos sistemas de saúde, auxiliando deste modo a decisão quanto à incorporação de tecnologias (SIMPSON *et al.*, 2009 e EUROSCAN, 2014).

Uma das semelhanças que existem entre as agências da rede *EuroScan* é a principal fonte financiadora e cliente principal que é definido como sendo o sistema de

saúde público do país em 80% das agências. Entre os principais objetivos das agências com as informações do MHT, podem ser destacados o auxílio às decisões sobre incorporação (80%) e sobre a realização de pesquisa (73%) (VIDAL *et al.*, 2013; PACKER *et al.*, 2015).

As tecnologias avaliadas pelas agências incluem medicamentos, equipamentos, diagnósticos, procedimentos, programas e serviços de saúde. Os tipos de tecnologias mais avaliados pelas agências são diagnósticos (87%), equipamentos (87%) e procedimentos (80%). Em seguida, destacam-se as avaliações de programas (67%) e as avaliações de medicamentos (67%), sendo que uma delas avalia somente fármacos antineoplásicos (LBI – HTA: agência da Áustria). O tipo de tecnologia menos avaliada é o serviço de saúde – 53% (PACKER *et al.*, 2015).

Para que um sistema de MHT seja considerado efetivo, é necessário que este seja estruturado para o objetivo que se deseja alcançar com este sistema. De acordo com Murphy *et al.* (2007), um sistema efetivo de MHT é aquele que identifica inovações na área de tecnologia em saúde que tenham um provável impacto significativo e que dissemine informação relevante aos interessados em tempo hábil, de modo a permitir decisões adequadas para o sistema de saúde.

Em seu estudo Murphy *et al.* (2007) ranquearam características que classificam um sistema de MHT como efetivo e estas foram aplicadas na avaliação de 12 agências de MHT. Os resultados indicaram cinco características de efetividade primárias e 11 características secundárias. Das cinco características primárias, quatro são relacionadas à estrutura do sistema e uma ao resultado. São elas:

- Relevância da informação;
- Sistemas independentes de influências comerciais ou industriais;
- Recursos financeiros e humanos suficientes;
- Definição dos clientes;
- Disseminação efetiva para os gestores de saúde.

Todas essas características primárias estavam presentes entre as 12 agências avaliadas. Entre as 11 características secundárias, uma está relacionada à estrutura do sistema, oito relacionadas ao processo e duas relacionadas ao resultado. As características secundárias que estiveram presentes em mais de 60% das agências foram (MURPHY *et al.*, 2007):

- Métodos de consenso;
- Critérios de identificação e priorização explícitos;
- Filtragem e priorização realizada na própria agência;
- Painel fixo de especialistas para consulta.

3.1.2 Diretriz de MHT da *EuroScan*

As agências pertencentes à rede *EuroScan* desenvolveram seus sistemas de MHT de acordo com as áreas prioritárias definidas pelo seu cliente principal e os recursos humanos e financeiros disponíveis. Essa diversidade de experiências foi importante para o desenvolvimento da diretriz de MHT (SIMPSON *et al.*, 2009), que atualmente se encontra na sua segunda edição (EUROSCAN, 2014).

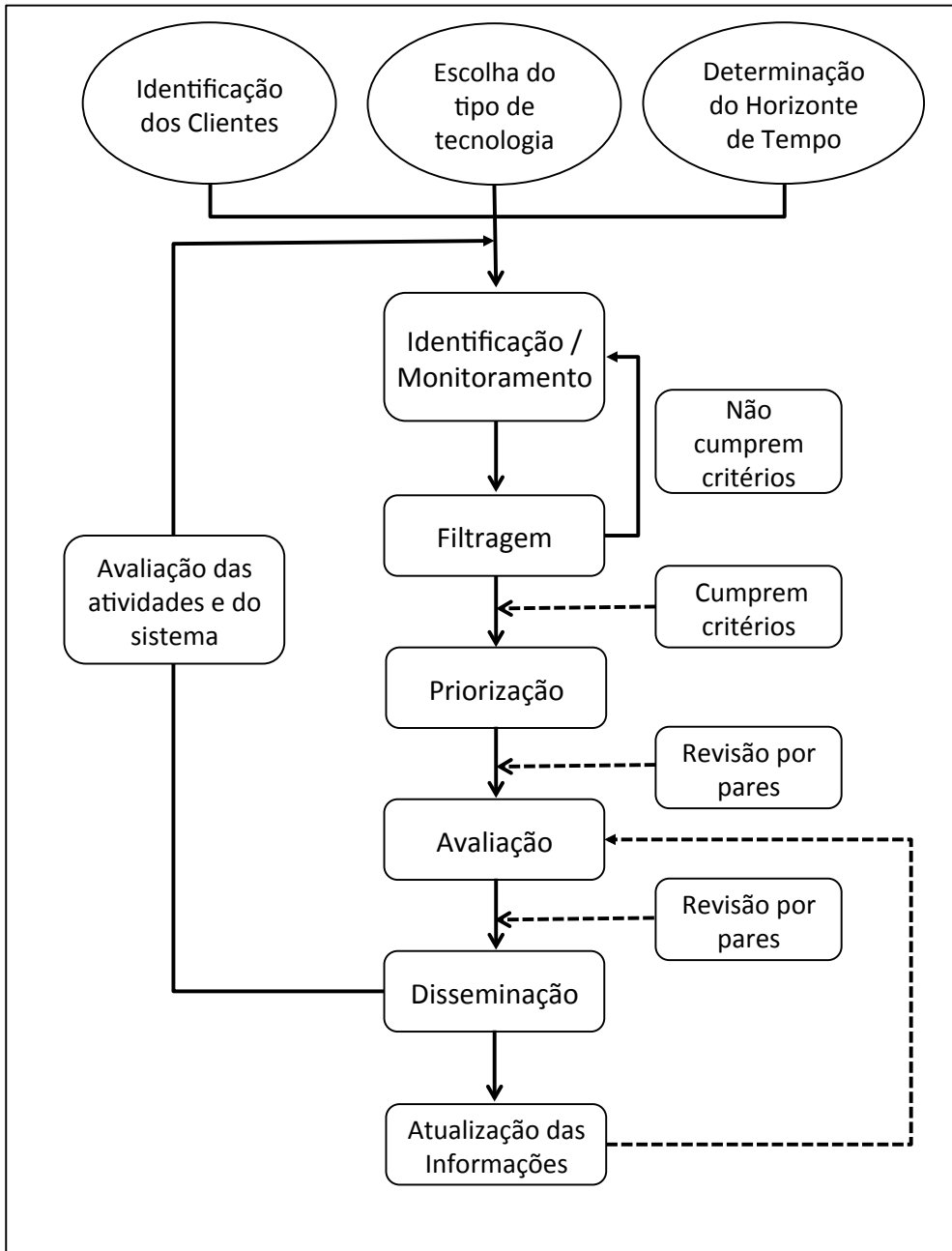
Nesta diretriz, são descritas as etapas para a identificação e monitoramento de tecnologias emergentes e novas. A Figura 2 ilustra a sequência de etapas da diretriz de MHT que são descritas a seguir (EUROSCAN, 2014). Além da definição das etapas serão destacadas, a seguir, as experiências de algumas agências na realização dessas etapas com suas semelhanças e diversidades.

a) Definição do cliente, horizonte de tempo e tipo de tecnologia.

As três etapas iniciais são essenciais, pois vão definir a finalidade do desenvolvimento do MHT, uma vez que diferentes estratégias podem ser seguidas dependendo da perspectiva do cliente, da definição do ciclo de vida em que a tecnologia será avaliada e do tipo de tecnologia monitorada (EUROSCAN, 2014).

Clientes

Os clientes são os grupos que solicitarão e se beneficiarão com as informações geradas pelo MHT, podendo ser: agentes regulatórios, gestores de saúde, agências de fomento em pesquisa, operadoras de planos de saúde, profissionais de saúde, administradores hospitalares, organizações de pacientes, sociedade e talvez laboratórios farmacêuticos no caso de medicamentos (CARLSSON e JORGENSEN, 1998). Cada grupo tem uma perspectiva e objetivos diferentes sobre a nova tecnologia e, por isso, a definição prévia do cliente é importante para determinar como as etapas do MHT serão desenvolvidas.



Fonte: adaptado de EUROSCAN, 2014.

Figura 2: Etapas de MHT da diretriz da *EuroScan*.

Horizonte de Tempo

O horizonte de tempo definirá em que fase do ciclo de vida a tecnologia será identificada para ser candidata ao monitoramento, sendo esta informação também utilizada como critério de filtragem (BRASIL, 2011a). O ciclo de vida da tecnologia define as etapas na qual a tecnologia passa, de acordo com o tempo e sua intensidade de uso. Este ciclo inicia na etapa de inovação e desenvolvimento, seguindo para a difusão inicial, incorporação, utilização em larga escala e posterior abandono da tecnologia (BANTA e LUCE, 1993 apud SILVA, 2013).

As tecnologias que são alvo do MHT são aquelas definidas como emergentes ou novas, ou seja, que ainda não foram adotadas pelo sistema de saúde. As tecnologias emergentes estão em fase de desenvolvimento de pesquisa clínica e as tecnologias novas são aquelas recém-registradas no órgão regulador e que estão em fase de lançamento ou em estágios iniciais de difusão no mercado (EUROSCAN, 2014).

O desenvolvimento de uma tecnologia do tipo medicamento, por exemplo, passa pelas seguintes etapas: pesquisa e desenvolvimento, fases de pesquisa pré-clínica e clínica (fases 0, I, II, III e IV). Na fase pré-clínica, a nova molécula é testada em animais, após evidenciar potencial terapêutico nas experimentações anteriores *in vitro* das fases de pesquisa e desenvolvimento. Segundo a Anvisa, mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase são eliminadas por não demonstrar atividade farmacológica suficiente ou apresentar reações adversas extremamente tóxicas (ANVISA, 2016a).

Na fase 0 são determinados os parâmetros de farmacodinâmica e farmacocinética, em um grupo mínimo de pacientes, sem intenção de tratamento ou diagnóstico. A fase I de pesquisa clínica se destina a avaliar a segurança do medicamento em desenvolvimento, determinando a dose máxima tolerável nos seres humanos, com grupos de 20 a 100 adultos voluntários saudáveis ou com a doença específica que o medicamento se destina a tratar. Na fase II de pesquisa clínica é avaliado a potencial eficácia do medicamento, em um grupo com 100 a 300 participantes. Em seguida, nos estudos de fase III são confirmados os resultados de segurança e eficácia em um número maior de participantes, entre 100 a 3000. Por fim, os estudos de fase IV ou farmacovigilância ocorrem após a aprovação do medicamento no órgão regulador, sendo avaliados os resultados associados ao uso da intervenção na população geral sem

haver um controle como é feito nas fases anteriores a aprovação do medicamento (OLIVEIRA e PARENTE, 2010; MAHAN, 2014).

Tipo de Tecnologia

A escolha do tipo de tecnologia que será monitorada é realizada junto ao cliente do MHT e definirá a abordagem de identificação e acompanhamento da tecnologia, como por exemplo, quais fontes de informação serão monitoradas.

Segundo a *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA), as tecnologias em saúde são definidas como intervenções desenvolvidas para prevenir, diagnosticar ou tratar condições de doença, promovendo saúde e melhorando a reabilitação ou organizando o provimento de cuidados médicos. Esta intervenção pode ser um medicamento, equipamento, procedimento médico e programa ou sistema de saúde (INAHTA, 2016).

Os medicamentos, equipamentos e procedimentos médicos interagem diretamente com os pacientes e constituem as chamadas tecnologias médicas. As tecnologias médicas são utilizadas dentro de um sistema de suporte organizacional para a prestação da atenção à saúde, como hospitais, ambulatórios e secretarias de saúde. Assim, esses sistemas organizacionais, juntamente com as tecnologias médicas, constituem as tecnologias de atenção à saúde. Por fim, existem componentes organizacionais e de apoio que são externos aos sistemas de saúde, por exemplo, programas de saneamento básico e de controle ambiental. Estes juntamente com as outras tecnologias constituem as tecnologias de saúde (ALMEIDA, 2004).

Com os três itens definidos (cliente, ciclo de vida da tecnologia e tipo de tecnologia), o passo seguinte é identificar, nas fontes de informação, as tecnologias que apresentam as características para serem monitoradas.

b) Processo de identificação das tecnologias candidatas

Fontes de Informação

Nesta etapa são, inicialmente, selecionadas as fontes de informação que possam ser utilizadas na identificação e consequente monitoramento de tecnologias emergentes e novas. Essas fontes de informação podem variar com o tempo e, portanto, devem ser

periodicamente reconsideradas em função da sua utilidade e custos (EUROSCAN, 2014).

As fontes podem ser primárias, secundárias e terciárias. A fonte primária contém a informação mais precoce e menos detalhada sobre a tecnologia, por exemplo, por meio dos *pipelines* dos produtores e/ou desenvolvedores da tecnologia e de órgãos de registro de patentes (WILD e LANGER, 2008; EUROSCAN, 2014). Outras fontes primárias podem ser os registros de pesquisa clínica que são exigidos em alguns países como nos Estados Unidos, pelo *ClinicalTrials.gov*, e nos países da Europa, pelo *EU Clinical Trials Register* (WILD *et al.*, 2009). Entre as limitações oriundas da utilização de fontes primárias pode-se destacar informação incompleta, parcial ou sob sigilo industrial e o conflito de interesse do fornecedor da informação (BRASIL, 2011a; EUROSCAN, 2014).

As fontes secundárias são aquelas que utilizam informação de fontes primárias para sintetizar as evidências disponíveis. São encontradas, por exemplo, em conferências e periódicos científicos, sociedades médicas, bases de dados comerciais como a *Thomson Reuters Integrity* e *Thomson Reuters Cortellis* e agências regulatórias como a *Food and Drug Administration* (FDA), a *European Medicines Agency* (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). O nível de detalhamento de cada tipo de fonte varia com relação ao público alvo que se destina alcançar – assim, para o MHT, é necessário que diversos tipos de fontes sejam consultados (EUROSCAN, 2014).

A fonte terciária contém informação que já passou por um processo de seleção e agrega uma avaliação estruturada da tecnologia, como por exemplo, os sistemas de *Early Awareness and Alert* que fazem parte da *EuroScan* e publicam seus informes nos sítios eletrônicos da *EuroScan* (EUROSCAN, 2014). As fontes terciárias, ao contrário da fonte primária, podem demorar mais para publicar informação, contudo fornecem evidências mais detalhadas (SIMPSON *et al.*, 2008).

A maioria dos sistemas de MHT combina o monitoramento dos três tipos de fontes (primária, secundária e terciária), o que, segundo as agências, aumenta a cobertura de informação relevante (WILD e LANGER, 2008).

No estudo de Gutierrez-Ibarluzea *et al.* (2012), identificou-se que das 20 agências de MHT pesquisadas, 55% utilizavam fontes de informação primárias disponíveis na *internet*, 10% obtiveram informações a partir de produtores de tecnologias e 75% complementaram a identificação por fontes primárias com uma abordagem mais reativa,

a partir de tecnologias sugeridas a eles por grupos de especialistas, por meio de formulário via *internet*. Os autores destacam que a identificação de fontes de informação não é um processo estático e novas fontes podem ser agregadas a qualquer momento.

Para a identificação específica de medicamentos, as fontes consideradas mais relevantes no estudo foram (GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012):

- Agências de ATS: *EuroScan* e *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*;
- Publicações médico-científicas: *British Medical Journal* (BMJ) e *The Journal of the American Medical Association* (JAMA);
- Agências de regulação de mercado: U.S. *Food and Drug administration* (FDA) e *European Medicines Agency* (EMA).

A seguir são destacados alguns exemplos de fontes de informação utilizadas pelas agências de MHT (WILD e LANGER, 2008):

- A agência da Noruega (NOKC) utiliza fontes terciárias e uma rede de profissionais da área clínica;
- A agência da Espanha (AETS) avalia tecnologias sugeridas por especialistas por meio do sistema SINTESIS;
- A agência da França (CEDIT) identifica tópicos potenciais sugeridos pelos especialistas de grandes organizações hospitalares da região de Paris;
- A agência da Espanha (OSTEBA) utiliza consultoria de médicos em mais de 20 especialidades diferentes para identificar tecnologias em saúde com potencial impacto no sistema de saúde, além de obter validação por parte deles nos relatórios produzidos sobre avaliação precoce de tecnologias (SIMPSON *et al.*, 2008).

Os especialistas são considerados fontes de informação secundária valiosa para identificar e avaliar as implicações e relevâncias de tecnologias novas (DOUW e VONDELING, 2007). No estudo de Galego *et al.* (2012), foram encontrados resultados positivos para as predições dos especialistas consultados. De acordo com esse estudo, as tecnologias que os especialistas consideram ter um grande impacto no futuro (dentro de 5 a 20 anos) foram relacionadas a terapias de alvo molecular, detecção precoce de

carcinoma hepatocelular, biomarcadores genéticos, vacinas e terapias adjuvantes. Ao comparar com a revisão da literatura que havia sido realizada, os autores identificaram que vários estudos de pesquisa clínica estavam em andamento para avaliar diferentes terapias de alvo molecular, justamente uma das áreas que os especialistas haviam indicado como promissora para o desenvolvimento de novas tecnologias (GALEGO *et al.*, 2012).

Todavia, apesar da importância dos especialistas em saúde, suas previsões são pouco avaliadas. Na literatura, foram encontradas até o momento somente duas pesquisas sobre as previsões de especialistas. Elas apontam que os especialistas conseguem acertar mais as tecnologias que não terão impacto no sistema de saúde, ou seja, as pesquisas mostraram uma alta especificidade entre as previsões e uma sensibilidade de baixa a média (SIMPSON *et al.*, 2004; DOUW e VONDELING, 2007).

A importância da fonte para o contexto de identificação também pode ser realizada. Uma revisão da literatura publicada sobre este tema identificou oito critérios como sendo os mais relevantes para avaliar o valor das fontes, são eles (SMITH *et al.*, 2010):

1. Cobertura (porcentagem aproximada de informação relevante);
2. Qualidade (confiança, acurácia e objetivo);
3. Eficiência (tempo estimado para identificar uma tecnologia em saúde potencialmente significativa);
4. Acessibilidade à informação;
5. Frequência de monitoramento (com que frequência as fontes são atualizadas);
6. Custo;
7. Memória (novos arquivos);
8. Detalhes de contato para maiores informações.

Identificação das Tecnologias

Após a seleção das fontes de informação, a etapa seguinte consiste na identificação de tecnologias. Essa atividade produz uma lista volumosa de tecnologias que precisam passar pelas etapas de filtragem e priorização para verificar se estão de acordo com as características do MHT que foram definidas inicialmente. O desafio é reunir informação de qualidade a partir de uma grande quantidade de dados, para que

esses possam ser avaliados diante de critérios pré-definidos de filtragem e priorização (WILD e LANGER, 2008; WILD *et al.*, 2009).

A identificação das tecnologias pode ser realizada de forma proativa ou reativa. No processo proativo, a identificação é realizada nas diversas fontes de informação citadas anteriormente dependendo do tipo de tecnologia. Em contrapartida, no processo reativo, são os profissionais de saúde, consumidores e gestores envolvidos com tecnologia em saúde que informam ou sugerem aos sistemas de MHT as tecnologias emergentes e novas com potencial impacto na saúde. Segundo a *EuroScan* (EUROSCAN, 2014), a combinação de ambos os processos torna o sistema de MHT mais eficiente.

No processo de identificação, é necessário reconhecer que cada tipo de tecnologia em saúde possui diferenças em termos de difusão. Por exemplo, os medicamentos podem ter sua entrada no mercado atrasada, pois devem comprovar benefícios e segurança à agência regulatória, tais como a FDA, EMA ou Anvisa, para obter o registro de comercialização. A consequência disto, é a maior quantidade de evidências que essas fontes podem reunir, ao contrário de tecnologias como procedimentos médicos que, geralmente, não passam por um processo formal de avaliação prévio a sua difusão no sistema de saúde (WILD e LANGER, 2008; WILD *et al.*, 2009).

A maioria das agências de MHT possuem uma fase de identificação formal. Contudo, esse processo varia de acordo com os tipos de fontes monitoradas e tecnologias alvo (GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012). De uma maneira geral, as agências possuem uma comissão responsável por monitorar diversas fontes de informação para identificar aquelas que se mostram promissoras para o sistema de saúde.

O grande desafio de todas as agências de MHT é a identificação adequada das tecnologias, sendo uma preocupação similar entre suas equipes o fato de deixar de identificar alguma tecnologia que possa ter impacto no sistema de saúde (SIMPSON *et al.*, 2004; DOUW e VONDELING, 2006). Para isso, cada agência utiliza sua própria metodologia com diferentes métodos de busca, selecionando diferentes fontes de informação para serem monitoradas de acordo com seus objetivos e em diferentes periodicidades, conforme a capacidade dos recursos humanos disponíveis (NACHTNEBEL *et al.*, 2012).

Uma estratégia utilizada para a identificação de áreas que devem ter um maior impacto com tecnologias novas é a busca por exemplo, por testes genéticos em

desenvolvimento, uma vez que é grande o número de medicamentos que necessita destes testes prévios para confirmar a sensibilidade dos pacientes a um determinado medicamento (STORZ *et al.*, 2007).

Com relação ao tempo dispensado para monitorar sítios eletrônicos, é relatado que as agências gastam de 2 a 8 horas por semana para realizar esse trabalho. Uma crítica realizada a esse processo de busca na *internet* é que a seleção dos sítios eletrônicos, geralmente, não é realizada de modo sistemático e formal, podendo haver um retrabalho em alguns casos. Nesse sentido, alguns especialistas em MHT vêm desenvolvendo estratégias de busca que podem ser usadas para sistematicamente identificar tecnologias emergentes e novas em saúde (DOUW *et al.*, 2003; VARELA-LEMA *et al.*, 2012).

c) Filtragem das tecnologias identificadas

A filtragem é a primeira etapa de seleção das tecnologias candidatas ao monitoramento, na qual é feita uma redução inicial da lista de tecnologias identificadas. Para isso, critérios devem ser pré-definidos com o objetivo de se obter uma maior transparência no processo de escolha. Assim, aquelas tecnologias que apresentam as condições dos critérios serão submetidas, posteriormente, a uma avaliação mais completa, após a etapa de priorização (BRASIL, 2011a; EUROSCAN, 2014).

Algumas agências consideram essa etapa como sendo parte da identificação. Desse modo, para essas agências as tecnologias são identificadas e filtradas ao mesmo tempo, conforme os critérios pré-estabelecidos (DOUW e VONDELING, 2006; NACHTNEBEL *et al.*, 2012).

Na etapa de filtragem, devem ser incluídos critérios como: tipo de tecnologia, interesse dos tomadores de decisão, relevância para o sistema de saúde e horizonte de tempo estabelecido, sendo estes critérios dependentes do sistema de saúde no qual está sendo desenvolvido o monitoramento (BRASIL, 2011a; EUROSCAN, 2014).

Os critérios de filtragem podem variar entre as diferentes agências de MHT, dependendo do objetivo de cada uma. No entanto, observa-se que na maioria dos casos, para uma tecnologia ser selecionada e seguir para a etapa de priorização, esta deve ser emergente ou nova, ter potencial benefício ou ser do interesse de alguma política de saúde (BRASIL, 2011a; EUROSCAN, 2014).

Todas as agências filtram as tecnologias identificadas com o objetivo de reduzir a lista a um número razoável em que se possa realizar uma investigação maior. No estudo

de Gutierrez-Ibarluzea *et al.* (2012), foi sinalizado que na maioria dos casos é realizado um processo formal com critérios específicos, sendo que 60% das agências realiza a filtragem com membros internos da agência, 25% por uma comissão de especialistas, 15% por gestores ou outros clientes e 10% por especialistas individuais.

d) Priorização

Na etapa de priorização, as tecnologias que passaram pelos critérios de filtragem serão avaliadas de acordo com outros critérios, também pré-definidos, para que uma ordenação das tecnologias mais importantes para o sistema de saúde seja definida (WILD e LANGER, 2008). A priorização de tecnologias em saúde é descrita na literatura como uma etapa crítica para o processo de seleção de tecnologias que seguirão para avaliação, devido às diferentes pressões que o sistema de saúde enfrenta. Assim, diferentes abordagens têm sido adotadas pelas agências de MHT, no entanto, existe uma falta de consenso sobre qual seria o processo de priorização mais apropriado (JOPPI *et al.*, 2009; NOORANI *et al.*, 2007).

Os critérios de priorização geralmente variam entre as agências, uma vez que cada uma tem objetivos e perspectivas diferentes sobre o MHT. Entretanto, de acordo com a *EuroScan*, os critérios de priorização incluem de uma forma geral questões sobre (SIMPSON *et al.*, 2009; EUROSCAN, 2014):

- Grupos de pacientes (ex.: número de pacientes com a doença, características da doença, opções atuais de tratamento);
- Potencial impacto para o paciente (ex.: impacto na morbidade, na mortalidade, na qualidade de vida, na segurança);
- Potencial impacto nos custos (ex.: aumento/diminuição nos custos, custos diretos e indiretos para os pacientes e sociedade);
- Potencial impacto no serviço/estrutura organizacional (ex.: aumento ou diminuição de uso, reorganização do serviço, mudanças estruturais, treinamento da equipe de saúde);
- Potencial impacto para a sociedade (ex.: questões legais, éticas e sociais);
- Potencial para difusão inapropriada (ex.: muito rápida, muito lenta ou uso incorreto da tecnologia).

A revisão da literatura aponta que as agências de MHT se diferenciam em relação aos critérios que utilizam para priorização. Entretanto, os critérios relativos ao custo e ao potencial benefício são os mais frequentes entre eles (DOUW e VONDELING, 2006; NOORANI *et al.*, 2007; DOUW *et al.*, 2006). No estudo realizado por Gutierrez-Ibarluzea *et al.* (2012), foram identificados os critérios com maior e menor frequência de uso pelas agências da *EuroScan* (Quadro 1).

Quadro 1: Critérios de priorização com maior e menor frequência na *EuroScan*.

| Critérios mais frequentes | Critérios menos frequentes |
|---|--|
| Número de pacientes ou ônus da doença | Nível de evidência disponível |
| Potencial benefício clínico | Existência de tecnologias alternativas |
| Potencial impacto econômico | Perfil de segurança da tecnologia |
| Processo rápido de adoção (apropriado ou não) | Aspectos legais, éticos e sociais |

É adequado que a priorização envolva indivíduos externos ao processo de avaliação, incluindo especialistas das áreas, tomadores de decisão em saúde e outros usuários das informações gerada pelo MHT, além de pacientes e seus grupos organizados (EUROSCAN, 2014). De acordo com Noorani *et al.* (2007), 60% das agências utilizam painel de especialistas, contendo representantes dos sistemas de saúde, profissionais de saúde e pesquisadores, para definir as tecnologias prioritárias para avaliação (NOORANI *et al.*, 2007).

Os diferentes atores envolvidos no processo de priorização podem avaliar a importância de cada critério de modo diferente, por isso é importante incluir diferentes perspectivas nos processos de priorização (DOUW *et al.*, 2006; WILD *et al.*, 2009). Douw *et al.* (2006), ao avaliar a importância dos atores envolvidos no sistema de saúde e economistas de saúde diante da priorização, verificaram que os atores apresentaram visões diferentes para determinados critérios de priorização. Os atores envolvidos com o sistema de saúde aceitaram todos os critérios propostos sem nenhuma modificação, enquanto os economistas de saúde apresentaram críticas. Para os últimos, o critério *ônus da doença* não é um critério independente, uma vez que não acrescenta valor quando a informação está disponível no critério *benefício*. Do mesmo modo, o critério *número de pacientes envolvidos* foi classificado como irrelevante no caso de uma nova tecnologia estar associada a um conjunto de benefícios.

O processo de decisão para priorização de tecnologias é suscetível a subjetividades, e poucos métodos quantitativos de classificação tem sido utilizados para esta etapa (NOORANI *et al.*, 2007). Na maioria das agências a decisão de incorporação sempre foi baseado em consenso. Entretanto, recentemente, se iniciou-se o uso nesta etapa de modelos para apoiar a decisão, como por exemplo, o método *Best Worst Scaling* (BWS) e regressão logística condicional, que foi utilizado para captar a percepção de médicos sobre as tecnologias emergentes que irão impactar no carcinoma hepatocelular (GALEGO *et al.*, 2012; EUROSCAN, 2014).

Outros métodos de Análise de Decisão Multicritério (ADM) podem ser utilizados com diferentes abordagens para captar as preferências dos atores envolvidos no processo de decisão. Entre eles, destacam-se os métodos: *Analytic Hierarchy Process* – AHP, *Measuring Attractiveness by a Category Based Evaluation Technique* – MACBETH, *Elimination et Choix Traduisant la Réalité* – ELECTRE e Tomada de Decisão Interativa Multicritério – TODIM (NOBRE *et al.*, 1999; LIBERATORE *et al.*, 2008; DANNER *et al.*, 2011; THOKALA *et al.*, 2016).

Apesar de muito difundida na tomada de decisão das áreas de engenharia e meio ambiente (CHOI *et al.*, 2015; DOSAL *et al.*, 2012; BOLLINGER e PICTET, 2008), os métodos de ADM são ainda pouco explorados na área de saúde (THOKALA *et al.*, 2016).

e) Avaliação

A etapa de avaliação tem o objetivo de sintetizar as evidências disponíveis sobre as tecnologias priorizadas, de forma a completar a informação inicial utilizada na priorização sobre o potencial impacto que a tecnologia emergente ou nova possa oferecer a população e ao sistema de saúde (SIMPSON *et al.*, 2008). Segundo as agências de MHT, o desafio nesta etapa é realizar uma avaliação em um momento no qual existe evidência parcial de benefícios, uma vez que a tecnologia está em fase de desenvolvimento, podendo ter seus resultados de benefícios preliminares modificados ao final dos estudos (WILD e LANGER, 2008).

Os principais parâmetros avaliados para definir o valor deste impacto são a relevância da tecnologia para o grupo de pacientes, levando-se em conta o número de pacientes que se beneficiarão, o desempenho da nova tecnologia em comparação ao

padrão ouro e os custos ao longo do tempo (WILD e LANGER, 2008; BRASIL, 2011a).

As avaliações produzidas pelas agências de MHT são classificadas em três tipos: rápidas, resumidas e completas. As avaliações rápidas são curtas, produzidas geralmente a partir de uma solicitação específica de gestores em saúde. Nas avaliações resumidas, o conteúdo é um pouco maior incluindo informação sobre a história da tecnologia, mecanismo de ação, aspecto clínico da doença, opção de tratamento disponível, segurança, efetividade e custos econômicos, éticos, sociais e legais (BRASIL, 2011a; EUROSCAN, 2014). Por último, as avaliações completas possuem um conteúdo maior com os mesmos parâmetros avaliados no tipo de avaliação resumida, entretanto, com maior detalhe sobre a tecnologia (EUROSCAN, 2014).

A extensão de uma avaliação varia de acordo com a etapa de desenvolvimento na qual a tecnologia se encontra. Assim, existem agências que identificam tecnologias em etapas mais precoces e conseqüentemente produzem avaliações curtas, na forma de alertas, com menos detalhes sobre as mesmas. As tecnologias novas, identificadas já em fase de adoção pelo mercado, acabam possuindo maior número de publicações sobre suas evidências, sendo possível elaborar informes de MHT mais detalhados (SIMPSON *et al.*, 2009; GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012).

Mesmo com a pouca informação disponível para tecnologias que estão em fases iniciais do ciclo de vida é aconselhável começar a avaliá-las o quanto antes, pois quanto mais cedo esta avaliação ocorre, mais frequentemente são obtidas avaliações sem distorções e influências da mídia ou de grupos com interesse na tecnologia. Entretanto, deve-se reconhecer que nenhuma abordagem metodológica é capaz de eliminar completamente as incertezas de uma avaliação precoce, uma vez que este é um processo de avaliação interativo e dinâmico. O que se busca é apresentar a melhor informação disponível para cada etapa (WILD e LANGER, 2008).

A rede *EuroScan* recomenda que o relatório da etapa de avaliação tenha um padrão que seja seguido nas futuras avaliações, incluindo as seguintes informações (SIMPSON *et al.*, 2008; EUROSCAN, 2014):

- Informação relacionada à tecnologia: nome, descrição, modo de administração e dose (no caso de medicamentos), fabricante, estágio de desenvolvimento, uso, licenciamento e reembolso;
- Informação relacionada aos paciente: indicações, especialidades, tecnologias alternativas ou complementares, tecnologia atual indicada;

- Predição do impacto: impacto na saúde, predição da difusão, custo, consequências econômicas e de infraestrutura, impacto ético, social, legal, político e cultural;
- Evidências: evidência clínica e de segurança, avaliação econômica, pesquisa em andamento, Avaliação de Tecnologia em Saúde em andamento ou planejada.

Nesta etapa, é recomendável que se tenha uma análise crítica de mais de um especialista externo à agência, para assegurar que o produto da avaliação apresente diversos pontos de vista. Nos casos pertinentes, pode-se incluir uma seção descrevendo as incertezas e qual tipo de pesquisa é necessária para preencher essas lacunas no futuro (EUROSCAN, 2014).

f) Revisão por Pares

A revisão por pares consiste na avaliação do material elaborado por outros profissionais internos ou não a agência que o elaborou. Essa etapa deve estar presente em todo o processo de MHT, desde os estágios iniciais, por exemplo para validar o processo de MHT ou para avaliar os resultados da priorização. Entretanto, após a etapa de avaliação, ela é primordial, pois é usada para verificar a qualidade do material, resultante da avaliação de uma tecnologia emergente ou nova, seja na forma de informes ou alertas (EUROSCAN, 2014). Algumas agências possuem colaboração com os produtores da tecnologia e médicos especialistas, e os convidam a avaliar o material resultante da avaliação (GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012).

g) Disseminação

A estratégia de disseminação da informação deve assegurar que o público alvo seja atingido no momento correto. Para isso, a rede *EuroScan* apresenta alguns passos necessários para definir o tipo de disseminação. Inicialmente, deve-se definir o público alvo a ser atingido; em seguida, definir como deve ser essa circulação, podendo ser totalmente aberta ou fechada com acesso limitado. Outro passo é a definição do tipo de mídia em que deve ser disseminada, podendo ser por meio de publicações impressas e

eletrônicas. Por fim, deve-se avaliar se a disseminação está cumprindo o objetivo ao qual foi planejado (GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012; EUROSCAN, 2014).

O impacto dos sistemas de MHT é determinado pelo alcance da informação gerada, sendo o principal grupo alvo os gestores em saúde e profissionais envolvidos na incorporação, que são aqueles que influenciam a incorporação de tecnologias. As agências relatam que os gestores em saúde apontam como características mais importantes nos informes de MHT os seguintes pontos: a credibilidade dos pesquisadores responsáveis pelo informe e das fontes consultadas, os resultados associados à tecnologia como riscos e benefícios e a independência na construção do informe (WILD e LANGER, 2008).

O tipo de publicação varia entre as agências. A agência italiana IHSP (JOPPI *et al.*, 2009) por exemplo, produz três diferentes tipos de informes de acordo com o tempo antes da autorização (36, 18 e 12 meses) para comercialização no mercado europeu e com estrutura e informação diferentes, todos disponíveis no seu sítio eletrônico. O informe com 36 meses antes da possível autorização fornece informação sobre a tecnologia, como o mecanismo de ação, a fase II de pesquisa clínica e se existe indicação para continuar em fase III. O informe com 18 meses antes da autorização avalia os resultados disponíveis da fase III, os quais permitem a identificação e priorização de medicamentos emergentes que possam ter um impacto clínico e econômico no sistema de saúde italiano. E, por fim, o informe com 12 meses antes da possível autorização contém informação sobre eficácia e segurança do novo medicamento, suas possíveis vantagens em comparação aos tratamentos existentes, seus custos diretos estimados e indicações potencialmente relevantes em desenvolvimento.

No caso das agências inglesa NIHR-HSC e sueca *Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services* (SBU) são produzidos alertas curtos com características da tecnologia. Na agência canadense *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) são produzidas notas técnicas e boletins de tecnologias emergentes (WILD *et al.*, 2009). Todos esses documentos são publicados nos respectivos sítios eletrônicos das agências e no sítio eletrônico da rede *EuroScan*.

h) Atualização da Informação

A atualização dos informes com novas evidências é a última etapa do processo de MHT. Geralmente, os informes são atualizados quando os estudos, utilizados nos informes, são finalizados e seus resultados são disponibilizados ou quando novos estudos sobre segurança e efetividade envolvendo as tecnologias são publicados e representam mudanças substanciais em relação aos resultados preliminares publicados anteriormente (WILD e LANGER, 2008; EUROSCAN, 2014).

A revisão da literatura indica que os métodos utilizados pelos sistemas de MHT existentes não são homogêneos. Entretanto, mesmo com características próprias, as agências são similares em certos pontos, pois envolvem etapas como identificação, filtração, priorização e avaliação. Esse processo se difere a depender de uma série de fatores, como clientes, resultados esperados, recursos disponíveis e horizonte de tempo considerado. Essas variações entre os sistemas de MHT são inevitáveis, uma vez que são baseados em diferentes sistemas de saúde e com clientes tendo diferentes necessidades.

A experiência das agências da rede *EuroScan* indica um caminho a percorrer no desenvolvimento de um sistema de Monitoramento do Horizonte Tecnológico, sem que haja um único padrão a seguir, mas sim um conjunto de etapas que devem ser adaptadas ao cenário de cada país.

3.2 Métodos para Priorização de Tecnologias em Saúde

Foi utilizada a estratégia de busca: *((decision making OR priority setting) AND (health technology) AND (Multi-criteria decision analysis OR MCDM))* no campo de pesquisa “Tópicos”, sendo identificados 54 artigos. A leitura daqueles selecionados propiciou a identificação de outros dez artigos que foram adicionados à revisão. O critério de inclusão utilizado, tanto na leitura do abstract quanto na do texto completo foi ter um ou mais método de análise de decisão multicritério explícito sendo utilizado para um processo de decisão em saúde. O fluxograma da Figura 3 apresenta as etapas da seleção dos artigos que foram utilizados nesta revisão da literatura.

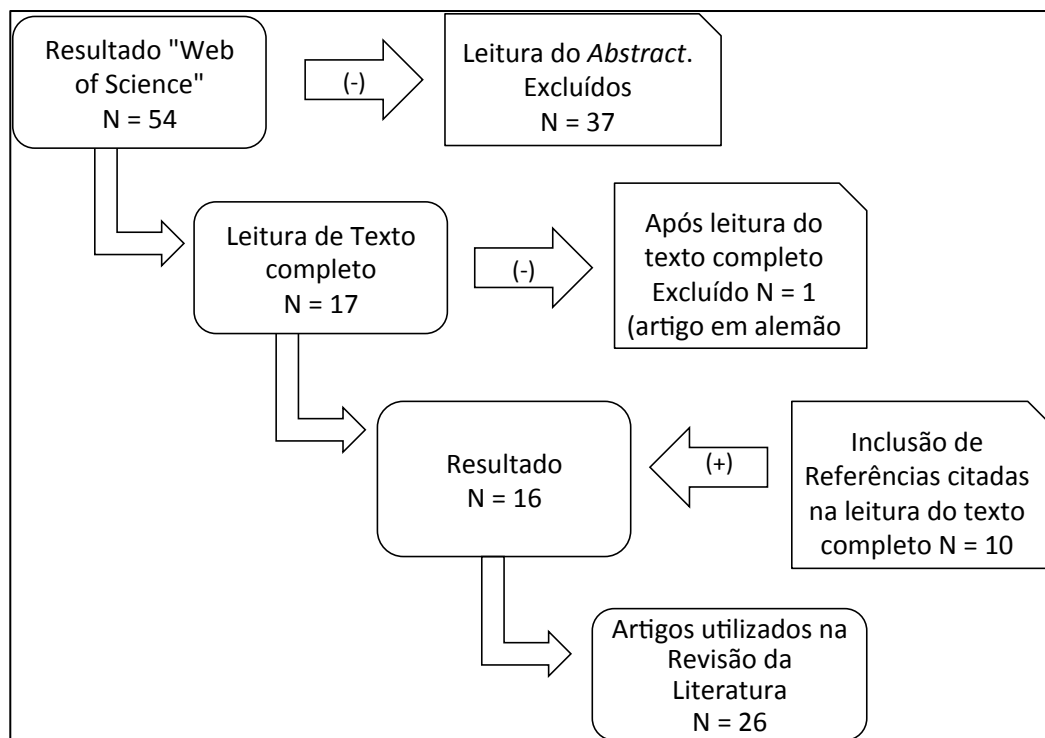


Figura 3: Fluxograma da revisão da literatura de métodos de priorização.

3.2.1 Métodos de Apoio à Decisão

As decisões em saúde são caracterizadas, geralmente, por um baixo grau de transparência, devido à falta de uma estrutura sistemática de avaliação (MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016). Além disso, essas decisões raramente têm soluções simples devido a diversos fatores que envolvem limitados recursos, pressões de grupos de pacientes pelo melhor tratamento, crescente quantidade de alternativas existentes no mercado e, frequentemente, informação inexistente ou com evidência fraca sobre as alternativas (THOKALA, *et al.*, 2016).

Nesse contexto, os métodos de Análise de Decisão Multicritério têm surgido como uma abordagem técnica de interesse para a Avaliação de Tecnologia em Saúde, por respeitar as preferências individuais dos gestores envolvidos e introduzir clareza e objetividade à decisão (ANGELIS e KANAVOS, 2016; THOKALA *et al.*, 2016).

Os métodos de ADM são amplamente utilizados há décadas em áreas como transporte, imigração, educação, investimentos e energia, entre outras (THOKALA, *et al.*, 2016; DEVLIN e SUSSEX, 2011). No setor da saúde, essa aplicação tem sido relativamente recente. De acordo com Marsh *et al.* (2014), o primeiro estudo de ADM na área da saúde data de 1990, sendo que mais da metade dos estudos foram publicados

a partir de 2011. Segundo Adunlin *et al.* (2014) e Gurtner (2013), esse crescimento é verificado principalmente nas decisões sobre tecnologias para diagnóstico e tratamento, especialmente para o câncer.

As recentes publicações mostram que os métodos de ADM têm grande potencial para auxiliar em diversos problemas de decisão como: priorização de intervenções para cobertura ou reembolso, avaliação para concessão de autorização para comercialização, alocação de recursos financeiros em pesquisa, precificação de tecnologias baseada no valor clínico e avaliação sobre disposição de resíduos hospitalares (MARSH *et al.*, 2014; GURTNER, 2013; LIU *et al.*, 2015; MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016).

Entretanto, existem poucas diretrizes metodológicas de como estruturar, conduzir e implementar um ADM na prática da ATS (ANGELIS e KANAVOS, 2016; THOKALA, *et al.*, 2016). Outro desafio que se apresenta é a pouca familiaridade dos especialistas em ATS com a diversidade de métodos de ADM e suas bases teóricas (MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016).

De acordo com alguns gestores em saúde e especialistas da área de ATS, somente o uso de medidas de avaliação econômica, como por exemplo, o custo-efetividade, pode não ser satisfatória para a tomada de decisão (ZWART-VAN RIJKOM *et al.*, 2000; DEVLIN e SUSSEX, 2011; MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016). Alguns autores (GOLAN *et al.*, 2011; CROMWELL *et al.*, 2015; TROMP e BALTUSSEN, 2012) relatam que os critérios utilizados na priorização de tecnologias em saúde podem ser resumidos em três classes: a) necessidade, adequação e benefícios clínicos; b) eficiência e qualidade e c) solidariedade e outras questões éticas e sociais. Desse modo, observa-se que a análise sobre uma priorização é baseada em várias dimensões, mesmo que não haja o uso direto de um método de ADM para auxiliar a decisão.

Os autores apontam que as razões para a aceitação positiva do uso de métodos de ADM estão ligadas a três fatores: uso de diferentes dimensões, uso de pesos para cada critério e inclusão de todos os envolvidos que sejam relevantes para o processo de avaliação e decisão final, pois isto pode minimizar as barreiras relacionadas à aceitação da decisão (ANGELIS e KANAVOS, 2016; GURTNER, 2014; ANGELIS e KANAVOS, 2016; NOORANI *et al.*, 2007).

Contudo, o desafio que se apresenta para a área de saúde que deseja utilizar os métodos de ADM está na escolha do mesmo, uma vez que existem vários métodos, baseados em diferentes teorias (WAHLSTER *et al.*, 2015). Assim, os fatores que influenciam na escolha do método de ADM serão: o tipo de problema, a maneira como

a preferência dos atores será obtida e a teoria em que o método se baseia (ANGELIS e KANAVOS, 2016; THOKALA, *et al.*, 2016). Para auxiliar na escolha dos métodos de ADM mais adequados de acordo com o contexto da decisão, Roy e Slowinski (2013) formularam algumas questões que pudessem guiar essa escolha. Essas questões estão relacionadas aos vários aspectos do processo de decisão, como por exemplo, o tipo de resultado esperado (valor global de preferência para cada alternativa ou somente ordenação), forma de obter as preferências dos participantes, se pode haver compensação entre os critérios, entre outros.

Entretanto, algumas instituições definem suas preferências de métodos baseados em critérios internos sem uma lógica de escolha. Entre eles, o grupo de pesquisa da escola de economia e ciências políticas de Londres defende o uso dos métodos que visam obter uma medida de valor, como a *Multi-Attribute Utility Theory*, devido sua metodologia robusta e habilidade para reduzir ambiguidades e vieses motivacionais (ANGELIS e KANAVOS, 2016). Este grupo trabalha especificamente com o método MACBETH (*Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*), na avaliação de tecnologias em saúde. A agência canadense *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) tem realizado pesquisas com o uso do método AHP para a priorização de projetos de pesquisa na área de ATS (HUSEREAU *et al.*, 2010).

As outras duas abordagens dos métodos de ADM (superação e nível de referência) são menos utilizadas na área de saúde como, por exemplo, os métodos da família ELECTRE e PROMETHEE (MARSH *et al.*, 2014).

Por outro lado, algumas instituições têm preferência pelos métodos híbridos ou a junção de dois métodos para envolver mais de uma abordagem da ADM. O método TOPSIS (da abordagem por nível de referência), por exemplo, tem sido utilizado em combinação com outros métodos como o AHP (abordagem de medida de valor) para determinar prioridades na pesquisa de ATS (MOBINIZADEH *et al.*, 2016). Com relação aos métodos híbridos, pode-se destacar o uso do TODIM (Tomada de Decisão Interativa Multicritério), que utiliza conceitos das abordagens de medidas de valor e de superação. Este método foi utilizado por Nobre *et al.* (1999) e Trota (1998) para a decisão sobre incorporação de tecnologias em saúde em um hospital brasileiro. Esse método leva em consideração a imprecisão dos objetivos de decisão e o aspecto comportamental do tomador de decisão, por meio da Teoria Perspectiva.

Algumas questões específicas da área de saúde, como o envolvimento de pacientes no processo de decisão, têm sido testadas com o auxílio dos métodos de ADM (MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016; BROEKHUIZEN *et al.*, 2015). Entre eles, está a aplicação no Instituto de Qualidade e Eficiência em Cuidados em Saúde na Alemanha, que iniciou, em 2010, o uso de dois métodos de ADM para incorporar o julgamento de pacientes na avaliação da importância de diferentes alternativas para o tratamento de doenças como depressão e hepatite C. Os métodos utilizados foram o AHP (DANNER *et al.*, 2011) e o DCE – *Discrete Choice Experiments* (IQWIG, 2015). Os pesquisadores concluíram que os dois métodos podem ser utilizados para dar apoio ao processo de ATS. Entretanto, os estudos revelaram alguns desafios metodológicos que necessitavam de uma maior atenção antes de uma nova aplicação.

Por outro lado, outra questão que se apresenta nesse processo é sobre a agregação das decisões individuais. Poucos artigos relatam o método utilizado para agregar as preferências de uma decisão em grupo. Entre aqueles que citam o método de agregação, se destaca o uso da agregação aditiva (THOKALA *et al.*, 2012) e do método de consenso Delphi (IVLEV *et al.*, 2015). Nobre *et al.* (1999) utilizaram o método de agregação difusa (*fuzzy aggregation*) para incluir os pontos de vista de diferentes tomadores de decisão sobre a decisão de incorporação de tecnologias em saúde em um hospital.

Outro aspecto importante que deve ser considerado na aplicação dos métodos de ADM é a análise de incerteza do processo de decisão. Essa fase do processo de ADM se torna importante, pois pode validar as decisões finais. Todavia, a revisão da literatura mostrou que este é um aspecto pouco enfatizado. Na revisão realizada por Broekhuizen *et al.* (2015) sobre incertezas na AMD, foi identificado que apenas 3% das publicações com avaliação de incertezas estavam publicadas em periódicos relacionados à saúde. O autor identificou as seguintes abordagens para analisar incertezas: análise de sensibilidade determinística, sensibilidade probabilística, teoria Bayesiana e teoria dos conjuntos difusos (*fuzzy sets*).

A revisão da literatura permite concluir que existe uma tendência crescente quanto ao uso de métodos de ADM para as decisões em saúde, principalmente em ATS, avaliação de risco-benefício e decisões compartilhadas. O desafio que se apresenta para aqueles que desejam iniciar o uso de métodos de ADM em suas decisões recai sobre a escolha do método, o modo como esses métodos devem ser utilizados e sua adaptação à estrutura das agências de ATS ou institutos de pesquisa em saúde.

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Nesta seção serão apresentados os métodos analíticos utilizados nas etapas de seleção de critérios e priorização de tecnologias.

4.1 Análise Multivariada na Seleção de Critérios de Priorização

As decisões que envolvem certo grau de complexidade não podem se basear em um único critério. Vários fatores ou variáveis devem ser consideradas e a importância relativa de cada uma delas deve ser estudada. A necessidade de se estudar simultaneamente as relações existentes entre as variáveis de um conjunto de dados fez com que as técnicas de análise multivariada fossem desenvolvidas (HAIR *et al.*, 2005).

Os métodos de análise multivariada também são considerados exploratórios, pois podem resumir a descrição de grande quantidade de dados. Certamente, a descrição é o primeiro passo quando se analisa um banco de dados. Entretanto, estas técnicas permitem, além disso, levantar ideias sobre as relações entre as variáveis, o que seria impossível de ser interpretado de uma única vez, pois podem existir muitas inter-relações entre os dados analisados (LEBART *et al.*, 1984).

A Análise de Correspondência Múltipla (ACM) é uma das técnicas de análise multivariada amplamente utilizada para dados categóricos, cujo objetivo é a redução do número de dimensões de um conjunto de dados para facilitar sua análise. Assim, é possível a visualização de associações entre linhas e colunas de uma matriz de dados por meio de um mapa que mantém as relações existentes entre as linhas e as colunas, de modo a fornecer uma ideia de como é a estrutura dos dados (HAIR *et al.*, 2005).

Na análise deste mapa, é possível verificar as associações existentes entre os indivíduos e as variáveis com base na distância entre os mesmos, assim quanto mais próximo maior a probabilidade de associação entre eles. Além disso, é possível descrever as dimensões (eixos) do mapa em função das categorias das variáveis mais dispersas, que indicam um maior peso para aquela dimensão em questão (GREENACRE, 2007).

A seguir são descritos de maneira sucinta os passos da ACM (LE ROUX e ROUANET, 2004; GREENACRE, 2007).

A técnica é aplicada a uma matriz indicadora Z , formada por códigos binários, em que nas linhas (i) estão presentes os indivíduos e nas colunas (j) as variáveis. Nessa

matriz, cada variável é codificada com as categorias “1” se tiver sido selecionado ou “0” caso contrário. A partir de \mathbf{Z} , é realizada uma padronização por meio da equação 1, formando a matriz de frequência relativa ou matriz de correspondência $\mathbf{F}_{n \times p}$.

$$f_{ij} = \frac{z_{ij}}{T} \quad \text{para } 1 \leq i \leq n \text{ e } 1 \leq j \leq p \quad (1)$$

Em que:

n = número de linhas (indivíduo)

p = número de colunas (categoria das variáveis)

f_{ij} - corresponde a frequência relativa da resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j ;

z_{ij} - corresponde a resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j da matriz indicadora, podendo ter valores de 1 ou 0;

T - é o número total de elementos da matriz \mathbf{Z} .

Em seguida, por meio da frequência relativa marginal de linhas (r_i) e colunas (c_j) é calculada a matriz de correspondência padronizada $\mathbf{G}_{n \times p}$, conforme a equação 2.

$$g_{ij} = \frac{f_{ij}}{\sqrt{r_i} * \sqrt{c_j}} \quad \text{para } 1 \leq i \leq n \text{ e } 1 \leq j \leq p \quad (2)$$

Em que:

g_{ij} - corresponde a frequência relativa padronizada da resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j ;

f_{ij} - corresponde a frequência relativa da resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j ;

$r_i = \sum_{j=1}^p f_{ij}$ - massa de linhas: é a soma das frequências da linha i da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da linha i ou indivíduo i);

$c_j = \sum_{i=1}^n f_{ij}$ - massa de colunas: é a soma das frequências da coluna j da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da coluna j ou categoria j).

Em seguida, utiliza-se um algoritmo de Decomposição por Valores Singulares (GREENACRE, 2007) para fatorar a Matriz de Correspondência Padronizada $\mathbf{G}_{n \times p}$ em três diferentes matrizes. Duas matrizes de vetores singulares sendo uma relativa aos indivíduos ($\mathbf{U}_{n \times p}$) e outra relativa aos critérios ($\mathbf{V}_{p \times p}$). A terceira é uma matriz quadrada

($\mathbf{D}_{p \times p}$), na qual a diagonal principal é composta por valores singulares associados a cada uma das dimensões. A matriz \mathbf{D} será utilizada para o cálculo da inércia (λ), que é a medida utilizada para indicar a variabilidade dos critérios no novo espaço dimensional (eixos-d) (GREENACRE, 2007). O passo seguinte consiste em calcular as coordenadas-padrão de linha (Φ_{id}) e coluna (Γ_{jd}), conforme apresentado nas equações 3 e 4, por meio da divisão dos elementos das matrizes $\mathbf{U}_{n \times p}$ e $\mathbf{V}_{p \times p}$ pela raiz quadrada de suas massas de linha (r_i) e coluna (c_j), respectivamente.

$$\Phi_{id} = \frac{u_{id}}{\sqrt{r_i}} \quad (3)$$

Em que:

Φ_{id} – é a coordenada padrão da linha i na dimensão d ;

u_{id} – é a coordenada da linha i na dimensão d ;

$r_i = \sum_{j=1}^p f_{ij}$ – é a massa de linhas definida como a soma das frequências da linha i da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da linha i ou indivíduo i).

$$\Gamma_{jd} = \frac{v_{jd}}{\sqrt{c_j}} \quad (4)$$

Em que:

Γ_{jd} – é a coordenada padrão da coluna j na dimensão d ;

v_{jd} – é a coordenada da coluna j na dimensão k ;

$c_j = \sum_{i=1}^n f_{ij}$ – massa de colunas: é a soma das frequências da coluna j da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da coluna j ou categoria j).

Como último passo, as coordenadas principais são calculadas pelo produto das coordenadas-padrão de linha (Φ_{id}) e coluna (Γ_{jd}), e valores singulares da matriz quadrada ($\mathbf{D}_{p \times p}$) respectivos a cada dimensão. As coordenadas principais contêm os valores das posições dos indivíduos e das categorias das variáveis para cada uma das dimensões utilizadas para construir o Mapa de Correspondência. Este mapa é formado pela projeção das coordenadas principais de indivíduos e/ou de categorias das variáveis nas duas ou três dimensões (eixos) de maior inércia, ou seja, as dimensões de maior contribuição para a variabilidade dos dados (GREENACRE, 2007). A Figura 4 ilustra um resumo esquemático das etapas da ACM.

Alguns conceitos podem ser utilizados para auxiliar a interpretação deste mapa, como por exemplo, a inércia total, a contribuição relativa e a proximidade entre os pontos. A inércia total é a medida utilizada para indicar a variabilidade dos dados no espaço determinado pelas dimensões. Ela possui componentes de linha e coluna ao longo das dimensões principais. A análise destes componentes de inércia tem grande importância na interpretação do mapa, pois fornece um diagnóstico que permite identificar quais pontos (colunas) têm maior contribuição para as dimensões principais.

A contribuição relativa para a inércia é a medida do quanto cada linha (indivíduo) ou coluna (categoria da variável) contribui para a variabilidade de cada dimensão (eixo). Essa contribuição relativa, no caso, de cada categoria (Ctr_{jd}) é calculada por meio da equação 5, sendo que a contribuição relativa do critério é calculada como a soma das contribuições de suas categorias para a dimensão em análise (LE ROUX e ROUANET, 2004; GREENACRE, 2007).

$$Ctr_{jd} = \frac{c_j \cdot (y_{jd})^2}{\lambda_d} \quad (5)$$

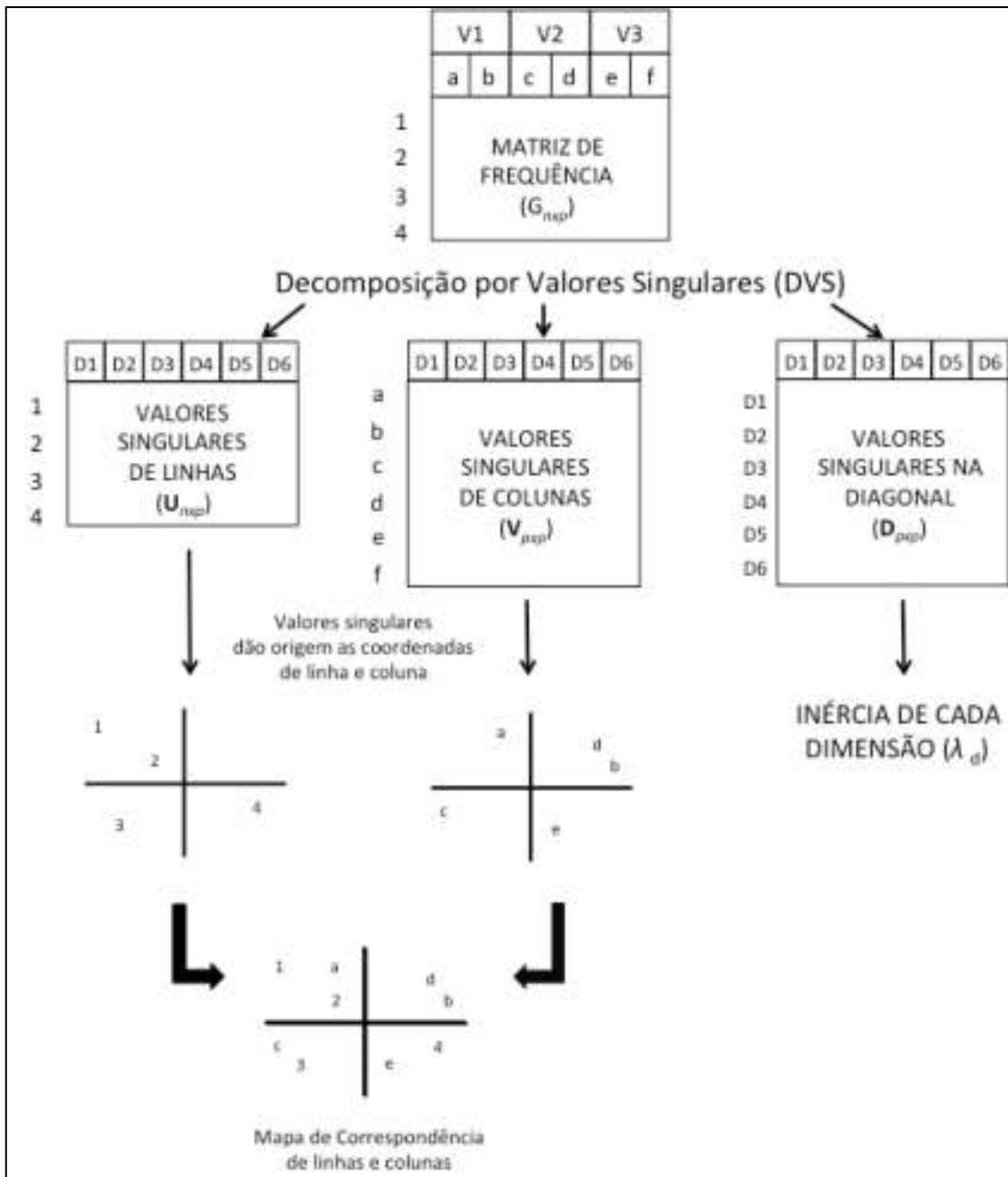
Em que:

c_j – frequência relativa marginal ou massa da categoria j ;

y_{jd} – coordenada principal da categoria j na dimensão d ;

λ_d – inércia (variabilidade total) na dimensão d .

Para ilustrar o cálculo das equações acima descritas um exemplo da aplicação da técnica é apresentado no Apêndice 1.



Legenda: No mapa de correspondência os numerais (1 - 4) representam os indivíduos (linhas) e letras (a - e) representam as categorias das variáveis (coluna). V1 a V3: variáveis. D1 a D6: 6 dimensões. Fonte: adaptado de Claussen, 1998.

Figura 4: Resumo esquemático das etapas da Análise de Correspondência Múltipla.

4.2 Análise de Decisão Multicritério para Priorização

A complexidade de um processo de decisão está presente em diversas situações e desde tempos remotos o homem tenta resolvê-lo, apoiando-se em raciocínios dedutivos com o objetivo de guiar e validar suas escolhas. Essas situações são caracterizadas, principalmente, por conter pelo menos dois critérios conflitantes e por depender de um conjunto de pessoas, cada um com seu próprio ponto de vista, por vezes também conflitantes, para definir a solução (GOMES *et al.*, 2004).

Para resolver problemas dessa natureza, foi utilizada até a primeira metade do século XX, a matemática probabilística, sem no entanto envolver o risco associado a cada decisão. Com o fim da Segunda Guerra Mundial, em função da experiência obtida com problemas logísticos militares, houve um crescimento do uso da recente área do conhecimento denominada Pesquisa Operacional, que surge da necessidade de otimizar custos, gastos e lucros. Com essa finalidade, desenvolveram-se diversos métodos para encontrar a solução ótima de um problema (GOMES *et al.*, 2004).

Na década de 1970, surgiram os primeiros métodos de Análise de Decisão Multicritério (ADM), com o objetivo de auxiliar a decisão sobre um problema complexo. A ADM pode ser conceituada como um conjunto de métodos em que são empregados dois ou mais critérios para explorar a relevância das decisões individuais ou em grupo. Assim, esses métodos têm a capacidade de agregar, de maneira ampla, todas as características consideradas importantes, inclusive as não quantitativas, possibilitando a transparência e a sistematização do processo de decisão (GOMES *et al.*, 2004; ANGELIS e KANAVOS, 2016).

Na utilização do método de ADM, é importante ter bem definidos alguns conceitos para que o processo seja compreendido, como: pessoas envolvidas na decisão, alternativas a serem escolhidas e atributos das alternativas.

Existem dois tipos de atores no processo de decisão: o indivíduo ou o grupo que decide e o indivíduo ou o grupo que auxilia nessa decisão. O primeiro pode ser definido como responsável pela decisão, sujeito de decisão, agente de decisão ou tomador de decisão. Para fins de padronização, o presente texto utilizará o sinônimo tomador de decisão. Este indivíduo ou grupo de indivíduos apresentará diretamente ou indiretamente um juízo de valor que poderá ser utilizado no momento de avaliar as alternativas disponíveis com o objetivo de identificar a melhor escolha (GOMES *et al.*, 2004; TSOUKIAS *et al.*, 2008).

Cada tomador de decisão possui diferentes posições sobre o processo de decisão por razões de seus valores, objetivos, crenças e experiência no assunto, podendo ter preferências diferenciadas no seu processo de avaliação. Essa importância pode ser expressa no processo de decisão por meio do peso que cada um pode estabelecer para os critérios (ENSSLIN *et al.*, 2001; ANGELIS e KANAVOS, 2016).

Por outro lado, o ator que auxilia na decisão, também chamado de analista, é a pessoa ou equipe responsável por modelar o problema, captando a opinião dos tomadores de decisão e transferindo-as para o modelo analítico que está sendo construído em conjunto com estes (GOMES *et al.*, 2004; TSOUKIAS *et al.*, 2008).

O conjunto de alternativas é um conjunto de opções apresentadas na qual o tomador de decisão deve fazer suas escolhas. Elas devem ser diferentes entre si, exaustivas e excludentes, e a escolha final das alternativas será feita de acordo com as características das mesmas, que serão expressas pelos critérios ou atributos. Estes critérios deverão ser selecionados de modo que representem a maioria das dimensões relevantes para o problema (GOMES *et al.*, 2004).

Alguns guias podem ser encontrados com etapas e recomendações para o uso de métodos de ADM (Quadro 2) (MARSH *et al.*, 2016; DEVLIN e SUSSEX, 2011; MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016). Os passos definidos no Quadro 2 têm algumas semelhanças com os passos que envolvem o processo de ATS. Ambos se iniciam com uma definição clara do contexto e das alternativas que serão consideradas, seguidos de uma revisão da literatura para a busca das evidências de benefícios clínicos e a produção de síntese dessas evidências.

A primeira etapa seria descrever claramente o problema de decisão, incluindo os objetivos dos tomadores de decisão e o resultado que se deseja alcançar (MARSH *et al.*, 2016). Os problemas de decisão são divididos em 4 tipos: escolha, classificação, ordenação e descrição das alternativas. O problema de escolha, também conhecido como problema tipo α , tem o objetivo de selecionar a melhor alternativa ou as melhores alternativas. O problema de classificação (tipo β) objetiva alocar as alternativas em classes pré-estabelecidas. O problema de ordenação (tipo γ) dispõe as alternativas em uma ordem de prioridade e o problema de descrição (tipo δ) tem a função de descrever as tecnologias e suas consequências (ROY, 1985; GOMES *et al.*, 2004).

Quadro 2: Etapas básicas de um processo de Análise de Decisão Multicritério.

| Etapas do ADM | Recomendações |
|--|---|
| 1. Definição do problema de decisão | a) Descrever claramente o problema de decisão; b) Validar o problema de decisão. |
| 2. Selecionar e estruturar os critérios | a) Descrever e justificar os métodos utilizados para identificar os critérios; b) Descrever as definições dos critérios. |
| 3. Definição das alternativas e síntese das evidências | a) Descrever e justificar as fontes utilizadas para coletar dados sobre o desempenho; b) Validar a matriz de desempenho/avaliação. |
| 4. Escolha do método para a valoração do desempenho das alternativas | a) Descrever e justificar os métodos usados para a valoração; b) Validar a valoração. |
| 5. Definição dos critérios e seus pesos | a) Descrever e justificar os métodos usados para definição de peso; b) Validar os pesos. |
| 6. Cálculo da pontuação agregada | a) Descrever e justificar a função de agregação utilizada; b) Validar os resultados da agregação. |
| 7. Cálculo de incerteza | a) Descrever fontes de incerteza; b) Descrever e justificar a análise de incerteza. |
| 8. Analisar os resultados de ordenação | a) Descrever o método de ADM e seus resultados; b) Analisar os resultados da ADM. |

Fonte: Adaptado de Marsh *et al.*, 2016 e Mühlbacher e Kaczynski, 2016.

A segunda etapa consiste em selecionar e estruturar os critérios de decisão, os quais devem traduzir fatores relevantes para a decisão. Cada problema deve ter seus critérios e estes podem ser identificados em diferentes fontes, como relatórios com decisões anteriores e estudos sobre prioridades entre os envolvidos no processo (*stakeholders*). A consulta aos próprios tomadores de decisão envolvidos no processo e especialistas também pode ser uma fonte de identificação. Entretanto, o analista deve avaliar o potencial de viés que essa escolha de critérios pode apresentar (MARSH *et al.*, 2016; ANGELIS e KANAVOS, 2016).

Os critérios devem ter algumas características como: ser completo, não redundante, ser independente entre os demais e aceito pelos tomadores de decisão. Suas definições devem ser capazes de serem compreendidas, assim como suas escalas e/ou categorias devem cobrir a variação entre o melhor e o pior desempenho da alternativa para aquele critério (MARSH *et al.*, 2016).

O número de critérios pode variar, Marsh *et al.* (2014) identificaram uma média de 8,2 critérios, que variaram de 3 e 19 critérios por aplicação. Geralmente, é melhor ter um número menor de critérios que sejam consistentes para o problema de decisão, uma vez que existe um maior esforço cognitivo dos tomadores de decisão à medida que o número de critérios aumenta (MARSH *et al.*, 2014 e 2016).

O terceiro passo é medir o desempenho que cada alternativa possui diante dos critérios selecionados. Para isso, é necessário elaborar uma síntese da informação sobre a alternativa dando subsídio para o tomador de decisão exprimir suas preferências na matriz de desempenho ou avaliação. Um desafio encontrado nessa etapa é referente à falta de alguns dados, como impacto econômico a longo prazo ou gravidade da doença, por exemplo. Nesses casos, os especialistas podem ser consultados e essa informação deve ser avaliada quanto a sua incerteza (MARSH *et al.*, 2016; ANGELIS e KANAVOS, 2016).

O quarto passo é a escolha do método de valoração das alternativas que depende de características do problema de decisão e do método de obtenção do julgamento de cada alternativa (MARSH *et al.*, 2016). O quinto passo é a definição do método usado para determinar o peso dos critérios que expressa a preferência dos tomadores de decisão diante de cada critério (MARSH *et al.*, 2016). A definição do peso pode ser pré-definida pelo analista ou cada tomador de decisão pode definir o peso que deseja atribuir a cada critério. Existem métodos sistemáticos para a obtenção dos pesos dos critérios, como os métodos de consenso como o *Delphi* e métodos de ordenação de AMD. Exemplos de alguns desses métodos serão abordados na seção 4.2.1.

No sexto passo é escolhida a função que será utilizada para agregar os pesos de cada critério e os desempenhos das alternativas para esses critérios, com o objetivo de tornar os resultados comparáveis entre si. A função aditiva é a agregação mais comum utilizada em ADM para a área de saúde. Ela tem como vantagem, ser de fácil entendimento pelos tomadores de decisão. Entretanto, os critérios devem ser independentes para a função aditiva ser utilizada (MARSH *et al.*, 2016; MÜHLBACHER e KACZYNSKI, 2016).

O sétimo passo consiste na definição do método que será empregado para validar a decisão analisando as incertezas do processo. Entre os diferentes tipos de métodos para avaliar a incerteza, os mais utilizados são a análise de sensibilidade probabilística e a sensibilidade determinística (MARSH *et al.*, 2016).

Os tipos de incertezas que podem impactar nos resultados dos métodos de ADM são (MARSH *et al.*, 2016):

- Dados de entrada no modelo incompletos ou imprecisos, como erros sobre as medidas de desempenho ou incapacidade dos atores envolvidos na decisão (*stakeholders*) sobre a definição dos pesos e/ou da pontuação das alternativas;
- Variabilidade nos dados de entrada no modelo, como medidas de desempenho diferentes para subgrupos de pacientes tratados com uma alternativa ou divergência grande de opiniões sobre os pesos e pontuações das alternativas;
- Qualidade da evidência, como a confiança na opinião de especialistas para estimar as medidas de desempenho;
- Incertezas estruturais, como o desacordo sobre o método de ponderação.

O oitavo e último passo é a descrição e análise dos resultados, considerando a variação de acordo com o método de avaliação das incertezas utilizado. O guia apresentado no Quadro 2 auxilia na identificação dos elementos essenciais para a utilização de métodos de ADM. Sem a clareza e contextualização de modo transparente dos métodos de ponderação dos critérios e valoração das alternativas, o resultado final da ADM pode ser difícil de ser interpretado.

É importante ressaltar que os métodos de ADM são ferramentas para auxiliar na definição de uma decisão para um problema multicritério, permitindo aos tomadores de decisão explorar os resultados, especialmente quando esses resultados são contraditórios as suas próprias expectativas pessoais (MARSH *et al.*, 2016).

4.2.1 Métodos de Análise de Decisão Multicritério

Existem diferentes métodos de ADM para cada tipo de problema, com diferentes graus de complexidade e modelos analíticos. Todos têm o objetivo de facilitar a replicabilidade e transparência na decisão a ser tomada (DEVLIN e SUSSEX, 2011).

Algumas classificações dos métodos foram propostas. Entre elas, as mais comumente utilizadas são: pela escola de origem e pela escola de pensamento ou abordagem metodológica.

As escolas de origem são: a francesa e a americana. Os métodos da escola francesa se baseiam nas relações de superação entre as alternativas que representam as preferências estabelecidas pelos tomadores de decisão, ao passo que a escola americana busca agregar as avaliações em uma única função de síntese (GOMES *et al.*, 2004).

Quanto à abordagem metodológica, os métodos se classificam em três tipos (ANGELIS e KANAVOS, 2016; THOKALA *et al.*, 2016): medidas de valor (do termo em inglês *value measurement*); modelos de níveis de referência (do termo em inglês *reference-level models*); métodos de superação (do termo em inglês *outranking methods*).

A abordagem de medidas de valor é a mais utilizada e tem o objetivo de construir um valor global para cada alternativa a fim de compará-las e definir aquelas com maior preferência. A maioria dos métodos aplica um modelo aditivo simples ao final, o qual é estimado como sendo a soma dos resultados de cada multiplicação da valoração da alternativa no critério com o peso relativo desse critério (THOKALA *et al.*, 2016).

Entre os métodos com essa abordagem, destaca-se a Análise Hierárquica de Processos (AHP), um dos métodos mais utilizados da escola americana de apoio à decisão. Esse se baseia na comparação paritária entre os critérios e entre as alternativas utilizando uma escala de valores específica, chamada escala de Saaty (SAATY, 2008). Outro método com essa abordagem, também bastante utilizado, é o MACBETH (em inglês, *Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*), no qual é realizada uma comparação paritária entre as alternativas utilizando julgamentos qualitativos com sete categorias semânticas definidas entre as categorias “nenhuma diferença de valor” e “extrema diferença de valor”. Por fim, é feita uma agregação aditiva com o julgamento de cada alternativa diante dos critérios e seus pesos (BANA e COSTA, 2012; ANGELIS e KANAVOS, 2016).

Nos modelos por nível de referência, ocorre a busca pela alternativa que mais se aproxima dos padrões mínimos pré-definidos de desempenho em cada critério, como por exemplo, o TOPSIS – *Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution*, *Goal Programming* e *Data Envelopment Analysis* (DEA) (THOKALA *et al.*, 2016; MOBINIZADEH *et al.*, 2016).

Nos métodos de superação, é feita uma comparação, também paritária, que gera uma medida de dominância entre as alternativas para cada critério. A partir dessa medida de dominância entre as alternativas, é definida uma ordenação entre elas, sem haver, no entanto, uma medida de valor para cada alternativa (THOKALA *et al.*, 2016). Entre esses métodos, destacam-se os métodos da escola francesa: família ELECTRE (*Elimination et Choix Traduisant la Réalité*) e família PROMETHEE (*Preference Ranking Organisation Method for Enrichment Evaluations*), que foi desenvolvido a partir do ELECTRE (ROY e VANDERPOOTEN, 1996). Apesar de muito difundida na área de engenharia e meio ambiente (CHOI *et al.*, 2015; DOSAL *et al.*, 2012; BOLLINGER e PICTET, 2008), os métodos desta escola são pouco explorados na área de saúde.

Existem ainda os métodos denominados híbridos, com elementos técnicos de mais de uma abordagem citada acima. Um exemplo deles é o método TODIM – Tomada de Decisão Interativa Multicritério, que tem como objetivo resolver problemas de ordenação (tipo γ), estabelecendo uma ordem de prioridade entre as alternativas. Nesses métodos, estão incluídas características das abordagens de medidas de valor e dos métodos de superação, pois são utilizadas relações de superação entre as alternativas, e ao final da avaliação, é fornecido um valor global de síntese (GOMES *et al.*, 2004).

Outro modo de classificar os métodos é feito pelo tipo de problema. O Quadro 3 apresenta uma descrição geral de alguns métodos de ADM de acordo com seus respectivos tipos de problemas e abordagem metodológica.

Os métodos de ADM podem ser utilizados para resolver problemas individuais, em que somente um tomador de decisão está envolvido no processo, ou para problemas que demandam uma decisão em grupo. Em função da complexidade das decisões em saúde, é preferível que elas ocorram com um grupo de gestores (THOKALA *et al.*, 2016). Entretanto, nem sempre essas decisões em grupo convergem para uma solução que possa satisfazer a todos os envolvidos. Para isso, os métodos de agregação são úteis, pois se apoiam na captação das preferências de todos os envolvidos, resultando em uma opinião conjunta para um dado cenário e um grupo de tomadores de decisão.

Quadro 3: Métodos de ADM por tipo de problema de decisão e método.

| Métodos | Tipo de Problema | Tipo de métodos |
|--------------|------------------|---|
| AHP | Ordenação | medidas de valor |
| MACBETH | Escolha | medidas de valor |
| MAUT | Ordenação | medidas de valor |
| TOPSIS | Ordenação | modelos de níveis de referência |
| ELECTRE I | Escolha | métodos de superação |
| ELECTRE II | Ordenação | métodos de superação |
| ELECTRE III | Ordenação | métodos de superação |
| ELECTRE IV | Ordenação | métodos de superação |
| ELECTRE IS | Escolha | métodos de superação |
| ELECTRE TRI | Classificação | métodos de superação |
| PROMETHEE I | Ordenação | métodos de superação |
| PROMETHEE II | Ordenação | métodos de superação |
| TODIM | Ordenação | híbrido (métodos de superação e medidas de valor) |

Legenda: AHP: *Analytical Hierarchical Process*; MACBETH (*Measuring Attractiveness by a Categorical Based Evaluation Technique*); MAUT: *Multi-attribute utility theory*; TOPSIS: *Technique for the Order of Prioritisation by Similarity to Ideal Solution*; ELECTRE: *Elimination et Choix Traduisant la Réalité*; TODIM: *Tomada de Decisão Interativa Multicritério*; PROMETHEE: *Preference Ranking Organisation Method for Enrichment Evaluations*.

4.2.2 Método TODIM – Decisão Individual

O método Tomada de Decisão Interativa Multicritério – TODIM é um método de Análise de Decisão Multicritério com a vantagem de modelar os padrões de preferência quando se tomam decisões de risco, ou seja, quando existem dúvidas em relação às consequências da decisão tomada (GOMES *et al.*, 2004).

Dessa forma, o método utiliza na sua formulação as bases da Teoria da Perspectiva, desenvolvida por Kahneman e Tversky (1979). Essa teoria define que a maneira como as pessoas decidem em uma situação de risco decorre do contexto em que a pessoa se insere. Assim, em situações que envolvem ganhos, a tendência do ser humano é ser mais conservador em relação ao risco, ou seja, as pessoas preferem optar por um ganho menor, porém seguro, a correr um risco de obter um ganho maior. Por

outro lado, em situações que envolvem perdas, as pessoas mostram-se mais propensas ao risco. Isto é, elas preferem correr o risco de ter perdas maiores (sempre associado a alguma probabilidade de que não perderão nada) a aceitar uma perda menor, porém segura (KAHNEMAN e TVERSKY, 1979; GOMES *et al.*, 2004).

Assim, o método TODIM tem por objetivo reproduzir o comportamento do ser humano descrito na Teoria da Perspectiva por meio de uma função de valor. Esta função de valor é apresentada na Figura 5, na qual os ganhos são representados pela curva côncava acima do eixo horizontal e as perdas por uma curva convexa abaixo do eixo horizontal.

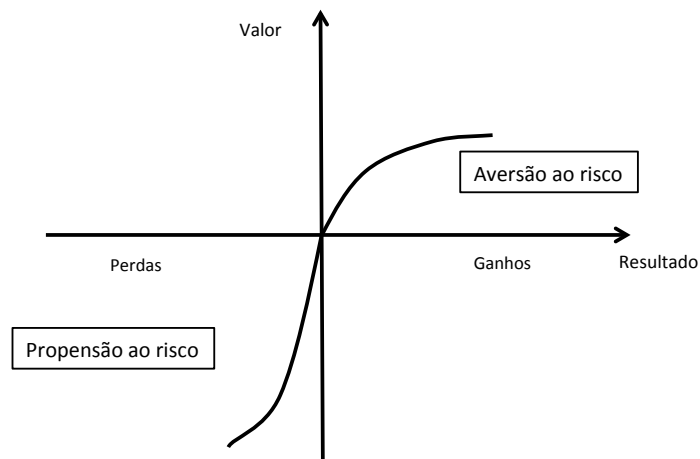


Figura 5: Função de valor utilizada no TODIM.

A seguir, são descritos os passos para o cálculo das preferências individuais pelo método TODIM (GOMES *et al.*, 2004). As preferências dos tomadores de decisão são obtidas utilizando a matriz de avaliação na qual as alternativas são valoradas para cada critério.

A partir das preferências na matriz de avaliação e utilizando a equação 6, uma matriz $n \times n$ de dominância parcial (Φ_c) é calculada para cada critério, sendo n o número de alternativas. No contexto multicritério, as situações de perdas e de ganhos são definidas como diferenças entre os valores de preferência dados às alternativas em relação a um critério, conforme ilustrado na equação 6.

A partir da matriz com os valores de dominância parcial (Φ_c) entre as alternativas, é possível calcular a matriz de dominância total (δ) entre as alternativas, considerando

as dominâncias parciais obtidas para cada critério, por meio da função aditiva descrita na equação 7.

$$\Phi_c(i, j) = \begin{cases} \sqrt{\frac{a_{rc} * (w_{ic} - w_{jc})}{\sum_c a_{rc}}} & \text{para situações de ganho } (w_{ic} - w_{jc} > 0) \\ 0 & \text{para situações de empate } (w_{ic} = w_{jc}) \\ -\sqrt{\frac{(\sum_c a_{rc}) * |w_{jc} - w_{ic}|}{a_{rc}}} & \text{para situações de perda } (w_{ic} - w_{jc} < 0) \end{cases} \quad (6)$$

Em que:

- $\Phi_c(i, j)$ – Medida de dominância parcial da alternativa i sobre a alternativa j para o critério c .
- a_{rc} – Taxa de substituição do critério c (critério que está sendo considerado) pelo critério r (referência, que é o critério com maior peso), isto é, o peso do critério c dividido pelo peso do critério r .
- w_{ic} e w_{jc} – Valores atribuídos as alternativas i e j em relação ao critério c .

$$\delta(i, j) = \sum_{c=1}^m \Phi_c(i, j) \quad (7)$$

Em que:

- $\delta(i, j)$ – Medida de dominância total da alternativa i sobre a alternativa j .
- $\Phi_c(i, j)$ – Medida de dominância parcial da alternativa i sobre a alternativa j para o critério c .

A matriz de dominância total (δ) é normalizada, usando-se a equação 8, para obter o valor global de síntese de cada alternativa. Este valor global é chamado de medida de utilidade global. Assim, o método TODIM fornece uma ordenação das alternativas, o que irá representar as preferências individuais dos tomadores de decisão.

$$\xi_i = \frac{\sum_{j=1}^n \delta(i, j) - \min_i \sum_{j=1}^n \delta(i, j)}{\max \sum_{j=1}^n \delta(i, j) - \min_i \sum_{j=1}^n \delta(i, j)} \quad (8)$$

Em que:

- ξ_i – Valor total da alternativa i .
- $\delta(i, j)$ – Medida de dominância total da alternativa i sobre a alternativa j .

4.2.3 Método de Agregação Fuzzy – Decisão em Grupo

Os problemas que envolvem decisões em grupo podem ter situações conflitantes em que o consenso não seja possível de ser alcançado por todas as partes. Para isso, é importante se ter um método de agregação que busque uma estimativa média para o grupo. Uma maneira de se combinar as diferentes opiniões pode ser feita utilizando-se os operadores de agregação difusa (*fuzzy aggregation*), utilizado na análise de conjuntos difusos (ALLEY *et al.*, 1979).

Essa abordagem foi utilizada por Trotta (1998) e Nobre *et al.*, (1999) para o processo de incorporação de tecnologias em saúde no hospital. Nessa aplicação, foi possível agregar preferências sob pontos de vista divergentes dos gestores de saúde.

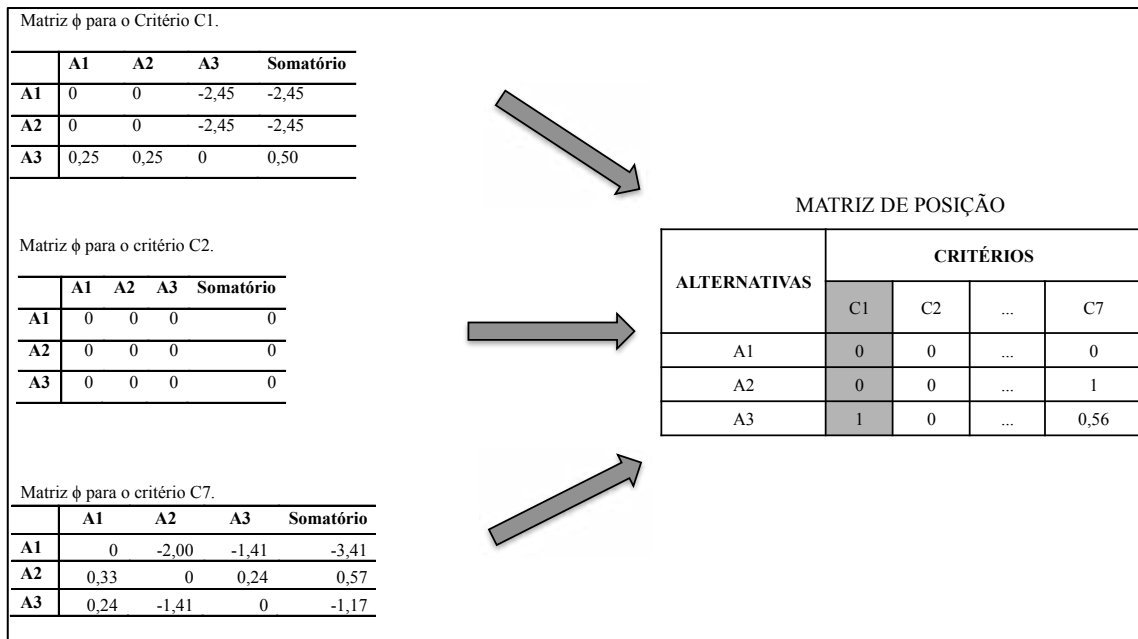
A teoria de conjuntos difusos (*fuzzy sets*), desenvolvida por Zadeh em 1965, tem sido utilizada para modelar incertezas sobre determinado problema. No conjunto difuso, os elementos são imprecisos e para cada elemento é alocado uma função de pertinência que varia de 0 a 1. Os valores pequenos indicam um baixo grau de pertinência e, de modo complementar, valores altos indicam alto grau de pertinência (ZADEH, L. A., 1965). Os operadores de conjuntos difusos são calculados obtendo as agregações: pessimista, otimista, média, pessimista modificada e divergente. Para maiores detalhes sobre os operadores de conjuntos difusos, consultar Znotinas e Hipel, 1979 e os exemplos a seguir.

A primeira etapa do processo de agregação é realizada a partir do cálculo da matriz de posição para cada participante. Esta matriz de posição contém os dados de dominância parcial de cada critério normalizados pela equação 8, com o termo $\delta(i,j)$ sendo substituído por $\phi_c(i,j)$. No exemplo abaixo, ilustra-se como é feita essa transformação para três alternativas (A1, A2 e A3) no critério C1. Na Figura 6 é apresentado o resultado do cálculo para C1 (coluna cinza) e os demais critérios.

$$\xi_{A_1} = \frac{-2,45 - (-2,45)}{0,50 - (-2,45)} = 0$$

$$\xi_{A_2} = \frac{-2,45 - (-2,45)}{0,50 - (-2,45)} = 0$$

$$\xi_{A_3} = \frac{0,50 - (-2,45)}{0,50 - (-2,45)} = 1$$



Legenda: A1, A2 e A3 = alternativas; C1 a C7 = critérios; Matriz ϕ = matriz de dominância parcial.

Figura 6: Ilustração do cálculo da matriz de posição utilizada na agregação difusa.

Nas Tabelas 1, 2 e 3 são apresentados exemplos de matrizes de posição que serão utilizadas para exemplificar os tipos de agregação apresentados a seguir.

Tabela 1: Matriz de posição do Participante 1 (P_1).

| Alternativas | Critérios | | | | | | |
|--------------|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 |
| A1 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 |
| A2 | 0,56 | 1,00 | 0,00 | 1,00 | 0,67 | 0,00 | 1,00 |
| A3 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,56 |

Tabela 2: Matriz de posição do Participante 2 (P_2).

| Alternativas | Critérios | | | | | | |
|--------------|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 |
| A1 | 0,00 | 0,00 | 0,66 | 0,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 |
| A2 | 1,00 | 0,56 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 1,00 |
| A3 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Tabela 3: Matriz de posição do Participante 3 (P₃).

| Alternativas | Critérios | | | | | | |
|--------------|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 |
| A1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,57 | 1,00 | 0,00 | 0,56 |
| A2 | 0,00 | 1,00 | 0,56 | 0,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 |
| A3 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

O perfil de avaliação para cada alternativa (a_n) é retirado da matriz de posição (P_i), em que i são os participantes, diante de todos os critérios (k). Este perfil de avaliação é representado por $F_{anPi} = \{F_{anPi}(k)\}$ (NOBRE *et al.*, 1999). Assim, por exemplo, para a alternativa A2 é extraído o perfil de avaliação das matrizes de posição (linha cinza), diante dos sete critérios, para os três participantes (P_1 , P_2 e P_3).

$$F_{a2P1} = (0,56; 1,00; 0,00; 1,00; 0,67; 0,00; 1,00)$$

$$F_{a2P2} = (1,00; 0,56; 0,00; 0,00; 0,00; 1,00; 1,00)$$

$$F_{a2P3} = (0,00; 1,00; 0,56; 0,00; 1,00; 1,00; 1,00)$$

A agregação pessimista é a mais frequentemente utilizada e pode ser aplicável na maioria das situações de decisão. Este tipo de agregação tem uma abordagem cautelosa, pois tenta minimizar os riscos envolvidos considerando os pontos de vista mais pessimistas entre os participantes da decisão, ou seja, ele admite que as piores avaliações nos critérios para as alternativas devem ser consideradas (ALLEY *et al.*, 1979; ZNOTINAS e HIPEL, 1979).

A agregação pessimista é calculada por meio da operação matemática de interseção entre os respectivos elementos das matrizes de posição dos participantes, capturando destas posições os valores mínimos, conforme ilustrado na equação 9.

$$\begin{aligned}
 Ag. \text{pessimista} (a_n) &= F_{anP1} \cap F_{anP2} \cap F_{anP3} \\
 &= \left[\min_{k=1}^j (F_{anPi(k)}, F_{anPi(k)}, F_{anPi(k)}) \right]
 \end{aligned}
 \tag{9}$$

Em que:

a_n – Alternativa qualquer n .

$F_{anPi(k)}$ – Perfil de avaliação (conjunto difuso) para a alternativa n , do participante i entre os critérios k .

Por exemplo, para as três matrizes de posição do exemplo das Tabelas 1, 2 e 3, o cálculo da agregação pessimista resultaria no conjunto difuso contendo os seguintes valores finais para a alternativa A2 diante dos sete critérios:

$$Ag. pessimista (a_2) = (0,00; 0,56; 0,00; 0,00; 0,00; 0,00; 1,00)$$

A agregação otimista, ao contrário da agregação pessimista, leva em consideração, para cada alternativa, os maiores valores encontrados em relação a cada critério, reconhecendo o melhor ponto de vista como adequado. Nas situações reais esse tipo de agregação gera dúvidas se é adequado para capturar a opinião do grupo (ZNOTINAS e HIPEL, 1979). Seu cálculo é feito a partir de uma operação matemática de união entre os valores de cada participante para cada alternativa em cada um dos critérios (equação 10).

$$Ag. otimista (a_n) = F_{anPi} \cup F_{anPi} \cup F_{anPi} \quad (10)$$

$$= [\max_{k=1}^j (F_{anPi(k)}, F_{anPi(k)}, F_{anPi(k)})]$$

Assim, para a agregação otimista das matrizes de posição das Tabelas 1, 2 e 3, os valores finais para a alternativa A2 seriam:

$$Ag. otimista (a_2) = (1,00; 1,00; 0,56; 1,00; 1,00; 1,00; 1,00)$$

A agregação média é empregada quando se deseja alcançar uma decisão baseada em uma resposta média do grupo. A matriz desta agregação é construída a partir da média aritmética entre os valores alocados nas matrizes de posição para cada alternativa em relação a cada um dos critérios pelos diferentes participantes, conforme a equação 11. Neste caso, são consideradas todas as opiniões emitidas, mesmo as tendenciosas e os pontos de vista extremos.

$$Ag. média(a_n) = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m F_{anPi(k)} \quad \text{para todos os } k \quad (11)$$

Em que:

$Ag. média(a_n)$ – Valor da matriz de agregação média para a alternativa a_n .

m – Número de matrizes de posição

$F_{anPi(k)}$ – Perfil de avaliação (conjunto difuso) para a alternativa n , do participante i entre os critérios k .

Do mesmo modo que a agregação anterior, utilizando os perfis de avaliação das matrizes de posição do exemplo, o conjunto difuso da agregação média resulta no seguinte valor final para a alternativa A2:

$$Ag.média(a_2) = (0,53; 0,85; 0,19; 0,33; 0,56; 0,67; 1,00)$$

A agregação pessimista modificada é apropriada quando existem algumas respostas polarizadas no grupo, pois acaba anulando os efeitos dessas respostas extremas e mantém a vantagem da agregação pessimista de minimizar riscos (ZNOTINAS e HIPEL, 1979). A matriz da agregação pessimista modificada é calculada como a média entre os valores das matrizes de agregação pessimista e média. Assim, para os valores dos exemplos das Tabelas 3, 4 e 5, a agregação pessimista modificada resultaria nos seguintes valores finais para a alternativa A2:

$$Ag.pessimista\ modificada(a_2) = (0,27; 0,71; 0,09; 0,17; 0,28; 0,33; 1,00)$$

Com as matrizes de agregação calculadas, o passo seguinte é o cálculo da matriz de dominância global para cada tipo de agregação, que consiste no número de vezes em que uma alternativa domina a outra. Essa dominância ocorre quando uma alternativa domina a segunda alternativa em um número maior de critérios. As Tabela 4 e 5 ilustram, respectivamente, um exemplo de matriz de agregação pessimista para três alternativas e a matriz de dominância. O elemento d_{ij} da matriz de dominância é o número de vezes em que o valor da alternativa j (apresentada nas colunas) domina o valor da alternativa i (apresentada nas linhas). Ao somar os elementos da p -ésima coluna, obtém-se o número total de dominância da alternativa a_n sobre todas as outras alternativas. Da mesma forma, somando-se a k -ésima linha obtém-se o número de vezes em que a alternativa a_n é dominada pelas outras.

Na matriz de dominância (Tabela 5), observa-se que a alternativa A3 domina duas vezes as alternativas A1 e A2. A alternativa A2 domina duas vezes a alternativa A1 e uma vez a alternativa A3, e, por fim, a alternativa A1 domina uma vez cada alternativa, A2 e A3. Para a classificação final, a alternativa A3 é colocada em primeiro lugar, seguida da alternativa A2 em segundo lugar e da alternativa A1 em terceiro lugar.

Tabela 4: Exemplo de matriz da agregação pessimista para três alternativas.

| Alternativas | Critérios | | | | | | |
|--------------|-----------|------|------|------|------|------|------|
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 |
| A1 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 |
| A2 | 0,00 | 0,56 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 1,00 |
| A3 | 1,00 | 1,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 |

Tabela 5: Exemplo de matriz de dominância para três alternativas.

| Alternativas | A1 | A2 | A3 | Soma (nº de vezes que é dominada) |
|-------------------------------|----|----|----|-----------------------------------|
| A1 | - | 2 | 2 | 4 |
| A2 | 1 | - | 2 | 3 |
| A3 | 1 | 1 | - | 2 |
| Soma (nº de vezes que domina) | 2 | 3 | 4 | - |

Após as agregações, dois diagnósticos podem ser realizados, visando reduzir o tamanho das matrizes a serem calculadas. Um se refere aos critérios que estão sendo utilizados para a avaliação e outra referente às alternativas que estão sendo avaliadas. Se existir algum critério em que os valores das alternativas sejam idênticos, este critério pode não ser necessário para avaliação, uma vez que não diferencia as alternativas, podendo desta forma ser eliminado da matriz e um novo cálculo de agregação ser realizado (ZNOTINAS e HIPEL, 1979).

Com relação às alternativas, quando existir algumas com valoração inferior as demais, ou seja, que sejam totalmente dominadas, estas podem ser eliminadas para produzir uma tabela de agregação menos poluída e, do mesmo modo que no caso da eliminação do critério mencionado acima, um novo cálculo de agregação é realizado (ZNOTINAS e HIPEL, 1979).

5 MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia para o MHT proposta foi desenvolvida partindo de algumas premissas iniciais, quanto à definição do cliente e da tecnologia, de acordo com a proposta preliminar de MHT (BRASIL, 2011b). Assim, ficou estabelecido que o cliente principal seria a CONITEC, pois o MHT pode auxiliar no processo de incorporação antecipando demandas e identificando tecnologias viáveis e com benefício para o sistema de saúde no país. Quanto à tecnologia emergente, foram escolhidos os medicamentos oncológicos, por apresentarem grande impacto econômico e demanda pela sociedade (WETTERMARK *et al.*, 2010).

Para fins da aplicação prática dos métodos propostos no trabalho, o câncer de mama foi escolhido por ser o tipo de câncer mais comum entre as mulheres, respondendo por 25% dos casos novos a cada ano no Brasil (INCA, 2016). Além disso, foi realizada uma consulta ao Dr. Carlos José de Andrade, coordenador do Núcleo de Avaliação de Tecnologia do INCA, sobre as tecnologias inovadoras na área de oncologia, sendo apontados os biológicos para o câncer de mama, como tecnologias com um crescente número de novos medicamentos.

A partir dessas premissas, foi desenvolvida uma proposta para MHT no âmbito da CONITEC, cuja sistemática de desenvolvimento é descrita a seguir.

5.1 Identificação das Fontes de Informação

A identificação das fontes de informação ocorreu em três fases. Na primeira, foi avaliado o potencial dos sistemas de informação do órgão regulador nacional – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), como fonte secundária de informação. Na segunda fase, foi avaliada outra fonte secundária, a base de dados da *Thomson Reuters Integrity*. Essa é uma base de dados que integra informação sobre medicamentos quanto ao registro da patente, registro para comercialização e lançamento no mercado. A terceira fase de identificação ocorreu com a avaliação das fontes mais utilizadas pelas agências internacionais de MHT, que são classificadas, majoritariamente, como fontes primárias de informação.

No Brasil, para uma tecnologia em saúde ser comercializada, é necessário que ela receba um número de registro do Ministério da Saúde (BRASIL, 1976). Este registro é concedido mediante a avaliação técnica da informação fornecida pelo fabricante,

realizada pela Anvisa. Desta forma, foi avaliado o potencial de três bases de dados relativas a informações para o registro de medicamentos na Anvisa, que são: pesquisa clínica, registro de medicamentos e informações econômicas. As duas primeiras estão sob responsabilidade da Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos e a terceira pela Gerência-Geral de Monitoramento de Mercado e Assessoramento Econômico.

Nos três casos, a informação sobre a tecnologia é enviada à Anvisa por meio de dossiês impressos, que são arquivados. Adicionalmente, no caso da regulação econômica de medicamentos, além das informações apresentadas pelo solicitante do registro, a agência conduz uma pesquisa independente para a elaboração de um parecer técnico (CMED, 2004). Este parecer é usado em processo de apreciação interno e, posteriormente, arquivado como dossiê.

A avaliação da informação que as bases poderiam fornecer foi feita por meio da consulta às Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa, específicas de cada área, que estão vigente atualmente. As regulamentações avaliadas foram: RDC/ANVISA nº 9/2015 – registro de pesquisa clínica (ANVISA, 2015), RDC/ANVISA nº 60/2014 – registro de medicamentos (ANVISA, 2014) e Resolução/CMED nº 2/2004 – regulação econômica (CMED, 2004).

A segunda base de dados avaliada, denominada *Thomson Reuters Integrity*, fornece dados sobre registro de pesquisa clínica, fase de desenvolvimento da tecnologia, autorização para comercialização fornecida pelos principais órgãos regulatórios (FDA e EMA), patentes relacionadas à tecnologia, entre outras informações (INTEGRITY, 2016). A base é atualizada constantemente, sendo possível ter acesso às referências bibliográficas utilizadas pela equipe de especialistas responsáveis por sua atualização, o que pode auxiliar na identificação de fontes primárias.

A identificação desta base ocorreu por meio de comunicação pessoal com o grupo de pesquisa em ATS coordenado pela Prof^a Erika Aragão, Professora Adjunta do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia. Por ser uma base de acesso restrito, seu uso foi garantido nas fases iniciais do trabalho por meio dos recursos da Carta Acordo BR/LOA/1100001.001 - OPAS/OMS/COPPETEC para desenvolvimento do projeto: “Desenvolvimento de Metodologia para Monitoramento do Horizonte Tecnológico no âmbito da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde”. A partir do segundo semestre de 2014, a base foi disponibilizada via Portal de Periódicos Capes.

Na terceira fase, foi identificado um conjunto de onze fontes nacionais e internacionais de informação referentes ao registro de pesquisa clínica, ao registro em comitês de ética em pesquisa envolvendo seres humanos e ao registro de comercialização de medicamentos.

Todas as fontes foram avaliadas buscando-se identificar informação sobre a descrição da nova tecnologia, evidências de eficácia clínica, potenciais riscos para os pacientes, prática clínica atual e potencial impacto para os pacientes e os sistemas de saúde. Esses itens são usualmente adotados pelas agências de MHT na elaboração de alertas ou informes sobre tecnologia emergente (EUROSCAN, 2014).

5.2 Processo de Seleção de Critérios de Filtragem e Priorização

Para a seleção dos critérios de filtragem e priorização, as atividades foram divididas em duas etapas: preparação da oficina e seleção de critérios na oficina. A preparação da oficina incluiu a definição da metodologia, identificação dos critérios na literatura, preparação do material, seleção dos atores e discussão com o cliente. Durante a oficina, foram realizadas as atividades de seleção dos critérios de filtragem e priorização.

5.2.1 Preparação da Oficina

Os critérios propostos na definição da metodologia foram selecionados a partir de uma pesquisa nos sítios eletrônicos de cada agência pertencente à rede *EuroScan* (EUROSCAN, 2016) e no suplemento especial da *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, que fez uma retrospectiva internacional sobre o tema “Early awareness and alert (EAA) methods and systems” (MIGLIORE *et al.*, 2012; PICHON-RIVIERE *et al.*, 2012; TAL e HAKAK 2012; GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012; MORRISON, 2012).

Esses critérios foram discutidos em reunião prévia com o cliente CONITEC por meio de um representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias no MS (DGITS), setor este responsável pela Secretaria Executiva da CONITEC. A equipe de trabalho decidiu propor quatro critérios de filtragem e 19 critérios de priorização.

O roteiro de atividades utilizado na oficina é apresentado no Apêndice 2, contendo a lista de critérios de filtragem e priorização propostos e suas definições.

5.2.2 Oficina para Seleção dos Critérios

A oficina ocorreu em Brasília em outubro de 2012 e contou com a participação de 22 atores estratégicos para a gestão de incorporação de tecnologias em saúde no SUS. Esses atores representavam diferentes órgãos do MS, instituições acadêmicas, agências reguladoras e secretarias de estado de saúde. Dentre esses, sete eram membros da CONITEC, cliente do sistema de MHT proposto.

Para o desenvolvimento das atividades de seleção dos critérios, foram formados cinco grupos de trabalho, contendo em média de quatro a cinco participantes. Buscou-se a formação de grupos com representação diversificada das instituições, evitando-se a concentração de representantes de uma mesma instituição em um único grupo.

As atividades durante a oficina foram estruturadas em duas fases: seleção de critérios de filtragem e de priorização. Antes de cada etapa de seleção, os grupos foram convidados a avaliar e, se necessário, sugerir alterações na redação e descrição dos critérios de filtragem e priorização, assim como sugerir alguma mudança quanto à inclusão e/ou exclusão de um novo critério.

A seleção dos critérios de priorização foi realizada em quatro etapas. Inicialmente, foi solicitado que cada participante selecionasse individualmente 10 critérios de maior importância. Após discussão das opiniões individuais no grupo, cada grupo apresentou uma opinião geral do mesmo. Assim, foram definidos como critérios de priorização, os critérios selecionados por pelo menos quatro dos cinco grupos de trabalho.

Os critérios obtidos para filtragem e priorização foram discutidos e acordados com um representante do DGITS, que representou a CONITEC – principal cliente.

5.2.3 Análise das Preferências dos Atores quanto aos Critérios de Priorização

Para melhor entender o papel dos atores envolvidos no processo de seleção dos critérios de priorização e mapear suas preferências, foi utilizada uma técnica de análise multivariada denominada Análise de Correspondência Múltipla (ACM). Essa técnica busca mapear a relação entre as categorias de variáveis qualitativas em um espaço dimensional reduzido, bem como a relação entre os objetos envolvidos na análise.

Assim, a técnica foi aplicada tendo como objetos os 22 participantes da oficina e como variáveis os critérios de priorização, cujas categorias foram: selecionado (1) e não selecionado (0). Dos 19 critérios de priorização propostos na oficina (Apêndice 2), três foram excluídos dessa análise. O critério “Potencial impacto orçamentário no SUS” foi

escolhido por todos os participantes da oficina e portanto não apresentava variabilidade para fazer parte da análise; e os critérios “Necessidade de capacitação da equipe” e “Mudanças estruturais no serviço” foram agregados ao critério “Potencial impacto no custo para o serviço”, portanto apenas o último foi considerado na análise.

Com isso, a análise foi realizada com uma matriz de 22 linhas (participantes) e 16 colunas (critérios). Todo o processamento foi realizado no programa estatístico R, versão 2.15.0, utilizando o pacote denominado *correspondence analysis* – ca (R Core Team, 2015).

5.3 Identificação de Tecnologias Emergentes

Esta etapa teve por objetivo testar a factibilidade de usar os critérios de filtragem na identificação das tecnologias emergentes, bem como as fontes de informação identificadas.

Para a identificação de tecnologias emergentes, foram utilizadas três fontes de informação: *Thomson Reuters Integrity*, *Clinical Trials* – EUA e lista dos informes publicados pelas agência de MHT. As tecnologias identificadas deveriam atender aos critérios de filtragem e a pesquisa clínica deveria ter previsão de finalização até dezembro de 2017, pela necessidade de apresentar resultados, mesmo que parciais, publicados para análise.

Foi realizado um estudo para conhecer e avaliar o potencial da base *Thomson Reuters Integrity* para a identificação de tecnologias emergentes e novas. Para isso, foi utilizado o módulo *Disease Briefings*, que possui um resumo sobre a doença, o diagnóstico e as tecnologias utilizadas no tratamento ou em fase de pesquisa clínica. Foi observado que esse módulo de pesquisa fornecia as informações: nome da tecnologia, empresa/instituição responsável, classe terapêutica, mecanismo de ação e fase de desenvolvimento.

Outra fonte avaliada foi a *Clinical Trials* – EUA (*ClinicalTrials.gov*), por meio da qual se utilizou a estratégia de busca apresentada no Quadro 4 para a identificação de medicamentos emergentes para câncer de mama. Nesta fonte de informação, utilizou-se uma estratégia de busca específica para a condição câncer de mama HER-2 positivo com metástase.

Quadro 4: Estratégia de pesquisa realizada no *Clinical Trials* – EUA.

| Campo | Termo |
|---------------------|---|
| <i>Search terms</i> | <i>HER2-positive AND metastatic</i> |
| <i>Status</i> | <i>Exclude Unknown Status</i> |
| <i>Condition</i> | <i>HER2-positive metastatic breast cancer</i> |
| <i>Phase</i> | <i>Phase 3</i> |

Outras duas tecnologias emergentes foram identificadas, uma na agência austríaca, *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment* (UJEYL *et al.*, 2015) e a outra na agência inglesa *National Institute for Health Research – Horizon Scanning Centre* (NIHR-HSC, 2015).

Um dos objetivos dessa identificação foi a seleção de tecnologias emergentes como alternativas para serem utilizadas na atividade prática de priorização, que será abordada na próxima seção.

5.4 Processo de Priorização de Tecnologias Emergentes Filtradas

Para realizar o processo de priorização, é necessário definir o método que será utilizado, os tomadores de decisão, os critérios e as tecnologias que serão as alternativas a serem escolhidas. Considerando que os critérios são aqueles definidos na seção 5.2 e as alternativas foram identificadas na seção 5.3, nesta seção será descrito o processo de escolha dos tomadores de decisão e do método de ADM adotado.

5.4.1 Escolha dos Tomadores de Decisão

Grupo Piloto

Inicialmente foi realizada uma oficina com o objetivo de testar a dinâmica do método de apoio à decisão escolhido, bem como o material (formulários e texto descritivo das tecnologias identificadas). Este primeiro grupo foi constituído por seis alunos de mestrado e doutorado do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE/UFRJ, com formação em áreas de ciências da saúde e exatas, em setembro de 2015.

Grupo Alvo da Decisão

Foram realizadas duas oficinas de priorização com dois grupos distintos, com o objetivo de avaliar a aplicabilidade dos critérios de priorização previamente escolhidos e testar um método sistemático para estabelecer prioridade, envolvendo vários pontos de vista. A primeira oficina foi realizada com o grupo alvo do MHT, os membros da CONITEC, em Brasília, em novembro de 2015. Nesse grupo, estavam presentes oito profissionais das áreas de medicina e farmácia representantes de diferentes instituições, tais como: Conselho Federal de Medicina (CFM), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), entre outros.

A segunda oficina foi realizada, em dezembro de 2015, com um grupo de 11 profissionais de saúde de formação diversa, entre enfermagem, farmácia, fisioterapia e medicina, que estavam envolvidos tanto em atividades assistenciais quanto na gerência de serviços de saúde. Este grupo fazia parte do curso de mestrado profissionalizante em ATS do Instituto Nacional de Cardiologia do MS, coordenado pela Dra. Marisa Santos. Esta foi uma forma para observar se os profissionais da prática clínica teriam uma visão muito diversa do grupo alvo.

5.4.2 Escolha dos Métodos de Priorização

Foram escolhidos os métodos TODIM – Tomada de Decisão Interativa Multicritério, para a obtenção das preferências individuais e agregação difusa, para obter as preferências em grupo. O método TODIM é baseado em uma teoria na qual é possível captar os riscos inerentes de uma escolha. Como o processo de priorização de tecnologias emergentes envolve a incerteza quanto aos benefícios e impactos oriundos da sua utilização, pode-se perceber que existe um grau de risco envolvido neste processo. Desse modo, o método TODIM foi o mais adequado para captar as preferências individuais dos participantes das oficinas sobre as tecnologias que deveriam ser priorizadas. Além disso, é um método acessível para profissionais sem formação específica nas bases técnicas dos métodos de ADM.

As decisões em saúde devem ser tomadas, preferencialmente, a partir de um grupo e não apenas por um único indivíduo. Nesses casos, o ponto de vista dos diferentes gestores em saúde envolvidos no processo deve ser considerado no resultado final. Desta forma, como última etapa de uma análise multicritério é importante ter a

agregação desses diferentes pontos de vista de forma a se obter um resultado final que expresse a opinião do grupo.

Assim, para a obtenção da preferência em grupo foi utilizado o método de agregação difusa, com o cálculo das agregações dos tipos: otimista, pessimista, média e pessimista média, conforme implementado por Nobre *et al.* (1999) e Trotta (1998).

O cálculo das preferências foi realizado com o apoio do *software* “Apoio à Tomada de Decisão Multicritério” de autoria do Prof. Sergio Miranda Freire da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Esse *software* implementou os algoritmos apresentados por Trotta (1998), que aplicou estes dois métodos no processo de decisão sobre a aquisição de tecnologias em um hospital público. O *software* foi desenvolvido para realizar uma atividade de priorização de projetos da Secretaria de Estado de Ação Social e Cidadania do Estado do Rio de Janeiro (IDH BUSSOLA, 2001).

A Figura 7 apresenta a janela gráfica do *software* que permite a descrição do cenário, sendo possível estruturar o problema por meio da descrição das alternativas, dos critérios e dos participantes. Na Figura 8, é apresentada a janela gráfica que permite a entrada dos pesos dos critérios e das preferências de cada participante para as alternativas por critérios.

Neste *software*, é possível calcular os valores de dominância parcial / total e a matriz de posição de cada participante, identificando assim as preferências individuais e do grupo para as alternativas em cada critério de avaliação. Desse modo, é possível identificar quais os critérios determinantes na priorização das alternativas. O detalhe do cálculo das preferências é apresentado no Apêndice 5 para um participante.

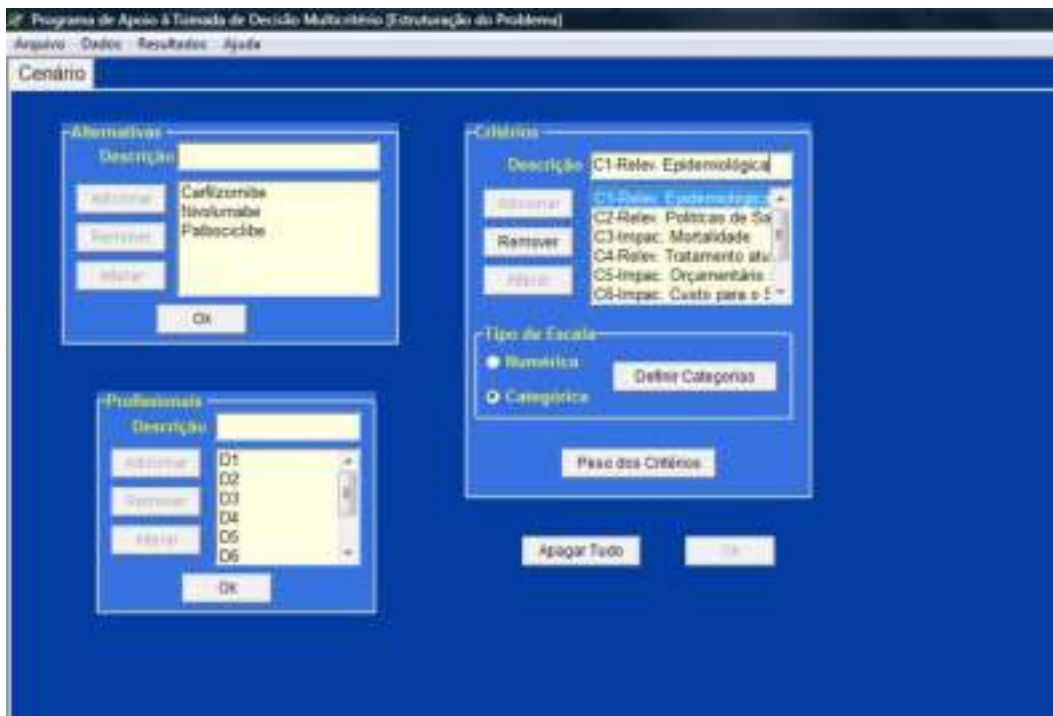


Figura 7: Janela gráfica do *software* para a estruturação do problema.

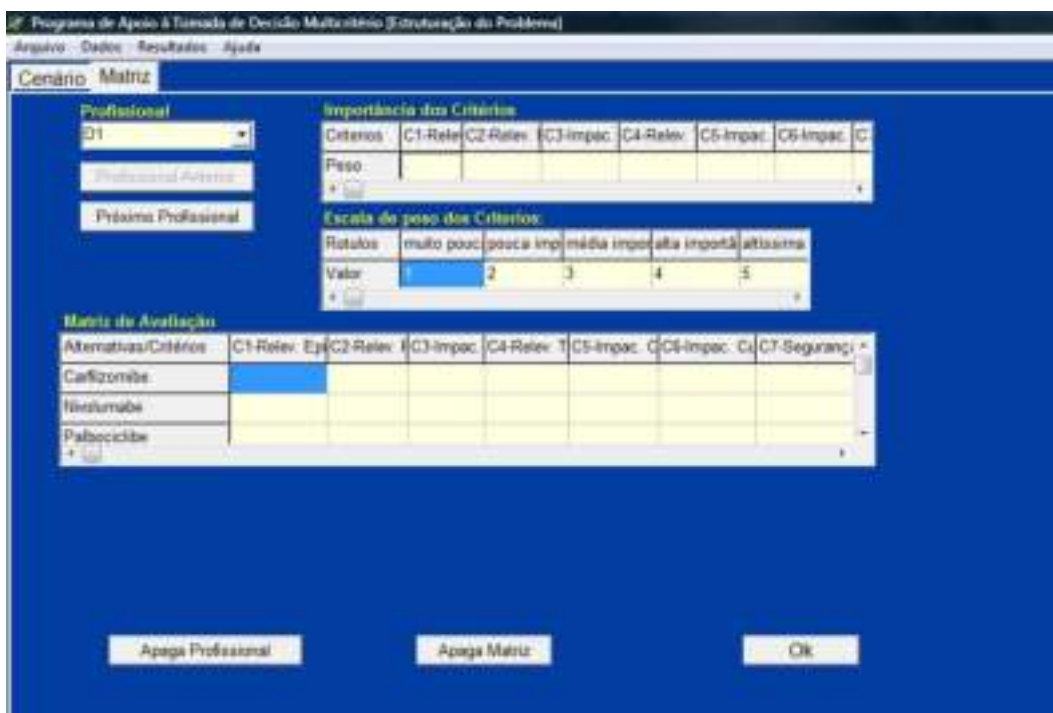


Figura 8: Janela gráfica do *software* para a entrada dos dados de cada participante.

5.4.3 Preparação do Material para a Oficina de Priorização

Um dos objetivos da identificação nas bases de informação foi a seleção de tecnologias como alternativas para serem utilizadas na atividade prática de priorização do MHT. Assim, foi utilizada uma tecnologia emergente do estudo realizado na base *Clinical Trials* - EUA, que apresentava resultados publicados.

Dado o longo processo de identificação das tecnologias e da análise das publicações, para fins da atividade prática, foi então definida uma segunda estratégia de identificação de tecnologias utilizando o material disponibilizado pelas agências de MHT internacionais. Desse modo, duas outras tecnologias emergentes foram identificadas, na agência austríaca – *Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment* (UJEYL *et al.*, 2015) e na agência inglesa – *National Institute for Health Research – Horizon Scanning Centre* (NIHR-HSC, 2015).

Após a identificação das três tecnologias, o passo seguinte foi elaborar uma síntese, com a informação disponível das tecnologias, que pudesse auxiliar sua avaliação diante dos critérios de priorização selecionados. Com isso, um material de preparação para a oficina foi elaborado e enviado com antecedência para os participantes, contendo uma carta de apresentação (Apêndice 6a), a descrição dos critérios de priorização e suas categorias (Quadro 5), a matriz de avaliação para a valoração do peso dos critérios (Quadro 6) e das preferências (Quadro 7) e uma síntese das informações disponíveis para cada tecnologia emergente (Apêndices 6b, 6c, 6d).

5.4.4 Oficina de Priorização

Inicialmente, foi realizada uma apresentação sobre a atividade proposta e, após esclarecimentos de dúvidas quanto à abordagem metodológica, as atividades foram realizadas. Foi solicitado que todos os participantes se identificassem com nome e formação profissional na matriz de avaliação, para que fosse realizada uma análise das preferências de acordo com a experiência profissional. A atividade prática consistia em duas etapas: na primeira, cada participante deveria atribuir um valor de importância, ou seja, um peso para cada critério, de acordo com a escala de pesos do Quadro 6. Na segunda, cada participante deveria atribuir valores de preferência, no Quadro 7, para as três alternativas com relação aos critérios de priorização selecionados, conforme as escalas específicas de cada critério, descrita no Quadro 5.

Quadro 5: Critérios de Priorização – Definições e Categorias de Avaliação.

| | |
|---|---|
| <p>C1 – Relevância Epidemiológica: Avaliar o número de indivíduos que possuem a doença e que potencialmente poderiam se beneficiar com a tecnologia no país.</p> <p>Escala: 1 – muito pequena 2 – pequena 3 – média 4 – grande 5 – muito grande</p> | <p>C5 – Potencial impacto orçamentário no SUS: Avaliar a estimativa do impacto financeiro no orçamento do SUS com a compra da tecnologia.</p> <p>Escala: 1 – muito grande 2 – grande 3 – médio 4 – pequeno 5 – não haverá impacto</p> |
| <p>C2 – Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS¹: Avaliar se a tecnologia está inserida em uma política de saúde prioritária para o SUS.</p> <p>Escala: 1 – não inserida 2 – inserida em 1 política 3 – inserida em mais de 1 política</p> | <p>C6 – Potencial impacto no custo para o serviço: Avaliar o custo potencial para implantar a tecnologia no serviço de saúde (por exemplo: mudanças de infraestrutura, capacitação e contratação de recursos humanos).</p> <p>Escala: 1 – muito grande 2 – grande 3 – médio 4 – pequeno 5 – não haverá impacto</p> |
| <p>C3 – Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade: Avaliar o impacto que a tecnologia tem nos indivíduos com a doença em termos de mortalidade (avaliar desfechos como sobrevida global e sobrevida livre de progressão de doença).</p> <p>Escala: 1 – muito baixo 2 – baixo 3 – médio 4 – alto 5 – muito alto</p> | <p>C7 – Segurança: Avaliar o impacto da quantidade e gravidade dos eventos adversos que a tecnologia causa.</p> <p>Escala: 1 – muito grande 2 – grande 3 – médio 4 – pequeno 5 – não haverá impacto</p> |
| <p>C4 – Relevância da tecnologia no tratamento atual da doença: Avaliar se a tecnologia nova pode ser uma inovação radical, substitutiva ou complementar àquelas existentes. Nos casos em que pode ser complementar ou substitutiva, avaliar os resultados dos benefícios clínicos que são mais promissores.</p> <p>Escala: 1 – tecnologia complementar 2 – tecnologia substitutiva 3 – inovação radical</p> | |

¹ Critério considerado no Regimento interno da CONITEC.

² Definição: *EuroScan* International Network - <http://Euroscan.org.uk/>

Quadro 6: Matriz de Avaliação – Importância (Peso) dos Critérios.

| | |
|------------------------|--------------------------|
| Nome do Participante: | Código (não preencher) : |
| Formação Profissional: | |

| IMPORTÂNCIA DOS CRITÉRIOS | | | | | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|--|---|--|--|--|----------------------|
| CRITÉRIOS | C1: Relevância Epidemiológica | C2: Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS | C3: Impacto da tecnologia na mortalidade do grupo elegível | C4: Relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar) | C5: Potencial impacto orçamentário no SUS | C6: Potencial impacto no custo para o serviço | C7: Segurança |
| Importância do critério (peso) | | | | | | | |

Escala Categórica para avaliar a importância dos critérios:

- 1 = muito pouca importância
- 2 = pouca importância
- 3 = média importância
- 4 = alta importância
- 5 = altíssima importância

Quadro 7. Matriz de Avaliação – Valores de Preferências para cada Tecnologia.

| | |
|------------------------|--------------------------|
| Nome do Participante: | Código (não preencher) : |
| Formação Profissional: | |

| VALORAÇÃO DAS ALTERNATIVAS DE ACORDO COM OS CRITÉRIOS | | | | | | | |
|---|-------------------------------|---|--|---|---|---|---------------|
| CRITÉRIOS | | | | | | | |
| | C1: Relevância Epidemiológica | C2: Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS | C3: Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade | C4: Relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar) | C5: Potencial impacto orçamentário no SUS | C6: Potencial impacto no custo para o serviço | C7: Segurança |
| ALTERNATIVAS | | | | | | | |
| Carfilzomibe Mieloma múltiplo recidivado | | | | | | | |
| Nivolumabe Melanoma avançado | | | | | | | |
| Palbociclibe Câncer de mama avançado | | | | | | | |

Observação: Categorias dos critérios no Quadro 5.

6 RESULTADOS

As etapas da metodologia de MHT proposta são apresentadas na Figura 9 e descritas a seguir. Apesar de constar na figura, a etapa 1 (Definição do Cliente e da Tecnologia) não será aqui descrita, pois faz parte das premissas definidas anteriormente.



Figura 9: Esquema das principais etapas da metodologia de MHT propostas na tese.

6.1 Identificação e Filtragem de Tecnologias Emergentes

6.1.1 Critérios de Filtragem

Para a identificação das tecnologias emergentes do tipo medicamento para câncer de mama, foram escolhidos dois critérios entre os quatro propostos: horizonte de tempo e inovação.

Para o critério horizonte de tempo, a prospecção deverá ser realizada na fase III de pesquisa clínica. Para atender ao critério inovação, a tecnologia deverá ser classificada em uma das seguintes condições: totalmente nova sem opção terapêutica ou apresentar grande potencial de eficácia ou menor número/gravidade de eventos adversos em relação às opções padronizadas de tratamento.

6.1.2 Fontes para Identificação de Tecnologias Emergentes

Dentre as fontes de informação pesquisadas, as mais promissoras para a identificação de tecnologias emergentes foram aquelas referentes à pesquisa clínica e aos sítios eletrônicos das agências de MHT pertencentes à *EuroScan*. As melhores fontes de pesquisa clínica são as do governo americano e europeu, *Clinical Trial* – EUA e *Clinical Trials* – UE, respectivamente, devido ao acesso livre e por apresentar informação detalhada sobre as pesquisas em andamento e resultados com *links* para os artigos em periódicos indexados, quando informado pelos responsáveis do estudo. A única desvantagem das duas bases é que os responsáveis pelo estudo podem publicar os resultados das pesquisas em até 1 ano após a sua finalização (EMA, 2016; FDA 2016), mesmo que possuam publicação em periódicos indexados.

De um modo geral, as outras fontes de informação pesquisadas não foram satisfatórias para a identificação de tecnologias emergentes. A análise direta da base de pesquisa clínica da Anvisa ficou prejudicada devido ao acesso restrito a essa base. Contudo, essa tem potencial para auxiliar na identificação de tecnologias emergentes. Em contrapartida, as bases de pesquisa clínica dos laboratórios farmacêuticos disponibilizam alguma informação e podem ser úteis, mas devem ter uma avaliação crítica e comparativa com outras fontes, uma vez que pode existir conflitos de interesse na informação apresentada.

6.1.3 Identificação de Tecnologias Emergentes

6.1.3.1 Fonte *Thomson Reuters Integrity*

A análise da fonte *Thomson Reuters Integrity* resultou em quatro tecnologias emergentes, conforme apresentado na Figura 10. Essas tecnologias são classificadas como biológicos para o câncer de mama em fase III de pesquisa clínica, a saber: *Denosumab*, *Ramucirumab*, *CMAB-302* e *E75 vaccine – NeuVax*.

A busca por resultados publicados sobre essas pesquisas clínicas resultou em informação para apenas uma das tecnologias (*Denosumab*) que, na realidade, não atendia aos critérios de filtragem, pois não era uma inovação e também não se classificava como uma tecnologia emergente ou nova, visto que já se encontrava registrada anteriormente na Anvisa para a indicação pesquisada (BULA PROLIA, 2016).

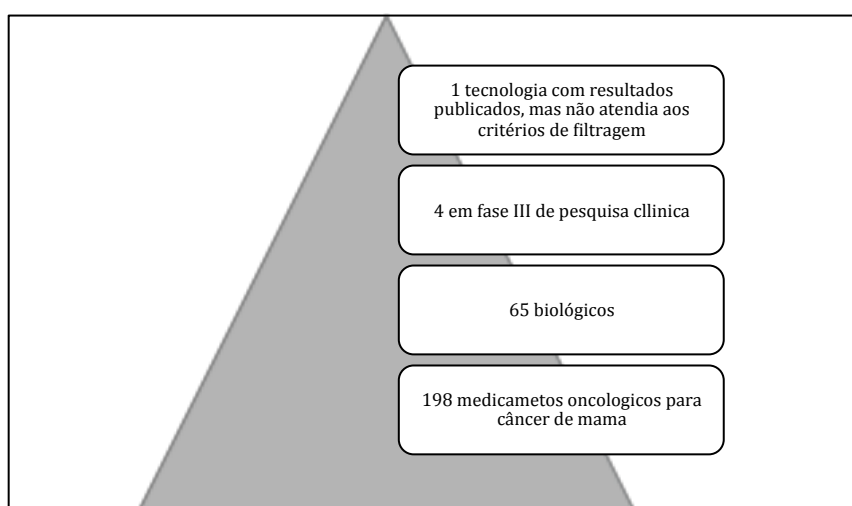


Figura 10: Identificação de tecnologia emergente na Thomson Reuters Integrity.

6.1.3.2 Fonte *Clinical Trials* – EUA

A pesquisa realizada no *ClinicalTrials.gov* identificou 53 registros de medicamentos em fase III de pesquisa clínica para a condição câncer de mama metastático. Dessas, apenas 35 possuíam informação quanto ao andamento da pesquisa. Assim, foram selecionadas as 10 tecnologias que atendiam aos critérios de filtragem com data prevista para finalização do estudo até dezembro de 2017, apresentados no Quadro 8.

Quadro 8: Tecnologias emergentes identificadas no *Clinical Trials* - EUA.

| Identificação do Estudo | Tecnologia | Indicação | Status do estudo* | Publicação com Resultados |
|------------------------------|--|--|---|--|
| NCT01160211 (ALTERNATIVE) | lapatinibe + trastuzumabe + inibidor de aromatase (letrozol, anastrozol ou exemestano) | Primeira e segunda linha de tratamento para câncer de mama metastático, na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e HER-2 positivo | Estudo em andamento, recrutando pacientes | Apenas <i>abstract</i> descrevendo o protocolo de pesquisa |
| NCT01007942 (BOLERO-3) | everolimus + vinorelbina + trastuzumabe | câncer de mama metastático ou localmente avançado HER-2 positivo | Estudo completo e com publicação | Sim |
| NCT00876395 (BOLERO-1) | everolimus + paclitaxel + trastuzumabe | câncer de mama metastático ou localmente avançado HER-2 positivo | Estudo em andamento com recrutamento finalizado e com publicação. | Sim |
| NCT00968968 | lapatinibe + trastuzumabe | câncer de mama metastático HER-2 positivo | Estudo em andamento com recrutamento finalizado e sem resultados. | Apenas abstract descrevendo o protocolo de pesquisa |
| NCT02213744 (HERMIONE) | MM-302 + trastuzumabe | câncer de mama metastático ou localmente avançado HER-2 positivo | Estudo em andamento, recrutando pacientes | Apenas abstract descrevendo o protocolo de pesquisa |
| NCT01633060 (BELLE-3) | buparlisibe (BKM120) + fulvestranto | câncer de mama metastático ou localmente avançado, na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e HER-2 negativo. Pacientes tratados com inibidores de aromatase e progressão com ou após tratamento com inibidores da proteína mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) | Estudo em andamento, recrutando pacientes | Apenas abstract descrevendo o protocolo de pesquisa |

Quadro 8: (continuação)

| Identificação do Estudo | Tecnologia | Indicação | Status do estudo* | Publicação com Resultados |
|---------------------------|--------------------------------------|--|---|--|
| NCT01610284 (BELLE-2) | buparitsibe (BKM120) + fulvestranto | câncer de mama metastático ou localmente avançado, na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e HER-2 negativo. Paciente refratários aos inibidores de aromatase | Estudo em andamento, recrutando paciente | Apenas <i>abstract</i> descrevendo o protocolo de pesquisa |
| NCT01942135 (PALOMA-3) | palbociclibe+ fulvestranto | câncer de mama metastático com receptor de estrogênio positivo e HER-2 negativo, com progressão da doença após terapia endócrina. | Estudo em andamento com recrutamento finalizado e resultado publicado | Sim |
| NCT01958021 (MONALEESA-2) | LEE011 + letrozol | câncer de mama avançado, na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e HER-2 negativo, sem tratamento anterior para a doença avançada | Estudo em andamento com recrutamento finalizado e sem resultado | Não |
| NCT01740427 (PALOMA-2) | palbociclibe (PD-0332991) + Letrozol | câncer de mama avançado, na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e HER-2 negativo, sem tratamento anterior para a doença avançada | Estudo em andamento com recrutamento finalizado e sem resultado | Apenas <i>abstract</i> descrevendo o protocolo de pesquisa |

* Status até 21 de Janeiro de 2016.

6.2 Fontes para Síntese de Informação da Tecnologia

Após realizar a identificação e filtragem das tecnologias emergentes, o passo seguinte foi realizar a priorização de quais delas seriam monitoradas e avaliadas. Antes disso, é necessário sintetizar a informação relevante sobre a tecnologia para auxiliar no processo de priorização. Nesse sentido, foi analisado um conjunto de fontes que pudessem fornecer a informação sobre os diferentes aspectos das tecnologias.

Foram selecionadas 15 potenciais fontes de informação, sendo 10 internacionais e cinco nacionais. Essas fontes compreendem dados referentes a registro de pesquisa clínica (n=11), registro de comitês de ética em pesquisa envolvendo seres humanos (n=1), registro de comercialização de medicamentos (n=2) e questões econômicas (n=1). No Quadro 9, são apresentadas as fontes mencionadas acima e seu conteúdo, respectivamente.

Entre as informações que podem ser obtidas nas fontes identificadas, destaca-se a “Descrição da Nova Tecnologia” presente em 100% das fontes pesquisadas. Para a “Prática Clínica Atual”, foi encontrada informação em 80% (n=12) das fontes, sendo que foi considerado como informação a presença da descrição do tratamento para o braço controle da pesquisa clínica, sem no entanto mencionar o tratamento que faz parte de protocolos ou diretrizes terapêuticas para a indicação avaliada.

A dimensão sobre “Evidências de Eficácia Clínica” estava presente em 67% (n=10) e a “Segurança” estava presente em 60% (n=9) das fontes. Nenhuma fonte apresentou informação que pudesse compor o “Potencial Impacto para os Pacientes” e “Potencial Impacto para o Sistema”.

Entre as fontes de informação avaliadas, aquelas que têm maior potencial para a identificação de tecnologias emergentes são as bases de pesquisa clínica. As demais fontes de informação avaliadas têm potencial para fornecer informação para a avaliação e elaboração de informes em MHT, com exceção das fontes *WHO International Clinical Trials Registry Platform*, *International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)*, *Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC)*, *National Cancer Institute at the National Institute of Health (NCI)* e o Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Sisnep), que não apresentam informação suficiente para avaliar uma tecnologia.

Quadro 9: Descrição das fontes de informação, tipo de informação e acesso.

| Fontes de Informação | Informação para um informe de MHT | | | | | Acesso | Uso da Fonte para o MHT |
|--|-----------------------------------|--------------------------------|-----------|-----------------------|----|----------|---------------------------|
| | Descrição da Nova Tecnologia | Evidências de Eficácia Clínica | Segurança | Prática Clínica Atual | | | |
| Registro de pesquisa clínica – ANVISA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Fechado | Identificação |
| Registro de medicamentos – ANVISA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | NI | Fechado | Avaliação |
| Regulação econômica de medicamentos – ANVISA | ✓ | ✓ | NI | ✓ | ✓ | Fechado | Avaliação |
| <i>Thomson Reuters Integrity</i> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | NI | Restrito | Avaliação |
| <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> | ✓ | NI | NI | NI | ✓ | Livre | NIU |
| <i>Clinical Trial – EUA</i> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Livre | Identificação e Avaliação |
| <i>Clinical Trials – UE</i> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Livre | Identificação e Avaliação |
| <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number (SRCTN)</i> | ✓ | NI | NI | NI | ✓ | Livre | NIU |
| Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) | ✓ | NI | NI | NI | ✓ | Livre | NIU |
| <i>National Cancer Institute at the National Institute of Health (NCI)</i> | ✓ | NI | NI | NI | ✓ | Livre | NIU |
| Sisnep | ✓ | NI | NI | - | | Livre | NIU |
| FDA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Livre | Avaliação |
| EMA | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Livre | Avaliação |
| <i>Roche Trials Database</i> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Livre | Identificação |
| <i>GSK - Clinical Study Register</i> | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Livre | Identificação |

Fonte: Sítios eletrônicos das fontes (Apêndice 4). Legenda: ✓ = Sim, existe informação; NI = Não informado; NIU = Não utilizado.

Entre as fontes para avaliação da tecnologia, o FDA é o mais completo, pois, além da informação sobre o registro para comercialização, a base disponibiliza os documentos que embasaram o pedido de registro da tecnologia. Seu acesso é livre, sendo possível acessar relatórios com resultados de eficácia clínica, segurança e comparações com as tecnologias empregadas atualmente para a mesma indicação.

A análise direta das informações contidas nas três bases de dados da Anvisa ficou prejudicada pela impossibilidade de acesso a elas, devido ao acesso restrito. Entretanto, algumas informações relativas ao registro podem ser parcialmente encontradas no sítio eletrônico da agência, por meio do bulário eletrônico de medicamentos e informação sobre a empresa detentora do registro. Além disto, no caso da base de dados de regulação econômica, o preço máximo do medicamento é divulgado periodicamente ao público no sítio eletrônico da agência. Desse modo, a base da Anvisa pode ser útil para obter informação sobre as tecnologias utilizadas atualmente e que poderão vir a ser os comparadores de tecnologias emergentes.

Uma análise foi realizada com as fontes identificadas e o potencial delas para fornecer informação sobre as tecnologias diante dos critérios. Assim, para o critério de filtragem horizonte de tempo, considerando que será necessária a informação sobre a fase da pesquisa clínica em que a tecnologia se encontra, todas as fontes de informação sobre pesquisa clínica são capazes de fornecer essa informação.

O segundo critério de filtragem, denominado inovação, é difícil de ser avaliado, pois alguns protocolos de pesquisa clínica podem classificar a tecnologia em desenvolvimento como inovação. A comprovação que a tecnologia é inovadora poderá ser encontrada em alguns casos só ao final do estudo, não sendo possível avaliar em fases iniciais do mesmo, que é o foco do MHT. A informação sobre a tecnologia padrão em comparação está disponível nas fontes de pesquisa clínica e, deste modo, pode ser utilizada como fontes para identificar alguma vantagem da tecnologia que está sendo desenvolvida.

Assim, as bases sobre pesquisa clínica podem ser utilizadas como uma aproximação para se avaliar o critério de inovação. As informações oriundas dos laboratórios farmacêuticos Roche e GSK e de registro de pesquisa clínica brasileiro (REBEC) não podem ser utilizadas para fornecer informação para este critério, pois não possuem dados detalhadas do estudo. No caso dos laboratórios farmacêuticos, existe um conflito de interesse na classificação da tecnologia como inovadora, uma vez que essa informação agrega maior valor de mercado para a tecnologia.

Com relação aos critérios de priorização, todas as fontes de informação identificadas não possuem dados que possam ser utilizados para sua avaliação, com exceção do critério segurança, para o qual algumas fontes apresentam informação sobre eventos adversos causados pela tecnologia em pesquisa clínica. Assim, as bases *Clinical Trial* - EUA, *Clinical Trial* – UE, *Roche Trials Database*, FDA e EMA foram avaliadas como satisfatórias para atender ao critério segurança. Para os demais critérios de priorização, as fontes pesquisadas não fornecem informação para sua avaliação, sendo necessário a busca na literatura por outras fontes de informação que forneçam subsídios para sua avaliação, com dados epidemiológicos, protocolos clínicos e dados econômicos, por exemplo, conforme apresentadas na Figura 9.

6.3 Priorização de Tecnologias Filtradas

6.3.1 Critérios Selecionados

Na oficina de priorização, foram escolhidos oito critérios que serão utilizados no processo de priorização, apresentados no Quadro 10..

Quadro 10: Critérios de priorização para Monitoramento do Horizonte Tecnológico.

| Critérios Finais | Sigla | Seleção pelos Grupos |
|---|--------------|-----------------------------|
| Relevância Epidemiológica | Rep | todos |
| Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS | Prio | todos |
| Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade | MT | todos |
| Relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar) | RTec | todos |
| Potencial impacto orçamentário no SUS | O | todos |
| Segurança | SG | todos |
| Potencial impacto no custo para o serviço | CS* | quatro |
| Aspectos legais, éticos e sociais | LES | quatro |

*CS revisado: composto pelos três aspectos: custo para serviço, necessidade de capacitação e mudanças estruturais no serviço.

6.3.1.1 Análise das Preferências Quanto aos Critérios de Priorização

Utilizando a técnica multivariada na análise das preferências dos participantes, foi obtido um novo espaço dimensional composto pela primeira e a segunda dimensão em vez das 16 dimensões correspondentes aos critérios de priorização inicialmente avaliados. Nessas duas novas dimensões (Figura 11) estão contidos 70,3% da representatividade dos dados, sendo que a dimensão 1, eixo horizontal, representa 46,8% e a dimensão 2, eixo vertical, representa 23,5%.

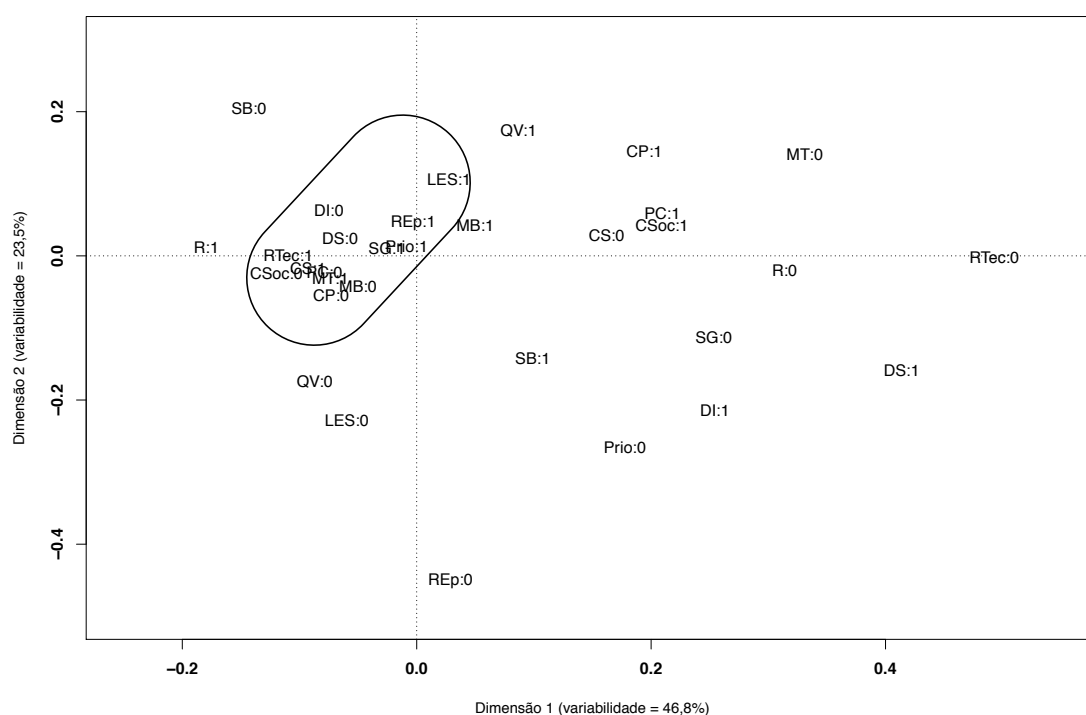


Figura 11: Mapa de correspondência das categorias dos critérios de priorização

Legenda:

Critérios – **Rep**: Relevância Epidemiológica; **Prio**: Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS; **MT**: Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade; **RTec**: Relevância da tecnologia no tratamento atual (inovação radical, substitutiva ou complementar); **CS**: Potencial impacto no custo para o serviço; **SG**: Segurança; **LES**: Aspectos legais, éticos e sociais; **MB**: Impacto da tecnologia na morbidade; **QV**: Impacto da tecnologia na qualidade de vida; **SB**: Impacto da tecnologia na sobrevivência do paciente; **DS**: Impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço; **DI**: Potencial para difusão inapropriada; **CP**: Potencial impacto no custo para o paciente; **CSoc**: Potencial impacto no custo para sociedade; **PC**: Mudanças na prática clínica; **R**: Robustez da evidência disponível.

Índice numérico – 1: critério selecionado e 0: critério não selecionado.

Os valores de contribuição (inércia) dos critérios que caracterizam as dimensões 1 e 2 estão destacados na Tabela 6. A dimensão 1 (Figura 11) é caracterizada pelas questões sobre a evidência disponível e a relevância que a tecnologia possui, pois os critérios com maior contribuição (inércia) foram “Robustez da evidência disponível” (R), “Relevância da tecnologia no tratamento atual” (RTec). Os critérios foram julgados como relevantes para a priorização à esquerda da dimensão 1. Em oposição, à direita da dimensão 1 foram julgados como irrelevantes para a priorização.

Tabela 6: Contribuição dos critérios para a formação das dimensões 1 e 2 (inércia).

| Critério | Contribuição (Inércia) para a formação da dimensão (%) | |
|----------|--|-------------|
| | Dimensão 1 | Dimensão 2 |
| Rep | 0 | 14,3 |
| Prio | 0,5 | 2,3 |
| MT | 8,6 | 3,1 |
| MB | 0,8 | 1,2 |
| QV | 2,6 | 21,2 |
| SB | 4,9 | 20,2 |
| DS | 9,5 | 2,8 |
| RTec | 18,9 | 0 |
| DI | 6,7 | 9,5 |
| CP | 5,0 | 5,5 |
| CSoc | 8,8 | 0,7 |
| CS | 5,2 | 0,3 |
| PC | 5,8 | 0,9 |
| R | 19,8 | 0,2 |
| SG | 2,2 | 0,9 |
| LES | 0,6 | 17,0 |

A dimensão 2 reflete questões que representam impacto da tecnologia na vida do paciente, pois os critérios com maior dispersão foram “Impacto da tecnologia na sobrevivência do paciente” (SB), “Impacto da tecnologia na qualidade de vida no grupo elegível” (QV) e “Aspectos legais, éticos e sociais” (LES). Esta dimensão reflete um antagonismo desses critérios, uma vez que na parte superior foi selecionado como relevante a QV e o LES e, em contrapartida, na parte inferior foi selecionado o SB como relevante.

Os oito critérios de priorização finais selecionados estão localizados na região à esquerda da dimensão 1, próximo à origem dos eixos, destacado na Figura 11 e ampliado na Figura 12.

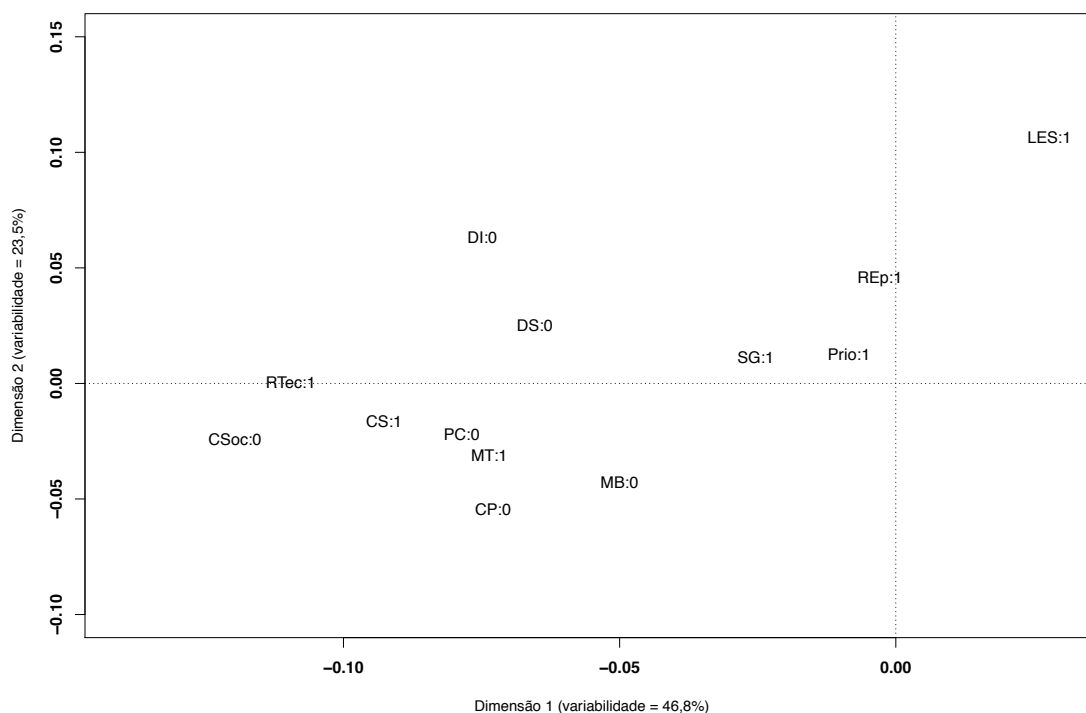


Figura 12: Mapa de correspondência ampliado da área marcada na Figura 11 – categorias dos critérios de priorização

Legenda:

Critérios – **Rep**: Relevância Epidemiológica; **Prio**: Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS; **MT**: Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade; **RTec**: Relevância da tecnologia no tratamento atual (inovação radical, substitutiva ou complementar); **CS**: Potencial impacto no custo para o serviço; **SG**: Segurança; **MB**: Impacto da tecnologia na morbidade; **DS**: Impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço; **DI**: Potencial para difusão inapropriada; **CP**: Potencial impacto no custo para o paciente; **CSoc**: Potencial impacto no custo para sociedade; **PC**: Mudanças na prática clínica.

Índice numérico – 1: critério selecionado e 0: critério não selecionado.

O mapa de correspondência da Figura 13 apresenta a distribuição dos 22 atores participantes da oficina no novo plano bidimensional, no qual observar-se que aproximadamente metade está agrupada à esquerda da dimensão 1, próxima à região dos oito critérios finais de priorização, sendo que os outros estão distribuídos de modo aleatório nas direções opostas a esta região.

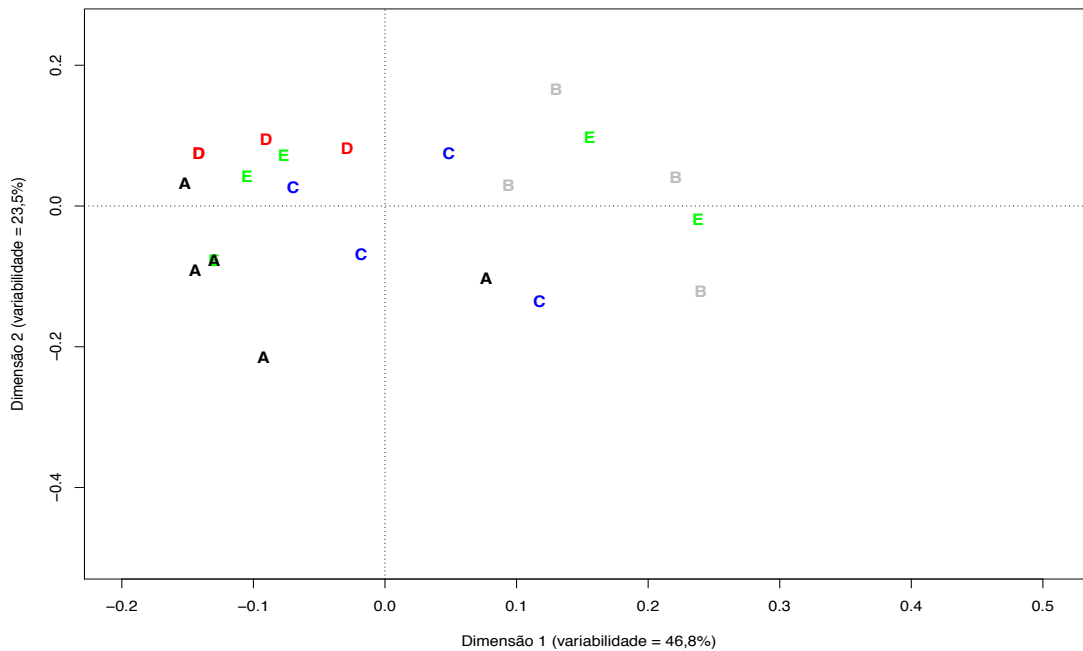


Figura 13: Mapa de correspondência da posição dos grupos.

Na análise da posição desses atores, considerando o grupo ao qual este pertencia, observou-se que os grupos A e D foram os grupos mais homogêneos, sendo que no grupo A um membro se distanciou dos outros. Os grupos A e D estão localizados na região em que se encontram os oito critérios finais de priorização selecionados. As características de ambos os grupos são similares com relação à dispersão sobre a dimensão 1, com seus participantes localizados na região à esquerda da dimensão 1 caracterizada pela seleção dos critérios RTec, R, MT e CS. Entretanto, ao avaliar estes dois grupos pela perspectiva da dimensão 2, esta semelhança não existe, pois os grupos se encontram em regiões opostas no mapa. O grupo A está localizado na região inferior, representada pela seleção do critério SB, ao passo que, o grupo D está localizado na região superior da dimensão 2, representada pela seleção dos critérios QV e LES.

Os demais grupos, B, C e E, são mais heterogêneos entre si e se mostram dispersos com relação aos oito critérios finais de priorização. Maiores detalhes podem ser vistos em Nascimento *et al.* 2016 (Apêndice 7).

6.3.2 Seleção das Alternativas

Após consulta às fontes selecionadas, foi escolhida como alternativa para a atividade de priorização o palbociclibe, da fonte *Clinical Trials* – EUA, e o carfilzomibe e o nivolumabe, das agências de MHT internacionais.

O medicamento palbociclibe está sendo testado para a condição de câncer de mama avançado com receptor de estrogênio positivo e HER-2 negativo, na pesquisa clínica NCT01942135, como tecnologia complementar ao fulvestranto que já é utilizado nessa condição (TURNER *et al.*, 2015). Existem outras pesquisas clínicas (NCT01740427, NCT02297438 e NCT02028507) testando o palbociclibe como tecnologia complementar na condição de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa sem tratamento prévio; entretanto, até o momento, essas pesquisas não possuem resultados publicados (Apêndice 6d).

A tecnologia carfilzomibe (Apêndice 6b) está sendo testada para a condição mieloma múltiplo recidivado como tecnologia complementar às tecnologias utilizadas com diferentes comparadores, como lenalidomida, bortezomibe, e corticóides como dexametasona e prednisolona, nas pesquisas clínicas NCT01080391, NCT01568866, NCT02412878 e NCT01302392 (NIHR, 2015; STEWART *et al.*, 2015; DIMOPOULOS *et al.*, 2015).

A tecnologia nivolumabe (Apêndice 6c) está sendo testada para a condição de melanoma não ressecável ou metastático como uma tecnologia complementar e substitutiva das tecnologias utilizadas, com diferentes comparadores como dacarbazina, ipilimumabe, carboplatina, paclitaxel e sargramostim, nas pesquisas clínicas NCT01721746, NCT01721772, NCT01844505 e NCT02339571 (UJEYL *et al.*, 2015; LARKIN *et al.*, 2015; WEBER *et al.*, 2015).

6.3.3 Processo de Decisão Multicritério

Grupo piloto

Com o grupo do PEB/COPPE/UFRJ, foi possível avaliar o material de apoio e observar as dificuldades na aplicação do método, o que serviu para aprimorar o material a ser utilizado na atividade com o público alvo: membros da CONITEC e INC. As melhorias realizadas foram referentes à melhor redação das categorias e dos critérios de avaliação e melhor organização da informação na síntese sobre a tecnologia.

6.3.3.1 Decisão em grupo

Quanto aos resultados obtidos, os grupos CONITEC e INC não apresentaram semelhança para a ordenação final das tecnologias em nenhum tipo de agregação. A única semelhança foi em relação à prioridade máxima da tecnologia nivolumabe, que ocorreu para três dos quatro tipos de agregação. A Tabela 7 apresenta um resumo da ordenação final mais frequente entre os dois grupos para as três tecnologias. As Figuras 14 e 15 apresentam os gráficos de radar com as ordenações das três tecnologias em cada tipo de agregação difusa.

Tabela 7: Ordenação final das tecnologias para os grupos.

| Alternativas | Grupos | |
|--------------|------------------|---------------|
| | CONITEC (n=8) | INC (n=11) |
| nivolumabe | 1º | 1º |
| palbociclibe | 2º | 3º |
| carfilzomibe | 3º | 2º |

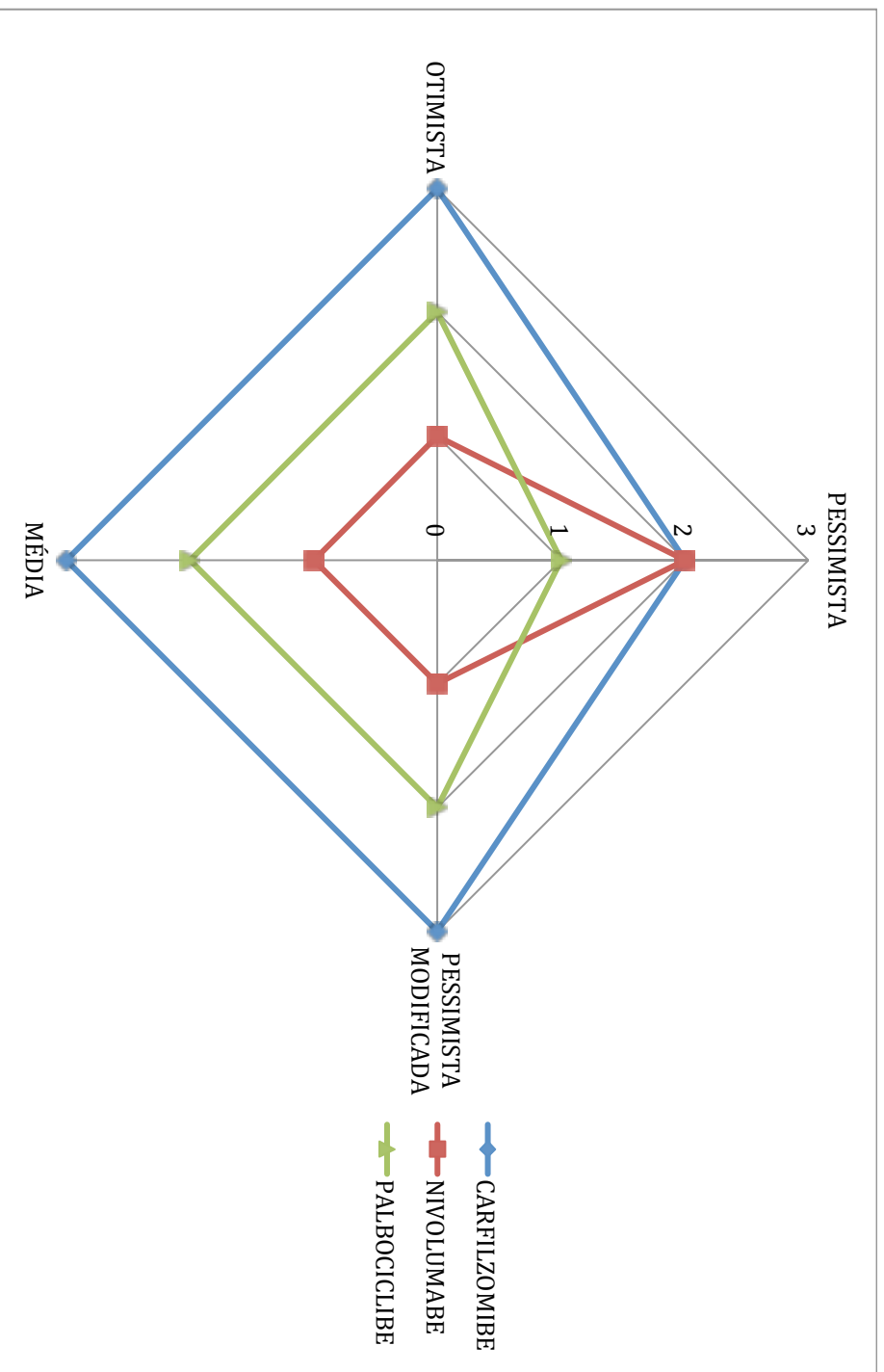


Figura 14: Gráfico de radar com ordenação final das tecnologias para o grupo CONITTEC – diferentes métodos de agregação.

(Legenda: Valores no raio = posição da tecnologia da ordem de preferência).

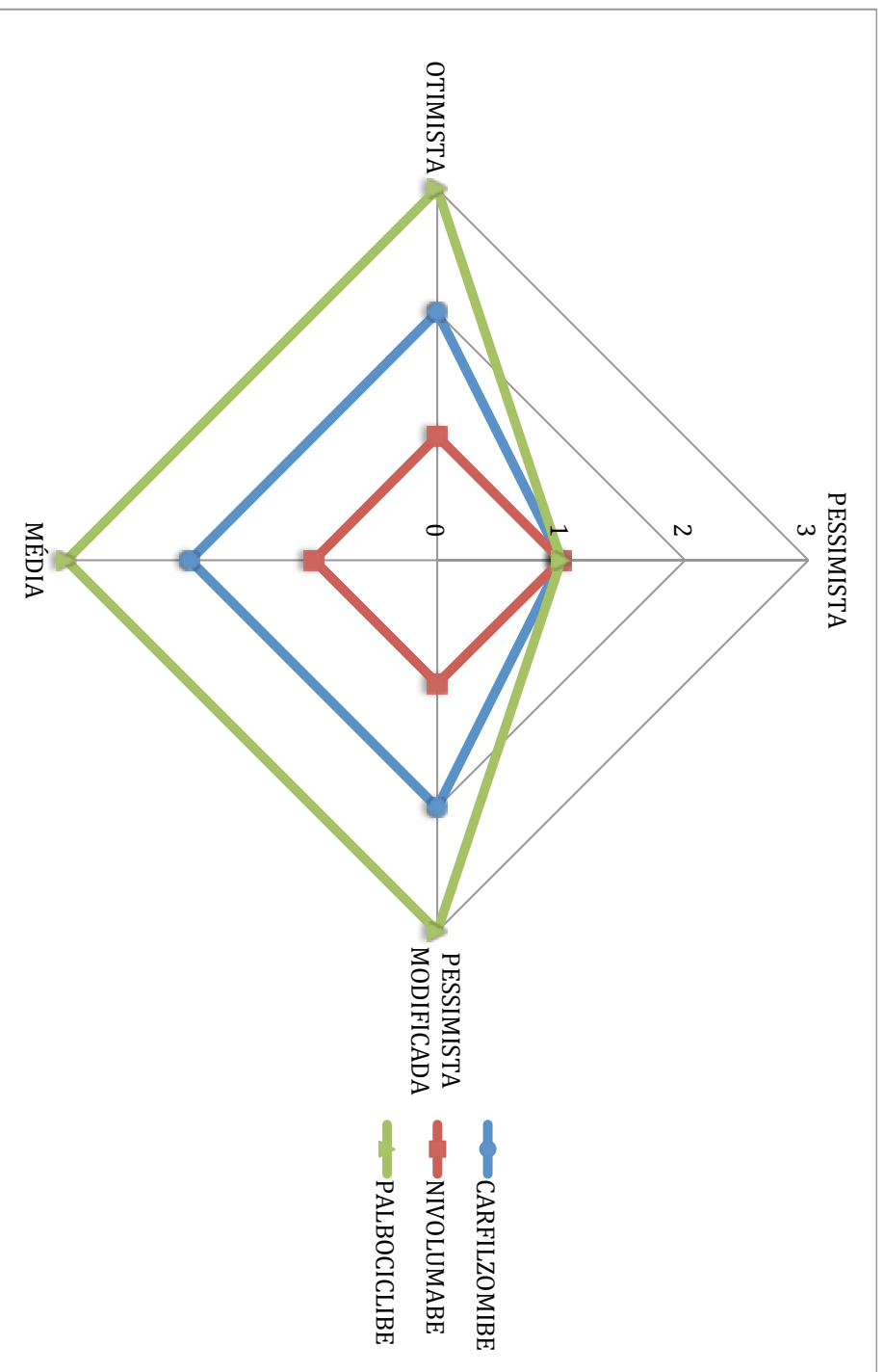


Figura 15: Gráfico de radar com ordenação final das tecnologias para o grupo INC – diferentes métodos de agregação.

(Legenda: Valores no raio = posição da tecnologia da ordem de preferência).

6.3.3.2 Decisão individual

Ao analisar a ordenação das tecnologias pelos participantes dentro de cada grupo, observa-se que existem diferenças entre as prioridades atribuídas às tecnologias sem, no entanto, relação direta com a formação profissional, conforme apresentado na Tabela 8. Os enfermeiros apresentam maior concordância entre a segunda (67% para o palbociclibe) e terceira (67% para o carfilzomibe) posição de prioridades. Os farmacêuticos não apresentam concordância entre os participantes para a primeira e segunda posição de prioridade. Havia apenas um fisioterapia no grupo, assim não foi possível comparar sua preferência com a de um colega de profissão. Por fim, os médicos variaram suas preferências, parecendo ser mais concordante com a primeira e terceira posição de prioridades.

A Tabela 9 apresenta a frequência (%) das três tecnologias nas três posições de prioridade, na qual é possível observar que o grupo do PEB/COPPE/UFRJ apresentou maior consenso entre os participantes para a primeira posição de prioridade, com 67% para o nivolumabe. Para as demais posições de prioridade, houve empate entre os participantes. No grupo da CONITEC, é possível observar que houve maior consenso para a terceira posição, com 75% de escolha para o carfilzomibe. Nas demais posições de prioridade não houve consenso: por exemplo, o nivolumabe obteve empate para a primeira e segunda posições (50%). No grupo INC, o consenso ocorreu para a terceira posição, ocupada pelo palbociclibe, com 64% das escolhas. Do mesmo modo que no grupo CONITEC, não houve consenso para a primeira e segunda posições, com empate de escolhas para o nivolumabe em ambas posições.

Tabela 8: Frequência de escolha das tecnologias por posição de prioridade entre os participantes.

| Grupos | Posição de prioridade | | | | | | | | |
|----------------|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 1º | 1º. | 1º. | 2º. | 2º. | 2º. | 3º. | 3º. | 3º. |
| | C | N | P | C | N | P | C | N | P |
| Enfermeiro | 33 | 33 | 33 | 0 | 33 | 67 | 67 | 33 | 0 |
| Farmacêutico | 33 | 50 | 17 | 33 | 50 | 17 | 33 | 0 | 67 |
| Fisioterapeuta | 100 | 0 | 0 | 0 | 100 | 0 | 0 | 0 | 100 |
| Médico | 11 | 56 | 33 | 33 | 44 | 33 | 56 | 0 | 33 |

Legenda: C = carfilzomibe; N = nivolumabe; P = palbociclibe.

Tabela 9: Frequência de escolha entre os grupos.

| Grupos | Posição de prioridade | | | | | | | | |
|---------|-----------------------|-----|------|------|-----|-----|-----|-----|------|
| | 1° | 1°. | 1°. | 2°. | 2°. | 2°. | 3°. | 3°. | 3°. |
| | C | N | P | C | N | P | C | N | P |
| CONITEC | 12,5 | 50 | 37,5 | 12,5 | 50 | 50 | 75 | 0 | 12,5 |
| INC | 36 | 45 | 18 | 36 | 45 | 18 | 27 | 9 | 64 |

Legenda: C = carfilzomibe; N = nivolumabe; P = palbociclibe.

6.3.3.3 Análise de Sensibilidade

Após a implementação do método TODIM e da agregação difusa, foi realizada uma análise de sensibilidade variando o peso de dois critérios com maior peso (cinco ou quatro). Como houve distinção entre os critérios de maior importância entre os grupos, foram escolhidos critérios diferentes para sofrerem essa variação. Assim, o peso destes critérios foi reduzido para três e uma nova análise foi realizada.

Para o grupo da CONITEC, os critérios que apresentaram maior peso para os participantes foram C2 (Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS) e C7 (Segurança). Para esse grupo, houve mudança na ordenação das tecnologias para a agregação do tipo otimista, mas nenhuma ordenação individual foi alterada.

No grupo do INC, os critérios escolhidos para variar foram C3 (Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade) e C7 (Segurança). Do mesmo modo que no grupo CONITEC, houve mudança na ordenação das tecnologias para a agregação do tipo otimista, mas nenhuma ordenação individual foi alterada.

7 DISCUSSÃO

No Brasil, assim como em outros países da América Latina, não existe uma metodologia ou processo sistemático que assegure que tecnologias novas que possuem relevância para a saúde sejam identificadas e avaliadas em tempo hábil, apesar de haver o uso da ATS para auxiliar nas decisões de priorização de tecnologias em saúde (PICHON-RIVIERE *et al.*, 2012; BRASIL, 2011b). Nesse contexto, esta tese teve por objetivo definir um processo sistemático de Monitoramento do Horizonte Tecnológico de tecnologias emergentes para o cenário brasileiro, tendo como aplicação a prospecção de medicamentos oncológicos. A seguir, serão discutidos os aspectos de maior destaque no processo de desenvolvimento do MHT, a saber: a participação de atores estratégicos, a metodologia para a seleção de critérios de filtragem e priorização e o uso de métodos sistemáticos para a obtenção das preferências dos atores envolvidos no processo.

Desde o início, o processo de estruturação das etapas de MHT foi construído com o apoio de gestores em saúde, pesquisadores e especialistas em ATS de diferentes instituições no país, considerados atores estratégicos para a construção do processo de MHT. Cabe ressaltar que não foram incluídos representantes do judiciário o qual pode vir a ser um cliente potencial das informações geradas pelo MHT, uma vez que vem sendo ativamente utilizado como um meio de acesso a medicamentos e outras tecnologias, por vezes ainda sem registro no Brasil ou de uso *off label* (PEPE *et al.*, 2010). As informações de MHT poderiam sensibilizar este órgão quanto a importância do critério de segurança de uma tecnologia emergente, que muitas vezes é negligenciado face ao seu benefício em potencial.

O envolvimento desses atores tem grande importância para aceitação do processo de MHT, como citam alguns autores (NACHTNEBEL *et al.*, 2012; NOORANI *et al.*, 2007; DOUW *et al.*, 2004). Assim, o desenvolvimento da proposta foi realizado em parceria com o cliente do sistema de MHT, a CONITEC, de forma a garantir o entendimento das etapas desde o início de sua elaboração.

Desta forma, um conjunto de critérios de filtragem e priorização foi selecionado pelos atores estratégicos, buscando consenso no grupo e respeitando as individualidades. Nessa seleção, foi possível entender o processo de elucidação das preferências, observando os fatores que eventualmente poderiam influenciar na escolha do critério. No mapa da análise das preferências, observa-se que os grupos A e D merecem atenção por apresentarem um padrão mais homogêneo com relação às

opiniões individuais intra-grupo. Esses dois grupos estão mais próximos ao conjunto dos oito critérios de priorização finais selecionados, sugerindo uma influência maior nessa escolha. Os dois grupos possuem opiniões semelhantes quanto aos critérios que caracterizam a dimensão 1 – Figura 11 (Robustez da evidência disponível e Relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível). Entretanto, para os critérios que caracterizam a dimensão 2 na Figura 11, relacionada ao impacto que a tecnologia possa apresentar na vida do paciente, as opiniões são divergentes, sendo o critério de “Impacto da tecnologia na sobrevida do paciente” mais relevante para o grupo A e o “Impacto da tecnologia na qualidade de vida” mais relevante para o grupo D. Essa divergência é natural, dada a complexidade da doença em questão – câncer, em que esses dois critérios relacionados à qualidade de vida e sobrevida já são discutidos na literatura (CONDE *et al.*, 2006; SAWADA *et al.*, 2009) e estão diretamente ligados ao estágio da doença .

Além disso, observou-se no grupo A uma maior semelhança entre as opiniões individuais, podendo essa influência ter ocorrido em função da experiência profissional de um dos participantes, que pode ter sensibilizado os demais. O mesmo não ocorreu para os outros grupos, que apresentaram maior heterogeneidade nas opiniões individuais para as duas dimensões do mapa. Dessa forma, não foi possível observar a influência de outros fatores, tais como a vinculação institucional sobre as preferências dos critérios de priorização. Contudo, se atores externos ao SUS, tais como membros de laboratórios farmacêuticos, de associação de pacientes, entre outros, estivessem envolvidos, os fatores acima poderiam talvez ter sido observados. Isso mostra que a metodologia permite a participação de diversos segmentos, o que torna o processo mais transparente, permitindo ao mesmo tempo entender as influências que possam ocorrer nas escolhas dos participantes.

O modo como os critérios de filtragem e priorização são escolhidos variam entre as diferentes agências de MHT (DOUW *et al.*, 2006). Algumas utilizam uma estratégia similar à apresentada nesta tese, com a participação de membros e especialistas das principais instituições do país, como Ministério da Saúde, universidades e associações médicas e da indústria (MIGLIORE *et al.*, 2012; NACHTNEBEL *et al.*, 2012; MORRISON, 2012). Outras agências escolhem seus próprios critérios e realizam sua filtragem e priorização com a equipe da própria agência, sem consultas a membros externos (GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012; PACKER *et al.*, 2015).

Os critérios de filtragem selecionados pelos atores estratégicos nesta tese (inovação e horizonte de tempo) não diferem daqueles utilizados por algumas agências de MHT (NACHTNEBEL *et al.*, 2012; JOPPI *et al.*, 2009; GUTIERREZ-IBARLUZEA *et al.*, 2012; MORRISON *et al.*, 2012). Diferente do critério de “inovação” que apresentou consenso entre todos os atores, o critério “horizonte de tempo” suscitou discussão em relação à fase de pesquisa clínica em que deveria ser monitorada (II ou III). No banco de dados da *EuroScan*, existe uma predominância de tecnologias identificadas na fase III de pesquisa clínica, seguido pela fase em que a tecnologia já está estabelecida no mercado (IBARGOYEN-ROTETA *et al.*, 2009). Isto pode sugerir que prospectar fases iniciais do desenvolvimento da tecnologia não é uma prática usual entre as agências de MHT, uma vez que existe pouca evidência disponível. Sobre este aspecto, Nachtnebel *et al.* (2012) relatam que o horizonte de tempo deve ser reduzido, pois verificou-se que incluir a fase II o torna muito amplo, sendo esse critério redefinido para incluir somente a fase III. Em contrapartida, Joppi *et al.* (2009) relatam que na agência italiana, *Italian Horizon Scanning Project – IHPS*, além da fase III como horizonte de tempo é incluída a fase II para alguns medicamentos oncológicos.

De acordo com SIMPSON *et al.* (2009), o horizonte de tempo vai depender do objetivo que se deseja alcançar com o MHT. Por exemplo, em questões relacionadas a fomento de pesquisa, as fases anteriores de pesquisa clínica são interessantes de serem prospectadas. Contudo, com o objetivo de informar aos gestores na prática clínica, tornam-se interessante aquelas tecnologias próximas da autorização de comercialização. Desse modo, é esperada uma variação no horizonte de tempo entre os diferentes sistemas de MHT. A mesma divergência foi observada entre alguns participantes da oficina. Por uma questão operacional para a atividade de identificação das tecnologias emergentes, entretanto, optou-se por delimitar o horizonte de tempo somente para a fase III de pesquisa clínica. Esse critério pode vir a ser modificado no futuro, de acordo com os objetivos que se deseja alcançar com o MHT no Brasil.

Dos oito critérios selecionados na presente tese, quatro são similares aos critérios citados por Gutierrez-Ibarluzea *et al.* (2012) como os mais utilizados pelas agências pertencentes à *EuroScan*: “Relevância epidemiológica”, “Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade”, “Potencial impacto no custo para o serviço” e “Potencial impacto orçamentário no SUS”. Por outro lado, os demais critérios selecionados neste estudo foram similares aos critérios classificados como menos utilizados nas agências da *EuroScan*. Na priorização específica de medicamentos oncológicos, Nachtnebel *et al.*

(2012) descrevem que, em geral, cinco critérios são utilizados. Desses, quatro são similares aos selecionados neste estudo. Isto sugere semelhança na seleção dos critérios escolhidos com aqueles utilizados pelas agências da *EuroScan*, em especial as agências com experiência na prospecção de medicamentos oncológicos. Desse modo, acredita-se que esses critérios possuem consistência e se mantenham em outras aplicações.

Por outro lado, a literatura (DOUW *et al.*, 2004; NACHTNEBEL *et al.*, 2012) aponta que alguns critérios, mesmo que apresentem importância para a avaliação, podem ser inviáveis em função da pouca informação disponível sobre a tecnologia. De fato, no exercício de priorização, houve dois exemplos sobre essa questão. Em um caso, a informação era limitada, mas optou-se por manter os critérios “Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade” e “Potencial impacto orçamentário no SUS”. Com relação a esses critérios, alguns atores apresentaram uma certa dificuldade em fornecer suas preferências. O outro caso ocorreu devido à total falta de informação do critério e, deste modo, o critério “Aspectos legais, éticos e sociais” foi retirado da atividade prática de priorização.

Apesar do problema de informação parcial para julgar alguns critérios, de uma maneira geral os critérios selecionados foram adequados, não redundantes e aceitos pelos participantes na aplicação de um método sistemático de priorização. Tromp e Baltussen (2012) relatam que um dos componentes principais de qualquer método de Análise de Decisão Multicritério (ADM) está relacionado à identificação dos critérios que os tomadores de decisão consideram como importantes para o contexto do problema que estão analisando.

A obtenção das preferências com o auxílio do método de ADM teve a vantagem de tornar o processo de decisão sistemático, de modo a identificar a importância relativa dos diferentes elementos que influenciam a decisão. Assim, o processo de decisão sobre quais tecnologias deveriam ser priorizadas ganhou maior transparência e teve sua eficiência ampliada por dispor de método objetivo de obtenção das preferências, como recomendado por diretrizes de priorização em ATS (DONALDSON e SOX, 1992; HUSEREAU *et al.*, 2010).

No entanto, a utilização de métodos de ADM ainda é pouco explorada na área de priorização de tecnologias no MHT, apesar de existir o relato de alguns métodos para a obtenção das preferências em ATS (OORTWIJN *et al.*, 2002). Uma das poucas agências que utilizaram métodos explícitos para priorização é a OSTEBA, uma das agências da Espanha, que apoiou a priorização de tecnologias emergentes com um

método de soma ponderada e método de consenso *Delphi*, proposto pelo Instituto de Medicina dos EUA (RICO e ASUA, 1996). Galego *et al.* (2012) testaram o uso de dois métodos, um método de escolha discreta (*Best Worst Scaling* – BWS) e a regressão logística condicional, para captar a percepção de médicos sobre as tecnologias emergentes que irão impactar no carcinoma hepatocelular, sendo os dois equivalentes na ordenação de importância das tecnologias.

Os poucos métodos de ADM utilizados na área de ATS têm seu fundamento técnico baseado na soma ponderada (THOKALA *et al.*, 2012), como os modelos de medidas de valor. Poucos estudos são realizados com outras abordagens, como a utilizada no método TODIM (NOBRE *et al.*, 1999). Esse é um método híbrido com características das abordagens dos modelos de medida de valor e também dos modelos de superação. A vantagem do método é que ele se baseia em uma teoria que aborda os riscos de uma decisão, inerente ao processo de avaliação de tecnologias ainda em desenvolvimento, tornando o processo sistemático e transparente (GOMES *et al.*, 2004).

Além disso, foi necessário utilizar um método que permitisse a agregação das preferências dos diferentes atores. O método de agregação difusa (NOBRE *et al.*, 1999) permitiu incluir essas perspectivas, observando como seria a escolha diante de percepções positivas ou negativas sobre as tecnologias usando as agregações otimista e pessimista, respectivamente, e a escolha de uma tendência central com as agregações média e pessimista modificada.

Os resultados do processo de priorização mostram que houve semelhança na ordenação das tecnologias entre os diferentes métodos de agregação difusa. Com a análise de sensibilidade, observou-se que de um modo geral a ordenação final das tecnologias foi mantida para todos os grupos, com exceção da agregação do tipo otimista, em que era esperado haver mudança, uma vez que os maiores pesos de dois critérios foram diminuídos. Isso reforça a confiança nos resultados obtidos para os demais tipos de agregação difusa.

Essa semelhança, em parte, pode ter ocorrido por se tratar de medicamentos oncológicos que não apresentavam grandes diferenças entre os seus benefícios ou questões polêmicas que o fizessem competir entre si. Outro fator que pode ter colaborado foi o fato de todos os participantes terem acesso ao mesmo material de apoio padronizado, elaborado previamente. Assim, acredita-se que a metodologia aplicada na etapa de priorização (TODIM e agregação difusa) pode vir a ter grande impacto no processo de MHT, uma vez que essa aplicação é pouco explorada.

Por outro lado, três pontos podem ser apontados como desafios no contexto do MHT: acesso às fontes de informação, qualidade da informação disponível e necessidade de capacitação de recursos humanos. O acesso às fontes de informação locais torna-se primordial para o desenvolvimento do MHT no país. Entretanto, apesar dos diversos esforços de instituições parceiras, o acesso às bases de dados da Anvisa não foi autorizado, ficando deste modo prejudicada a análise do seu conteúdo. Na análise superficial das bases de medicamentos da Anvisa, por meio da legislação, identificou-se o potencial estratégico para o planejamento de tecnologias em saúde no país, podendo esta base ser utilizada de modo consistente por um sistema de MHT.

Diversos autores (PACKER, 2015; WILD e LANGER, 2008; NACHTNEBEL *et al.*, 2012) corroboram com essa opinião, pois indicam as agências reguladoras como boas fontes que fornecem informação confiável e de fácil acesso à população. Dessa forma, foram utilizadas neste estudo as fontes de regulação internacionais de livre acesso: FDA e EMA, nas quais é possível obter informação sobre as pesquisas clínicas que embasaram o registro, o histórico do registro do medicamento e as alterações de bula, as quais indicam eventuais mudanças na indicação terapêutica. A agência regulatória FDA, por exemplo, tem grande potencial para fornecer informação sobre tecnologias novas. Entretanto, uma desvantagem recai sobre o filtro desse dados, uma vez que estão disponíveis relatórios completos e extensos sobre a tecnologia, as cópias idênticas dos documentos submetidos à agência reguladora, tornando a pesquisa longa e morosa. Em contraposição, a fonte do órgão regulador europeu – EMA possui informação mais concisa sobre a tecnologia, com relatório de avaliação próprio, podendo tornar a identificação menos trabalhosa.

Seria recomendável que essas mesmas informações estivessem disponibilizadas no sítio eletrônico da Anvisa, uma vez que são informadas à agência pelos detentores do registro no momento de pedido de autorização de comercialização. Entretanto, a informação sobre o registro de medicamentos se restringe ao nome da tecnologia, forma farmacêutica de apresentação, laboratório farmacêutico responsável, número de registro e data de vencimento do registro, sem informar a data de aprovação original (ANVISA, 2016c; SILVA *et al.*, 2016).

Devido ao processo de identificação ser trabalhoso e deve contar com a busca em diversas fontes de informação, é importante que a identificação das tecnologias emergentes seja otimizada, como por exemplo, com o auxílio de ferramentas de reconhecimento de padrão de textos na *web* (BABINI, 2006) que podem ser

desenvolvidas para auxiliar nessa prospecção inicial no horizonte de dados inesgotável na *internet*.

Diante desses desafios, recomenda-se a formação de recursos humanos para o desenvolvimento de um processo de MHT, uma vez que é importante obter informação de várias fontes na identificação e avaliação de tecnologias emergentes. Recomenda-se a capacitação e manutenção de uma equipe multiprofissional qualificada para que este sistema seja desenvolvido e mantido. Atualmente, no departamento que assessora a CONITEC, existe uma pequena equipe que tem desenvolvido algumas atividades de MHT, como por exemplo, o monitoramento de tecnologias emergentes afins daquelas que têm seu pedido de incorporação aceitos pelo Ministério da Saúde.

8 CONCLUSÃO

Este estudo revelou que a estruturação de um processo de Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil pode ser construída com o apoio de atores estratégicos envolvidos com a Avaliação de Tecnologia em Saúde. Nesse processo, as preferências dos atores com relação aos critérios foram mapeadas, de modo que pudesse se entender como eles se comportavam e quais influências tiveram nessa escolha.

A escolha dos critérios pelos atores e a definição das etapas de filtragem e priorização possibilitou identificar tecnologias emergentes nas fontes de informação selecionadas e a realização de uma atividade prática de priorização com o uso de método de Análise de Decisão Multicritério. Nesse sentido, o uso da ADM foi vantajoso para aumentar a transparência, qualidade e consistência nas decisões sobre a priorização das tecnologias mais relevantes para serem monitoradas.

A análise das fontes de informação para identificação e monitoramento das tecnologias emergentes também pode ser considerada um ponto crucial do processo de MHT. Assim, mesmo no contexto brasileiro, as fontes que mais se destacam e apresentam vantagem para a identificação e monitoramento são *Clinical Trials* – EUA, informes das agências de MHT, dados da agência regulatória americana – FDA e europeia – EMA.

Deste modo, espera-se que a metodologia proposta possa contribuir para a elaboração de um sistema de Monitoramento do Horizonte Tecnológico no Brasil, uma vez que essa etapa da ATS se torna cada vez mais importante, dado o crescente número de novas tecnologias com custo elevado.

REFERÊNCIAS

- ADUNLIN, G., DIABY, V., XIAO, H. “Application of Multicriteria Decision Analysis in Health Care: a Systematic Review and Bibliometric Analysis”, **Health Expectations**, v. 18, pp. 1894-1905, 2015.
- ALLEY, H., BACINELLO, C. P., HIPEL, K. W. “Fuzzy Set Approaches to Planning in the Grand River Basin”, **Advances in Water Research**, v. 2, pp. 3-12, 1979.
- ALMEIDA, R. T. “Avaliação de Tecnologia em Saúde”. In: Guimarães, R., Angulo-Tuesta, A. (orgs), **Saúde no Brasil: Contribuições para a Agenda de Prioridades de Pesquisa/Ministério da Saúde**, 1 ed., capítulo 6, Brasília, Brasil, Ministério da Saúde, pp. 177-193, 2004.
- ANGELIS, A., KANAVOS, P., “Value-Based Assessment of New Medical Technologies: Towards a Robust Methodological Framework for the Application of Multiple Criteria Decision Analysis in the Context of Health Technology Assessment”, **Pharmacoeconomics**, v. 34, pp. 435-446, 2016.
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº. 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo.
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº. 60, de 10 de outubro de 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências.
- ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada nº. 9, de 20 de fevereiro de 2015.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Considerações e Definições em Pesquisa Clínica. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos/Assunto+de+Interesse/Pesquisa+clinica/Consideracoes+e+definicoes+para+Pesquisa+Clinica>>. Acesso em: 13 abr. 2016a.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Conceitos e definições de medicamentos. Disponível em: <<http://novoportal.anvisa.gov.br/conceitos-e-definicoes72016b>>. Acesso em: 13 abr. 2016b.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Medicamentos. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto/consulta_medicamento.asp>. Acesso em: 20 mai. 2016c.

- BABINI, M. Reconhecimento de Padrões Lexicais por Meio de Redes Neurais. Dissertação de MSc. Universidade Estadual Paulista. 2006.
- BANA e COSTA, C. A., DE CORTE, J.M., VANSNICK, J. C. “Macbeth”, **International Journal of Information Technology & Decision Making** v. 11, n. 2, pp. 359-87, 2012.
- BANTA D. “The Development of Health Technology Assessment”. **Health Policy**, v. 63, pp. 121-132, 2003.
- BANTA e LUCE, 1993 apud SILVA, L. K. “Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS”. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 8, n. 2, pp. 501-520, 2013.
- BOLLINGER, D., PICTET, J. “Multiple Criteria Decision Analysis of Treatment and Land-Filling Technologies Forwaste Incineration Residues”, **Omega** v. 36, pp. 418-428, 2008.
- BRASIL. Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6360.htm>. Acesso em: 12 jan. 2016.
- BRASIL. Portaria no 2.690, de 5 de novembro de 2009. Institui a Política Nacional de Gestão de Tecnologia em Saúde. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2690_05_11_2009.html>. Acesso em: 12 jan. 2016.
- BRASIL. Monitoramento do Horizonte Tecnológico em Saúde no Âmbito da Rebrats: Proposta Preliminar. Brasília, 2011a. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento_horizonte_tecnologico.pdf>. Acesso em: 12 jan. 2016.
- BRASIL. Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011b. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm>. Acesso em: 12 jan. 2016.
- BRASIL. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011c. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em

saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato20112014/2011/Decreto/D7646.htm>. Acesso em: 25 jul. 2013.

BROEKHUIZEN, H., GROOTHUIS-OUDSHOORN, C. G. M., HAUBER, A. B., JANSEN, J. P., IJZERMAN, M. J. “Estimating the Value of Medical Treatments to Patients Using Probabilistic Multi Criteria Decision Analysis”, **BMC Medical Informatics and Decision Making** v. 15, n. 102, 2015.

BROEKHUIZEN, H., *et al.*, “A Review and Classification of Approaches for Dealing with Uncertainty in Multi-criteria Decision Analysis for Healthcare Decisions”, **Pharmacoeconomics**, v. 33, n. 5, pp. 445-55, 2015.

BULA PROLIA. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3038992015&pIdAnexo=2557669. Acesso em: 04 jul. 2016.

CARLSSON, P., JORGENSEN, T. “Scanning the horizon for emerging health technologies - Conclusions from a European Workshop”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care** v. 14, n. 4, pp. 695-704, 1998.

CARLSSON, P., HULTIN, H., TÖRNWALL, J. “The early experiences of a national system for the identification and assessment of emerging health care technologies in Sweden” **Int J Technol Assess Health Care** v. 14, n.4, pp. 687-694, 1998.

CARLSSON, P. “Health technology assessment and priority setting for health policy in Sweden”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 20, n. 1, pp. 44-54, 2004.

CHOI, T., HAN, J., KOO, J. “Decision method for rehabilitation priority of water distribution system using ELECTRE method”, **Desalination and Water Treatment** v. 53, n. 9, pp. 2369-2377, 2015.

CLAUSEN, S. E. **Applied Correspondence Analysis: An Introduction**. California, Sage Publications Inc., 1998.

ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Disponível em: <<http://ClinicalTrials.gov>>. Acesso em: 17 set. 2013.

ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT01740427. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740427?term=NCT01740427&rank=1>>. Acesso em: 09 set. 2015.

ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT02297438. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/>>

- NCT02297438?term=NCT02297438&rank=1>. Acesso em: 09 set. 2015.
- ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT02028507. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028507?term=NCT02028507&rank=1>>. Acesso em: 09 set. 2015.
- CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução nº. 2, de 5 de março de 2004.
- CONDE, D. M., PINTO-NETO, A. M., FREITAS JÚNIOR, R., ALDRIGHI, J. M. “Qualidade de vida de mulheres com câncer de mama”, **Rev Bras Ginecol Obstet** v. 28, n. 3, pp. 195-204, 2006.
- CROMWELL, I., PEACOCK, S. J., MITTON, C. “Real-world health care priority setting using explicit decision criteria: a systematic review of the literature”, **BMC Health Services Research** v. 15, n.164, pp. 1-11, 2015.
- DANNER, M., HUMMEL, J. M., VOLZ, F., *et al.*, “Integrating patients’ views into health technology assessment: Analytic hierarchy process (AHP) as a method to elicit patient preferences”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 27, n. 4, pp. 369-375, 2011.
- DEVLIN, N. J., SUSSEX, J. Incorporating Multiple Criteria in HTA: Methods and Processes. March 2011. Disponível em: <https://healthpolicy.fsi.stanford.edu/sites/default/files/ohe_hta_methods.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2016.
- DIMOPOULOS, M. A., MOREAU, P., PALUMBO, A., *et al.*, “Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR”, **ASCO Annual Meeting - J Clin Oncol**, v. 33, suppl, abstr 8509, 2015.
- DONALDSON, M. S., SOX, H. C, (eds). “Setting priorities for health technology assessment: A model process”. Washington, DC, National Academy Press, 1992.
- DOSAL, E., CORONADO, M., MUNOZ, I., VIGURI, J. R., ANDRES, A. “Application of Multi-Criteria Decision-Making Tool to Locate Construction and Demolition Waste (C&Dw) Recycling Facilities in a Northern Spanish Region”, **Environmental Engineering and Management Journal**, v. 11, n. 3, pp. 545-556, 2012.
- DOUW, K., VONDELING, H., ESKILDSSEN, D., SIMPSON, S. “Use of the Internet in scanning the horizon for new and emerging health technologies: a survey of

- agencies involved in horizon scanning”. **J Med Internet Res**, v. 5, n. 1, pp. e6, 2003.
- DOUW, K., VONDELING, H., SØRENSEN, J., JØRGENSEN, T., SIGMUND, H. “The future should not take us by surprise: Preparation of an Early Warning System in Denmark”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 20, n. 3, pp. 342-350, 2004.
- DOUW, K., VONDELING, H., OORTWIJN, W. “Priority setting for horizon scanning of new health technologies in Denmark: Views of health care stakeholders and health economists”. **Health Policy**, v. 76, pp. 334–345, 2006.
- DOUW, K., VONDELING, H. “Selection of new health technologies for assessment aimed at informing decision making: A survey among horizon scanning systems”. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 22, n. 2, pp. 177-183, 2006.
- DOUW, K., VONDELING, H. “Selecting new health technologies for evaluation: Can clinical experts predict which new anticancer drugs will impact Danish health care?” **Social Science & Medicine**, v. 64, pp. 283–286, 2007.
- EuroScan Member List. Disponível em: <<https://www.euroscan.org/members-and-membership/agencies/>>. Acesso em: 11 mar. 2016.
- EuroScan International Network, A toolkit for the Identification and Assessment of New and Emerging Health Technologies, 2014, EuroScan International Network: Birmingham. Disponível em: <<https://www.euroscan.org/methods/methods-toolkit/>>. Acesso em: 05 jan. 2016.
- EMA. European Medicines Agency. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/ema>> Acesso em: 15 ago. 2013.
- EMA. EU Clinical Trials Register. Regulation No 1901/2006. Guidance on posting and publication of result-related information on clinical trials. Disponível em: <http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/2012_302-03/2012_30203_en.pdf>. Acesso em: 19 mai. 2016.
- ENSSLIN, L., MONTIBELLER NETO, G., NORONHA, S. M. “Apoio à Decisão – Metodologias para Estruturação de Problemas e Avaliação Multicritério de Alternativas”. Editora Insular, Florianópolis, 296p, 2001.
- FDA. U.S. Food and Drug Administration/Approved Drugs. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>>. Acesso em: 12 ago. 2015.

- FDA. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007 (FDAAA). Public Law 110–85. Disponível em: <<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/PLAW-110publ85/pdf/PLAW110publ85.pdf#page=82>>. Acesso em: 19 mai. 2016.
- FENTON, N., WANG, W., “Risk and Confidence Analysis for Fuzzy Multicriteria Decision Making”, **Knowledge-Based Systems**, v. 19 pp. 430-437, 2006.
- FRANCO, L. A., MONTIBELLER, G., “Problem structuring for multicriteria decision analysis interventions”. In: COCHRAN J. J. (ed), Wiley Encyclopedia of Operations Research and Management Science. John Wiley and Sons, 2010.
- GALLEGO, G., BRIDGES, J. F. P., FLYNN, T., BLAUVELT, B. M., NIESSEN, L. W. “Using Best-Worst Scaling in Horizon Scanning for Hepatocellular Carcinoma Technologies”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care** v. 28, n. 3, pp. 339-346, 2012.
- GIANNOULIS, C., ISHIZAKA, A. “A Web-based Decision Support System with ELECTRE III for a Personalised Ranking of British Universities”, **Decision Support Systems** v. 48, pp. 488-497, 2010.
- GOMES, L. F. A. M., LIMA, M. P. P. “From modeling individual preferences to multicriteria ranking of discrete alternatives: a look at prospect theory and the additive difference model”, **Foundations of Computing and Decision Sciences** v. 7, n.3, pp 171-184, 1992.
- GOMES, L. F. A. M., ARAYA, M. C. G., CARIGNANO, C., **Tomada de Decisões em Cenários Complexos: Introdução aos Métodos Discretos do Apoio Multicritério à Decisão**. São Paulo, Pioneira Thomson Learning, 2004.
- GREENACRE, M. “Correspondence analysis in medical research”, **Statistical Methods in Medical Research**, v. 1, pp. 97-117, 1992.
- GREENACRE, M. *Correspondence Analysis in Practice*, 2 ed. Barcelona, Chapman and Hall/CRC, 2007.
- GROOT, C. A. U. “Economic evaluation of cancer therapies: More and better studies will lead to better choices in cancer care”, **European Journal of Cancer** v. 42, pp. 2862-2866, 2006.
- GURTNER, S. “Making the Right Decisions About New Technologies: A Perspective on Criteria and Preferences in Hospitals”, **Health Care Management Review** v. 39, n. 3, pp: 245-254, jul-sep, 2014.
- GUTIERREZ-IBARLUZEA, I., SIMPSON, S, BENGURIA-ARRATE, G. “Early Awareness and Alert Systems: An Overview of EuroScan Methods”, **International**

- Journal of Technology Assessment in Health Care** v. 28, n. 3, pp. 301-307, 2012.
- HAIR, J. F., TATHAM, R. L., ANDERSON, R. E., *et al.*, **Análise Multivariada de Dados**, 5 ed., Porto Alegre, Bookman, 2005.
- HUSEREAU, D., BOUCHER, M., NOORANI, H., “Priority setting for health technology assessment at CADTH”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 26, n. 3, pp. 341-347, 2010.
- IDH, Bússola: Estabelecendo prioridade em políticas públicas através de indicadores de desenvolvimento humano: longevidade, educação, renda, infância, habitação. Coordenadores: Peregrino, F., Luz, T. P., Kornis, G. E., Almeida, R. T. Rio de Janeiro: Ed. Litteris, 2001.
- INAHTA. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. HTA glossary. Disponível em: <<http://htaglossary.net/HomePage>>. Acesso em 02 jun. de 2016.
- INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de Mama. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>>. Acesso em 11 fev. de 2016.
- IQWiG – Institute for Quality and Efficiency in Health Care. “Choice-based conjoint analysis – _pilot project to identify, weight, and prioritize multiple attributes in the indication hepatitis C”. 2015. Disponível em: <https://www.iqwig.de/download/GA10-03_Executive-summary-of-working-paper-1.1_Conjoint-Analysis.pdf>. Acesso em 17 ago. 2016.
- IBARGOYEN-ROTETA, N., GUTIERREZ-IBARLUZEA, I., BENGURIA-ARRATE, G., GALNARES-CORDERO, L., ASUA, J. “Differences in the identification process for new and emerging health technologies: Analysis of the EuroScan database”. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 25, n.3, pp. 367-373, 2009.
- IVLEV, I., VACEK, J., KNEPPO, P. “Multi criteria decision analysis for supporting the selection of medical devices under uncertainty”, **European Journal of Operational Research** v. 247, n. 1, pp. 216-228, 2015.
- JANNUZZI, P. M., MIRANDA, W. L., SILVA, D. S. G., “Análise Multicritério e Tomada de Decisão em Políticas Públicas: Aspectos Metodológicos, Aplicativo Operacional e Aplicações”. **Informática Pública** v. 1, pp. 69-87, 2009.

- JOPPI, R., DEMATTÈ, L., MENTI, A. M., PASE, D., POGGIANI, C., MEZZALIRA, L. “The Italian Horizon Scanning Project”, **Eur J Clin Pharmacol** v. 65, pp. 775-781, 2009.
- KAHNEMAN, D., TVERSKY, A., “Prospect Theory: an Analysis of Decision Under Risk”, **Econometrica** v. 47, pp. 263-292, 1979.
- LARKIN, J., CHIARION-SILENI, V., GONZALEZ, R., *et al.*, “Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma”, **The New England Journal of Medicine** v. 373, pp. 23-34, 2015.
- LEBART, L., MORINEAU, A., WARWICK, K. M. **Multivariate Descriptive Statistical Analysis: Correspondence Analysis and Related Techniques for Large Matrices**. New York, Wiley, 1984.
- LE ROUX, B., ROUANET, H., **Geometric Data Analysis – From Correspondence Analysis To Structured Data Analysis**. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 2004.
- LIBERATORE, M. J., NYDICK, R. L. “The Analytic Hierarchy Process in Medical and Health Care Decision Making: A Literature Review”, **European Journal of Operational Research**, v. 189, pp. 194-207, 2008.
- LIU, H. C., YOU, J. X., LU, C., CHEN, Y. Z. “Evaluating Health-Care Waste Treatment Technologies Using a Hybrid Multi-Criteria Decision Making Model”. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v. 41, pp. 932-942, 2015.
- MAHAN, V. L. “Clinical Trial Phases”. **International Journal of Clinical Medicine**, v. 5, pp. 1374-1383, 2014.
- MARSH, K. LANITIS, T., NEASHAM, D., ORFANOS, P., CARO, J. Assessing the Value of Healthcare Interventions Using Multi-Criteria Decision Analysis: A Review of the Literature. **PharmacoEconomics**, v. 32, pp. 345-365, 2014.
- MIGLIORE, A., PERRINI, M. R., JEFFERSON, T., CERBO, M. “Implementing a National Early Awareness and Alert System for New and Emerging Health Technologies in Italy: The COTE Project”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 28, n. 3, pp. 321-326, 2012.
- MOBINIZADEH, M., RAEISSI, P., NASIRIPOUR, A. A., OLYAEEMANESH, A., TABIBI, S. J. “A Model for Priority Setting of Health Technology Assessment: the Experience of AHP-TOPSIS Combination Approach”, **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 24, n.10, 2016.

- MORRISON, A. “Scanning the Horizon in a Decentralized Healthcare System: The Canadian Experience”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 28, n. 3, pp. 327–332, 2012.
- MÜHLBACHER, A. C., KACZYNSKI, A. “Making Good Decisions in Healthcare with Multi-Criteria Decision Analysis: The Use, Current Research and Future Development of MCDA”, **Appl Health Econ Health Policy**, v. 14, pp. 29-40, 2016
- MURPHY, K., PACKER, C., STEVENS, A., SIMPSON, S. “Effective Early Warning Systems for New and Emerging Health Technologies: Developing an Evaluation Framework and an Assessment of Current Systems”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 23, n. 3, pp. 324-330, 2007.
- NACHTNEBEL, A., GEIGER-GRITSCH, S., HINTRINGER, K., WILD, C. “Scanning the Horizon - Development and Implementation of an Early Awareness System for Anticancer Drugs in Austria”, **Health Policy**, v. 104, pp. 1-11, 2012.
- NASCIMENTO, A. 2011, *Avaliação de Farmácias Hospitalares Brasileiras Utilizando Análise de Correspondência Múltipla*, Dissertação de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- NASCIMENTO, A., VIDAL, A. T. ALMEIDA, R. T. “Mapeamento das preferências de atores estratégicos sobre os critérios de priorização para o monitoramento do horizonte tecnológico em saúde”. **Cad. Saúde Pública**, v. 32, n. 7, pp. 1-12, 2016.
- NASCIMENTO, A., OTTO, C. C., ALMEIDA, R. T. “Métodos de Apoio Multicritério à Decisão para Priorizar Tecnologias Novas e Emergentes”. XXIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica, pp. 2535-2539, Porto de Galinhas, Brasil, 1-5 Out 2012.
- NIHCM Foundation. “Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation”, A research report by The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation, 2002.
- NIHR-HSC. Carfilzomib for relapsed and/or refractory multiple myeloma. ID: 8340. Disponível em: <<http://www.hsrhc.nihr.ac.uk/topics/carfilzomib-for-relapsed-andor-refractory-multiple-myeloma/>>. Acesso em: 22 set. 2015.
- NOBRE, F. F., TROTTA, L. T. F., GOMES, L. F. A. M. “Multi-Criteria Decision Making - An Approach to Setting Priorities in Health Care”, **Statistics in Medicine**, v. 18, pp. 3345-3354, 1999.

- NOORANI, H. Z., HUSEREAU, D. R., BOUDREAU, R., SKIDMORE, B. “Priority setting for health technology assessments: A systematic review of current practical approaches”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 23, n. 3, pp. 310-315, 2007.
- OLIVEIRA, M. A. P. e PARENTE, R. C. M. “Entendendo Ensaios Clínicos Randomizados”, **Brazilian Journal of Videoendoscopic Surgery**, v. 3, n. 4, pp. 176-180, 2010.
- OORTWIJN, W. J., VONDELING, H., BARNEVELD, T., VAN VUGT, C., BOUTER, L. M. Priority Setting for Health Technology Assessment in the Netherlands: Principles and Practice”, **Health Policy**, v. 62, pp. 227-42, 2002.
- OTTO, C. C., ALMEIDA, R. T., NASCIMENTO, A., BASTOS, E. A. “Potential of National Health Surveillance Agency Data Sources for Early Awareness and Alert Activities in Brazil”. In: 9th HTAi Annual Meeting, 2012, Bilbao. *Gazeta Sanitaria*, v. 26, pp. 219, 2012.
- PACKER, C., FIDAN, D. “DEC Methods for Appraising New Drugs. Horizon Scanning is Important for Emerging Health Technologies”, **British Medical Journal**, v. 319, n. 7215, pp. 1006, 1999.
- PACKER, C. “The National Horizon Scanning Centre (NHSC): Early Warning for New and Emerging Health Technologies in England”, **Evidence-Based Healthcare & Public Health**, v. 9, pp. 410-413, 2005.
- PACKER, C., SIMPSON, S., ALMEIDA, R. T. “Euroscan International Network Member Agencies: Their Structure, Processes, and Outputs”. **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 31, n. 1-2 pp. 78-85, 2015.
- PANERAI, R. B., MOHR, J. P. “Applying Technology Assessment Health Care”, In: Panerai R. B., Mohr J. B. (org), *Health Technology Assessment Methodologies for Developing Countries*, Washington, D.C.: Pan American Health Organization, pp. 9-23, 1989.
- PEPE, V. L. E., FIGUEIREDO, T. A., SIMAS, L. OSÓRIO-DE-CASTRO, C. G. S., VENTURA, M. “A Judicialização da Saúde e os Novos Desafios da Gestão da Assistência Farmacêutica”, *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 15, n. 5, pp. 2405-2414, 2010.
- PhRMA. *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*. Disponível em: <<http://www.phrma.org/pipeline>>. Acesso em: 12 jan. 2016.

- PICHON-RIVIERE, A., ELIAS, F. T. S., RIVERO, V. G., VACA, C. P. “Early Awareness and Alert Activities in Latin America: Current Situation in Four Countries”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 28, n. 3, pp. 315-320. 2013.
- R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponível em: <<https://www.R-project.org/>>. Acesso em: 2 jun. 2016.
- RICO R, ASUA J. Report - The Prioritisation of Evaluation Topics of Health. Vitoria-Gasteiz: Osteba, 1996.
- ROY, B. **Méthodologie Multicritère D'Aide à la Décision**, Economica ed. Paris, 1985.
- ROY, B., 1990, The Outranking Approach and the Foundations of ELECTRE methods. **Theory and Decision**, v. 31, pp. 49-73, 1991.
- ROY, B., BOUYSSOU, D., **Aide Multicritère à la Décision: Méthodes et Cas**. Economica ed, Paris, 1993.
- ROY, B., SLOWINSKI, R. “Questions Guiding the Choice of a Multicriteria Decision Aiding Method”. **EURO J Decis Process**, v 1, pp. 69- 97, 2013.
- ROY, B., VANDERPOOTEN, D. “The European School of MCDA: Emergence, Basic Features and Current Works”, **Journal of Multi-Criteria Decision Analysis**, v. 5, pp. 22-38, 1996.
- SAATY, T. L., **Método de Análise Hierárquica**, 1ed. São Paulo, Makron Books, 1991.
- SAATY, T. L. “Decision making with the analytic hierarchy process”. **Int. J. Services Sciences**, v. 1, n. 1, 2008. Disponível em: <http://www.colorado.edu/geography/leyk/geog_5113/readings/saaty_2008.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2016.
- SAWADA, N. O., NICOLUSSI, A. C., OKINO, L., CARDOZO, F. M. C., ZAGO, M. M. F. “Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos à quimioterapia”, **Rev. Esc. Enferm. USP**, v. 43, n. 3, 2009.
- SILVA, C. F., SILVA, M. V., OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. “Os Ensaio Clínicos e o Registro de Anticorpos Monoclonais e Biomedicamentos Oncológicos no Brasil”, **Rev Panam Salud Publica**, v. 39, n. 3, pp. 149-156, 2016.
- SIMPSON, S., HYDE, C., COOK, A., PACKER, C., STEVENS, A. “Assessing the Accuracy of Forecasting: Applying Standard Diagnostic Assessment Tools to a

- Health Technology Early Warning System”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 20, n. 3, pp. 381-384, 2004.
- SIMPSON, S., PACKER, C., CARLSSON, P., SANDERS, J. M., GUTIERREZ-IBARLUZEA, I., FAY, A. F., NORDERHAUG, I. “Early Identification and Assessment of New and Emerging Health Technologies: Actions, Progress, and the Future Direction of International Collaboration – Euroscan”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 24, n. 4, pp. 518–525, 2008.
- SIMPSON, S., HILLER, J., GUTIERREZ-IBARLUZEA, I., *et al.* “A Toolkit for the Identification and Assessment of New and Emerging Health Technologies”. EUROSCAN, Birmingham, 2009.
- SMITH, J., COOK, A., PACKER, C. “Evaluation Criteria to Assess the Value of Identification Sources for Horizon Scanning”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 26, n. 3, pp. 348-353, 2010.
- STEWART, A. K., RAJKUMAR, S. V., DIMOPOULOS, M. A. *et al.*, “Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma”, **N Engl J Med**, v. 372, pp.:142-152, 2015.
- STORZ, P., KOLPATZIK, K., PERLETH, M., KLEIN, S., HAUSSLER, B. “Future Relevance of Genetic Testing: A Systematic Horizon Scanning Analysis”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 23, n. 4, pp. 495-504, 2007.
- TAL, O., HAKAK, N., “Early Awareness and Alert Systems for Medical Technologies in Israel”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 28, n. 3, pp. 333-338, 2012.
- THOKALA, P., DEVLIN, N., MARSH, K., BALTUSSEN, R., BOYSEN, M., KALO, Z., LONGRENN, T., MUSSEN, F., PEACOCK, S., WATKINS, J., IJZERMAN, M., Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making—An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value in Health* v. 19, pp. 1-13, 2016.
- THOMSON REUTERS INTEGRITY. Disponível em: <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlxsl/>. Acesso em: 17 abr. 2016.
- TSOUKIAS A. From decision theory to decision aiding methodology. **European Journal of Operational Research** v. 187 pp. 138-161, 2008.

- TROMP, N., BALTUSSEN, R., “Mapping of Multiple Criteria for Priority Setting of Health Interventions: an Aid for Decision Makers”, **BMC Health Services Research** v. 12:454, 2012.
- TROTTA, L. T. F., 1998, *Estabelecimento de Prioridades em Saúde: Uma Abordagem Multicritério*, Tese de Doutorado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
- UJEYL, M., NACHTNEBEL, A., GARBE, C. “Nivolumab (Opdivo[®]) as Single-Agent First-Line Therapy for Unresectable or Metastatic Melanoma”, *DSD Horizon Scanning in Oncology* n. 50, 2015. Disponível em: <http://eprints.hta.lbg.ac.at/1051/1/DSD_HSO_Nr.50.pdf>. Acesso em: 22 jul. 2015.
- VARELA-LEMA, L., PUNAL-RIOBÓO, J., ACCIÓN, B. C., RUANO-RAVINA, A., GARCÍA, M. L. “Making Processes Reliable: A Validated PubMed Search Strategy for Identifying New or Emerging Technologies”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 28, n. 4, pp. 452-459, 2012.
- VIDAL, A. V., NASCIMENTO, A., ARAGÃO, E., PETRAMALE, C. A., ALMEIDA, R. T. “O desenvolvimento do Monitoramento do Horizonte Tecnológico no mundo e a proposta brasileira”, **Boletim do Instituto de Saúde**, v. 14, n. 2, pp. 171-177, 2013.
- WAHLSTER, P., GOETGHEBEUR, M., KRIZA, C., NIEDERLÄNDER, C., KOLOMINSKY-RABAS, P., “Balancing costs and benefits at different stages of medical innovation: a systematic review of Multi-criteria decision analysis (MCDA)”, **BMC Health Services Research**, v. 15:262, 2015.
- WEBER, J. S., D’ANGELO, S. P., MINOR, D., *et al.*, “Nivolumab Versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma who Progressed After Anti-CTLA-4 Treatment (CheckMate 037): a Randomised, Controlled, Open-Label, Phase 3 trial”, **Lancet Oncol**, v.16, pp. 375-384, 2015.
- WETTERMARK, B., PERSSON, M. E., WILKING, N., KALIN, M., KORKMAZ, S., HJEMDAHL, P., GODMAN, B., PETZOLD, M., GUSTAFSSON, L. L. “Forecasting Drug Utilization and Expenditure in a Metropolitan Health Region”, **BMC Health Services Research**, v. 10:128, 2010.
- WILD, C., LANGER, T. “Emerging Health Technologies: Informing and Supporting Health Policy Early”, **Health Policy**, v. 87, pp. 160-171, 2008.

- WILD, C., SIMPSON, S., DOUW, K., GEIGER-GRITSCH, S., MATHIS, S., LANGER, T. “Information Service on New and Emerging Health Technologies: Identification and Prioritization Processes for a European Union–wide newsletter”, **International Journal of Technology Assessment in Health Care**, v. 25, suppl. 2, pp. 48-55, 2009.
- ZADEH, L. A., “Fuzzy Sets” *Information and Control*, v. 8, pp. 338-353, 1965.
- ZNOTINAS, N. M., HIPEL, K. W., “Comparison of Alternative Engineering designs”, **Water Resources Bulletin**, v. 15, pp. 44-58, 1979.
- ZWART-VAN RIJKOM, J., LEUFKENS, H., BUSSCHBACH, J., BROEKMANS, A., RUTTEN, F., “Differences in Attitudes, Knowledge and use of Economic Evaluations in Decision-Making in The Netherlands”. **Pharmacoeconomics**, v. 18, n. 2, pp. 149-160, 2000.

APÊNDICE 1: Análise de Correspondência Múltipla - exemplo.

Com o objetivo de deixar claro o método de seleção dos critérios, é apresentado um exemplo com o passo a passo dos cálculos, utilizando uma matriz indicadora (Tabela 1) com 5 indivíduos – I e 4 critérios – C (adaptado de NASCIMENTO, 2011).

Tabela 1: Exemplo de Matriz Indicadora

| Indivíduos | Critérios e suas categorias | | | | | | | | Total de Linha |
|-----------------|-----------------------------|---|----|---|----|---|----|---|----------------|
| | C1 | | C2 | | C3 | | C4 | | |
| | S | N | S | N | S | N | S | N | |
| I1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| I2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| I3 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| I4 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 4 |
| I5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| Total de coluna | 2 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 | 4 | 20 |

Utilizando a matriz indicadora do exemplo tem-se a resposta de todos os indivíduos utilizando variáveis *dummy* com valores de 0 ou 1 para indicar ausência e presença, respectivamente. Por exemplo, o indivíduo 1 tem as seguintes respostas: C1=N; C2=S; C3=S; C4=N. Vale lembrar que as variáveis podem ser dicotômicas, como no exemplo, ou podem ter mais de duas categorias.

A partir desta matriz indicadora pode-se calcular a matriz de correspondência (**F**) e a matriz de correspondência padronizada (**G**), Tabelas 2 e 3 respectivamente, por meio das equações 1 e 2. Estas equações já foram mencionadas anteriormente, entretanto, para facilitar a compreensão elas serão repetidas nesta seção.

$$f_{ij} = \frac{z_{ij}}{T} \quad \text{para } 1 \leq i \leq n \text{ e } 1 \leq j \leq p \quad (1)$$

Em que:

n = número de linhas (indivíduo)

p = número de colunas (categoria das variáveis)

f_{ij} - corresponde a frequência relativa da resposta do ator i a uma determinada categoria j ;

z_{ij} - corresponde a resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j da matriz indicadora, podendo ter valores de 1 ou 0;

T - é o número total de elementos da matriz **Z**.

Tabela 2: Matriz de Correspondência do exemplo

| Indivíduos | Variáveis e suas categorias | | | | | | | | Total de Linha (r_i) |
|---------------------------|-----------------------------|------|------|------|------|------|------|------|--------------------------|
| | C1 | | C2 | | C3 | | C4 | | |
| | S | N | S | N | S | N | S | N | |
| I1 | 0 | 0,05 | 0,05 | 0 | 0,05 | 0 | 0 | 0,05 | 0,2 |
| I2 | 0,05 | 0 | 0 | 0,05 | 0 | 0,05 | 0 | 0,05 | 0,2 |
| I3 | 0 | 0,05 | 0,05 | 0 | 0 | 0,05 | 0 | 0,05 | 0,2 |
| I4 | 0 | 0,05 | 0,05 | 0 | 0,05 | 0 | 0 | 0,05 | 0,2 |
| I5 | 0,05 | 0 | 0 | 0,05 | 0,05 | 0 | 0,05 | 0 | 0,2 |
| Total de coluna (c_j) | 0,1 | 0,15 | 0,15 | 0,1 | 0,15 | 0,1 | 0,05 | 0,2 | 1,0 |

Para construir a Matriz de Correspondência Padronizada:

$$g_{ij} = \frac{f_{ij}}{\sqrt{r_i} \cdot \sqrt{c_j}} \quad \text{para } 1 \leq i \leq n \text{ e } 1 \leq j \leq p \quad (2)$$

Em que:

g_{ij} – corresponde a frequência relativa padronizada da resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j ;

f_{ij} – corresponde a frequência relativa da resposta do indivíduo i a uma determinada categoria j ;

$r_i = \sum_{j=1}^p f_{ij}$ – massa de linhas: é a soma das frequências da linha i da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da linha i ou indivíduo i);

$c_j = \sum_{i=1}^n f_{ij}$ – massa de colunas: é a soma das frequências da coluna j da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da coluna j ou categoria j).

Tabela 3: Matriz de Correspondência Padronizada do exemplo

| Indivíduos | Critérios e suas categorias | | | | | | | |
|------------|-----------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | C1 | | C2 | | C3 | | C4 | |
| | S | N | S | N | S | N | S | N |
| I1 | 0 | 0,289 | 0,289 | 0 | 0,289 | 0 | 0 | 0,250 |
| I2 | 0,354 | 0 | 0 | 0,354 | 0 | 0,354 | 0 | 0,250 |
| I3 | 0 | 0,289 | 0,289 | 0 | 0 | 0,354 | 0 | 0,250 |
| I4 | 0 | 0,289 | 0,289 | 0 | 0,289 | 0 | 0 | 0,250 |
| I5 | 0,354 | 0 | 0 | 0,354 | 0,289 | 0 | 0,500 | 0 |

Em seguida é utilizado o algoritmo da Decomposição por Valores Singulares na matriz de correspondência padronizada, que pode ser calculado por meio do cálculo de autovalores e autovetores. Inicialmente, é necessário transformar a matriz \mathbf{G} em uma matriz simétrica, calculado por meio da multiplicação da matriz \mathbf{G} transposta por ela mesma ($\mathbf{G}^T \cdot \mathbf{G}$). Assim, o

cálculo de autovalores e autovetores é realizado a partir desta matriz simétrica. Esse cálculo também pode ser feito com funções específicas nos programas computacionais e neste caso foi utilizado a função *eig* no *matlab* versão 7.4.0 – 2007, obtendo-se as matrizes de autovetores e autovalores, Tabelas 4 e 5 respectivamente (GREENACRE, 1992).

Tabela 4: Matriz de Autovetores

| Colunas | Autovetores | | | | | | | |
|---------|-------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| C1S | -0,316 | 0,475 | -0,141 | -0,237 | -0,018 | 0,680 | -0,193 | 0,314 |
| C1N | -0,388 | -0,386 | 0,115 | 0,190 | -0,019 | 0,193 | 0,680 | 0,388 |
| C2S | -0,388 | -0,386 | 0,115 | 0,190 | -0,019 | -0,193 | -0,680 | 0,388 |
| C2N | -0,316 | 0,475 | -0,141 | -0,237 | -0,018 | -0,680 | 0,193 | 0,314 |
| C3S | -0,387 | 0,000 | 0,542 | -0,328 | 0,565 | 0,000 | 0,000 | -0,360 |
| C3N | -0,316 | 0,001 | -0,664 | 0,397 | 0,466 | 0,000 | 0,000 | -0,289 |
| C4S | -0,223 | 0,448 | 0,399 | 0,667 | -0,300 | 0,000 | 0,000 | -0,237 |
| C4N | -0,447 | -0,224 | -0,200 | -0,325 | -0,610 | 0,000 | 0,000 | -0,482 |

Tabela 5: Matriz de Autovalores

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|
| 1,000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0,625 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0,321 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0,054 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A matriz de autovetores é a própria matriz de coordenadas de coluna (**V**), onde as suas colunas são as dimensões, conforme ilustrado na Tabela 6. A matriz diagonal de autovalores da Tabela 5 será utilizada para construir a matriz de valores singulares (**Δ**) apresentado na Tabela 7, por meio da equação 3. Estes valores serão utilizados para o cálculo da inércia de cada dimensão do mapa de correspondência e das coordenadas principais dos pontos.

$$\sigma_{ij} = \sqrt{\lambda_{ij}} \quad \text{sendo } i=j \quad (3)$$

Em que:

σ_{ij} = valor singular

λ_{ij} = autovalor

Tabela 6: Coordenadas de Colunas do exemplo (V)

| Colunas | Dimensões | | | | | | | |
|---------|-----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | Dim1 | Dim2 | Dim3 | Dim4 | Dim5 | Dim6 | Dim7 | Dim8 |
| C1S | -0,316 | 0,475 | -0,141 | -0,237 | -0,018 | 0,680 | -0,193 | 0,314 |
| C1N | -0,388 | -0,386 | 0,115 | 0,190 | -0,019 | 0,193 | 0,680 | 0,388 |
| C2S | -0,388 | -0,386 | 0,115 | 0,190 | -0,019 | -0,193 | -0,680 | 0,388 |
| C2N | -0,316 | 0,475 | -0,141 | -0,237 | -0,018 | -0,680 | 0,193 | 0,314 |
| C3S | -0,387 | 0,000 | 0,542 | -0,328 | 0,565 | 0,000 | 0,000 | -0,360 |
| C3N | -0,316 | 0,001 | -0,664 | 0,397 | 0,466 | 0,000 | 0,000 | -0,289 |
| C4S | -0,223 | 0,448 | 0,399 | 0,667 | -0,300 | 0,000 | 0,000 | -0,237 |
| C4N | -0,447 | -0,224 | -0,200 | -0,325 | -0,610 | 0,000 | 0,000 | -0,482 |

Tabela 7: Matriz de Valores Singulares (Δ)

| | | | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|---|---|---|---|---|
| 1,000 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0,791 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0,567 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0,232 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A matriz de coordenadas de linha (U) (Tabela 8) é calculada por meio da equação 4 que utiliza a matriz de correspondência padronizada G , a matriz de autovetores (V) e a matriz de valores singulares (Δ).

$$U = G \cdot V \cdot \Delta^{-1} \quad (4)$$

Em que:

U = é a matriz de coordenadas de linha

G = é a matriz de correspondência padronizada

V = é a matriz de coordenadas de coluna

Δ = é a matriz diagonal de valores singulares

Tabela 8: Coordenadas de Linhas (U)

| Linhas | Dimensões | | | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|------|------|------|------|
| | Dim1 | Dim2 | Dim3 | Dim4 | Dim5 | Dim6 | Dim7 | Dim8 |
| I1 | -0,448 | -0,353 | 0,305 | -0,285 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I2 | -0,447 | 0,355 | -0,679 | -0,468 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I3 | -0,448 | -0,352 | -0,386 | 0,729 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I4 | -0,448 | -0,353 | 0,305 | -0,285 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I5 | -0,447 | 0,708 | 0,452 | 0,306 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Após o cálculo do algoritmo da DVS, outras etapas são necessárias para calcular as coordenadas principais de linha (**L**) e coluna (**O**) que serão utilizadas para a construção do Mapa de Correspondência. Inicialmente é realizada uma padronização por meio dos somatórios de linha (r_i) e coluna (c_j), utilizando as equações 5 e 6, respectivamente.

$$\Phi_{id} = \frac{u_{id}}{\sqrt{r_i}} \quad (5)$$

Em que:

Φ_{id} – é a coordenada padrão da linha i na dimensão d;

u_{id} – é a coordenada da linha i na dimensão d;

$r_i = \sum_{j=1}^p f_{ij}$ – massa de linhas: é a soma das frequências da linha i da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da linha i ou indivíduo i).

$$\Gamma_{jd} = \frac{v_{jd}}{\sqrt{c_j}} \quad (6)$$

Em que:

Γ_{jd} – é a coordenada padrão da coluna j na dimensão d;

v_{jd} – é a coordenada da coluna j na dimensão k;

$c_j = \sum_{i=1}^n f_{ij}$ – massa de colunas: é a soma das frequências da coluna j da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da coluna j ou categoria j).

Em seguida utiliza-se a matriz de valores singulares para finalizar o cálculo da coordenada principal de linha (**L**) e coluna (**O**) por meio das equações 7 e 8, respectivamente, que são apresentadas nas Tabelas 9 e 10.

$$l_{ik} = \sigma_k \cdot \Phi_{ik} \quad (7)$$

Em que: l_{ik} = é a coordenada principal da linha i na dimensão k

σ_k = é o valor singular na dimensão k

Φ_{ik} = é a coordenada padrão da linha i na dimensão k

$$o_{jk} = \sigma_k \cdot \Gamma_{jk} \quad (8)$$

Em que:

o_{jk} = é a coordenada principal da coluna j na dimensão k

σ_k = é o valor singular na dimensão k

Γ_{jk} = é a coordenada padrão da coluna j na dimensão k

Tabela 9: Coordenadas Principais de Linhas (L)

| Linhas | Dimensões | | | | | | | |
|--------|-----------|--------|--------|--------|------|------|------|------|
| | Dim1 | Dim2 | Dim3 | Dim4 | Dim5 | Dim6 | Dim7 | Dim8 |
| I1 | -1,001 | -0,624 | 0,387 | -0,148 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I2 | -1,000 | 0,627 | -0,860 | -0,243 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I3 | -1,001 | -0,623 | -0,488 | 0,379 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I4 | -1,001 | -0,624 | 0,387 | -0,148 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| I5 | -1,000 | 1,252 | 0,573 | 0,159 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Tabela 10: Coordenadas Principais de Colunas (O)

| Colunas | Dimensões | | | | | | | |
|---------|-----------|--------|--------|--------|------|------|------|------|
| | Dim1 | Dim2 | Dim3 | Dim4 | Dim5 | Dim6 | Dim7 | Dim8 |
| C1S | -0,998 | 0,969 | -0,206 | -0,174 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C1N | -1,226 | -0,789 | 0,169 | 0,139 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C2S | -1,226 | -0,789 | 0,169 | 0,139 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C2N | -0,998 | 0,969 | -0,206 | -0,174 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C3S | -1,225 | 0,000 | 0,793 | -0,241 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C3N | -1,000 | 0,001 | -0,972 | 0,292 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C4S | -0,706 | 0,914 | 0,583 | 0,490 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| C4N | -1,415 | -0,457 | -0,293 | -0,239 | 0 | 0 | 0 | 0 |

As Figuras 1 e 2 apresentam os Mapas de Correspondência dos indivíduos (linhas) e categorias dos critérios (colunas), respectivamente. No exemplo, foram escolhidas as dimensões 2 e 3 para a construção dos mapas pois estas dimensões representaram melhor as distâncias entre os pontos. É possível observar por meio dos valores de coordenadas principais da dimensão 1 nas Tabelas 9 e 10, que a dimensão 1 não diferencia a posição das observações e das categorias de variáveis.

Na análise deste mapa é possível observar uma forte associação entre os indivíduos I1 e I4 que estão posicionados na mesmo local e uma maior aproximação desses com o I3 do que com outros indivíduos, indicando que existem características semelhantes entre I1, I3 e I4 com relação as 4 variáveis analisadas.

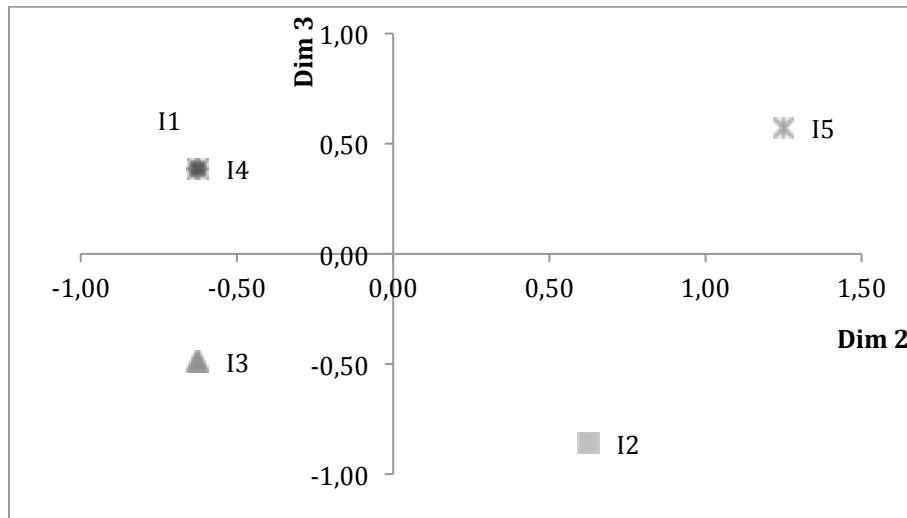


Figura 1: Exemplo de Mapa de Correspondência de Linhas.

Sobre as associações de categorias é possível observar que a variável C3 caracteriza a dimensão 3, pois tem suas categorias (S e N) diametralmente opostas nesta dimensão. As categorias dos outros critérios estão dispostas principalmente ao longo da dimensão 2 sendo possível observar uma forte associação entre as respostas C1N e C2S, e conseqüentemente entre C1S e C2N, sugerindo que as variáveis C1 e C2 estão relacionadas inversamente.

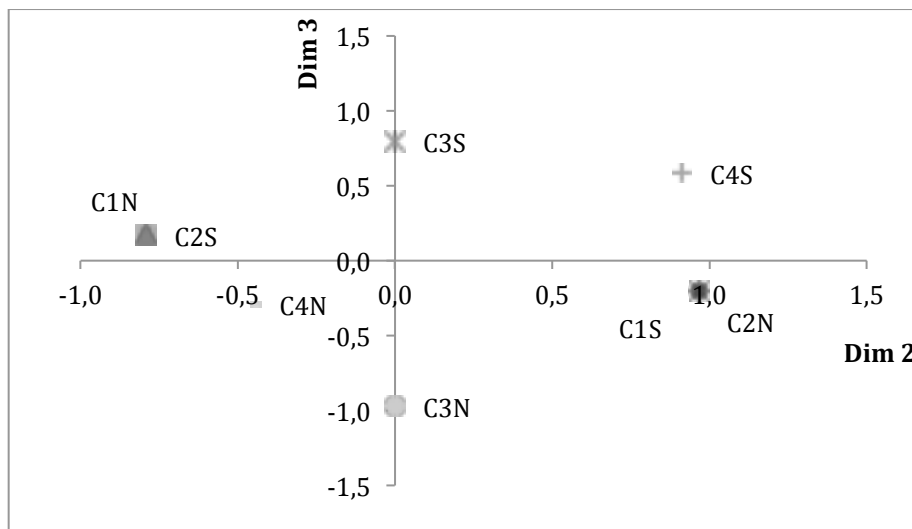


Figura 2: Exemplo de Mapa de Correspondência de Categorias dos Critérios.

APÊNDICE 2: Material da Oficina de Seleção de Critérios para o MHT.

ATIVIDADE 1: Discutir em grupo os critérios de Filtragem propostos e responder as perguntas a seguir:

1. Os critérios de Filtragem apresentam definições claras?
2. O grupo concorda com as condições de Filtragem estabelecidas para cada critério?
3. O grupo sugere outros critérios para a etapa de Filtragem? Se for o caso, favor apresentar definição e condição de Filtragem para o critério proposto?

----- Consolidação das respostas -----

ATIVIDADE 2: Discutir em grupo os critérios de Priorização propostos e desenvolver as atividades a seguir:

1. Os critérios de Priorização apresentam definições claras?
2. Selecionar individualmente os 10 critérios de maior importância para a etapa de Priorização.
3. Selecionar em grupo os 10 critérios de maior importância para a etapa de Priorização.

----- Consolidação das respostas -----

Lista dos critérios de Filtragem propostos na atividade 1.

1. A tecnologia está no horizonte de tempo definido para o Sistema de Monitoramento do Horizonte Tecnológico?

Significa avaliar se a fase do ciclo de vida da tecnologia identificada encontra-se no período de tempo compreendido entre a solicitação de pesquisa clínica e a finalização do processo de registro, que ocorre com a definição do preço máximo ao consumidor pela CMED.

2. É uma Inovação²?

Significa avaliar se a tecnologia atende a uma das três condições abaixo:

- a) A tecnologia se apresenta como totalmente nova e não existe opção terapêutica para a doença.
- b) A tecnologia se apresenta com grande potencial de eficácia ou reduzidos efeitos adversos em relação às opções atuais.
- c) Uma nova forma farmacêutica de apresentação do medicamento, com registro de comercialização no país, que pode ter benefícios adicionais ao paciente ou ao serviço, como por exemplo, a mudança da forma injetável para a forma oral.

3. A tecnologia é relevante para as políticas de saúde prioritárias para o SUS³?

Significa avaliar se a tecnologia está inserida no contexto das políticas de saúde prioritárias para o SUS.

Um exemplo disso seria a agenda estratégica do INCA⁴ que prevê como áreas prioritárias: câncer do colo do útero; câncer de mama; controle do tabagismo e outros fatores de risco; expansão da assistência oncológica e transplante de medula óssea.

4. A tecnologia apresenta impacto epidemiológico?

Avaliar o impacto da doença em termos de incidência e prevalência na população. Como exemplo, usar como base os tipos de câncer mais incidentes na população brasileira⁵:

- Homens: Próstata (30,8%), Traquéia, Brônquios e Pulmão (8,8%), Cólon e Reto (7,3%) e Estômago (6,5%).

- Mulheres: Mama (27,9%), Colo do Útero (9,3%), Cólon e Reto (8,4%), Glândula Tireoide (5,6%) e Traqueia, Brônquios e Pulmão (5,3%).

² Definição: *EuroScan International Network* - <http://Euroscan.org.uk/>

³ Critério considerado no Regimento interno da CONITEC.

⁴ Fonte: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoos_programas/site/home/agenda_estrategica/apresentacao_agenda_estrategica

⁵ Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação Geral de Ações Estratégicas, Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro : Inca, 2011.

Condição Final de Filtragem: Para que uma tecnologia seja selecionada, ela deve atender aos critérios 1 e 2 e, pelo menos, a um dos critérios 3 e 4. 9.

Os participantes concordam com esta condição? Sugestões.

Lista dos critérios de Priorização propostos na atividade 2.

1. Tamanho do grupo elegível para utilizar a tecnologia: Estima o número de pessoas com potencial para se beneficiarem com a tecnologia.

2. Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS⁶: Avaliar se a tecnologia está inserida no contexto das políticas de saúde prioritárias para o SUS.

3. Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade do grupo elegível: Impacto da tecnologia no grupo elegível em termos de mortalidade.

4. Impacto da tecnologia na morbidade: Impacto da tecnologia no grupo elegível em termos de morbidade.

5. Impacto da tecnologia na qualidade de vida: Impacto na percepção do indivíduo em relação ao seu estado de saúde.

6. Impacto da tecnologia na sobrevida do paciente: Impacto da tecnologia na doença do grupo elegível em termos de sobrevida.

7. Impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço: Impacto da tecnologia nos indicadores de desempenho do serviço.

8. Existe opção atual de tratamento para o grupo elegível: Avaliar se existem alternativas de tratamentos em uso que possam ser comparadas com a tecnologia analisada.

- Caso exista, qual o modo de utilização da tecnologia nova (complementar ou substitutiva)

9. Potencial para difusão inapropriada⁷: Avaliar se a tecnologia tem potencial para ser difundida de forma muito rápida ou muito lenta, como por exemplo, quando a tecnologia ainda não foi avaliada e tem sido rapidamente difundida no sistema de saúde.

10. Potencial impacto orçamentário no SUS⁸: Avaliar a estimativa do impacto financeiro no orçamento do SUS com a incorporação e implantação da tecnologia.

11. Potencial impacto no custo para o paciente: Estimativa do custo potencial para o grupo elegível decorrente do uso da tecnologia. Como por exemplo, o custo de deslocamento e alimentação durante o período de tratamento e o custo das horas de trabalho perdidas.

12. Potencial impacto no custo para sociedade: Estimativa do custo potencial para sociedade devido ao uso da tecnologia. Como por exemplo, o custo decorrente do afastamento por licença médica e o custo por aposentadoria precoce.

13. Potencial impacto no custo para o serviço: Estimativa do custo potencial para implantar a tecnologia no sistema de saúde.

14. Necessidade de capacitação da equipe: Avaliar se existe necessidade de capacitação da equipe de trabalho na utilização da tecnologia.

⁶ Critério considerado no Regimento interno da CONITEC.

⁷ Definição: *Euroscan Methods Toolkit* – 2009.

⁸ Definição: International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

15. Mudanças estruturais e/ou organizacionais no serviço: Avaliar a necessidade de mudanças estruturais para que a tecnologia seja implantada.

16. Mudanças na prática clínica: Avaliar as consequências das possíveis modificações no protocolo de tratamento do grupo elegível.

17. Robustez da evidência disponível: Avaliar o quanto as evidências disponíveis sobre a tecnologia são confiáveis.

18. Segurança⁷: Risco aceitável (medida de probabilidade de um resultado adverso e sua gravidade) associado ao uso de uma tecnologia em uma dada situação.

19. Aspectos legais, éticos e sociais.

Aspectos Legais: Avaliar quais as implicações legais que a incorporação da tecnologia causará no sistema de saúde.

Aspectos Éticos: Avaliar quais as implicações éticas que a incorporação da tecnologia causará no sistema de saúde.

Aspectos Sociais: Avaliar quais as implicações sociais que a incorporação da tecnologia causará no sistema de saúde.

APÊNDICE 3: Critérios de Priorização Propostos e Seleção Final para o MHT.

| Critérios Propostos | Grupos que selecionaram | Critérios Finais com Nova Redação | Sigla |
|---|--------------------------------|---|--------------|
| Tamanho do grupo elegível para utilizar a tecnologia | Todos | Relevância Epidemiológica | Rep |
| Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS | Todos | <i>Não houve mudança</i> | Prio |
| Impacto da tecnologia na diminuição da mortalidade | Todos | <i>Não houve mudança</i> | MT |
| Existência de opção atual de tratamento | Todos | Relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar) | RTec |
| Potencial impacto orçamentário no SUS | Todos | <i>Não houve mudança</i> | O |
| Segurança | Todos | <i>Não houve mudança</i> | SG |
| Potencial impacto no custo para o serviço (CS) | Três | Potencial impacto no custo para o serviço | CS* |
| Necessidade de capacitação da equipe (CE) | Quatro | | |
| Mudanças estruturais e/ou organizacionais no serviço (ME) | Quatro | | |
| Aspectos legais, éticos e sociais | Quatro | <i>Não houve mudança</i> | LES |
| Impacto da tecnologia na morbidade do grupo elegível | Dois | - | MB |
| Impacto da tecnologia na qualidade de vida | Três | - | QV |
| Impacto da tecnologia na sobrevivência do paciente | Três | - | SB |
| Impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço | Um | - | DS |
| Potencial para difusão inapropriada | Um | - | DI |
| Potencial impacto no custo para o paciente | Um | - | CP |
| Potencial impacto no custo para sociedade | Dois | - | CSoc |
| Mudanças na prática clínica | Um | - | PC |
| Robustez da evidência disponível | Três | - | R |

*CS revisado: composto pelos três aspectos: custo para serviço, necessidade de capacitação e mudanças estruturais no serviço.

APÊNDICE 4: Fontes de Informação Identificadas com Potencial para o MHT.

| Fonte | Tipo de Informação | Referência |
|---|---|---|
| Registro de pesquisa clínica – ANVISA | Pesquisa Clínica | RDC/ANVISA nº 9/2015 |
| Registro de medicamentos – ANVISA | Registro de Medicamentos | RDC/ANVISA nº 60/2014 |
| Regulação econômica de medicamentos – ANVISA | Econômica | Resolução/CMED nº 2/2004 |
| Thomson Reuters Integrity | Pesquisa Clínica e Registro de Medicamentos | http://thomsonreuters.com/en/products-services/pharma-life-sciences/pharmaceutical-research/integrity.html |
| <i>WHO International Clinical Trials Registry Platform</i> | Pesquisa Clínica | http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx |
| <i>Clinical Trial</i> – EUA | Pesquisa Clínica | https://clinicaltrials.gov/ |
| <i>Clinical Trials</i> – UE | Pesquisa Clínica | https://www.clinicaltrialsregister.eu/ |
| <i>International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)</i> | Pesquisa Clínica | http://www.isrctn.com/page/about |
| Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) | Pesquisa Clínica | http://www.ensaiosclinicos.gov.br/ |
| <i>National Cancer Institute at the National Institute of Health (NCI)</i> | Pesquisa Clínica | http://www.cancer.gov/clinicaltrials |
| Sistema Nacional de Informações sobre Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Sisnep) | Pesquisa Clínica | http://portal2.saude.gov.br/sisnep/ |
| <i>U.S. Food and Drug Administration (FDA)- approved drugs</i> | Registro de Medicamentos | http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm |
| <i>European Medicine Agency (EMA)</i> | Registro de Medicamentos | http://www.ema.europa.eu/ema/ |
| <i>Roche Trials Database</i> | Pesquisa Clínica | http://www.roche-trials.com/ |
| GlaxoSmithKline (GSK)- <i>Clinical Study Register</i> | Pesquisa Clínica | http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/ |

APÊNDICE 5: Descrição do Cálculo da Preferência Individual e Global.

O cálculo das preferências individuais e globais para os diferentes métodos descritos em Materiais e Métodos é apresentado a seguir para um participante.

Cálculo das preferências individuais

Utilizando a equação 6, obtém-se as matrizes das Tabelas 1, 2 e 3 com os valores de dominância parcial dos critérios *Relevância Epidemiológica*, *Relevância da tecnologia no tratamento atual da doença* e *Segurança*. Para os demais critérios essas matrizes apresentaram valores nulos decorrentes das preferências iguais estabelecidas para as tecnologias e por este motivo não são representadas aqui.

Tabela 1: Matriz de dominância parcial para o critério *Relevância Epidemiológica*.

| | carfilzomibe | nivolumabe | palbociclibe |
|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| carfilzomibe | 0 | 0 | -2,45 |
| nivolumabe | 0 | 0 | -2,45 |
| palbociclibe | 0,25 | 0,25 | 0 |

Tabela 2: Matriz de dominância parcial para o critério *Relevância da tecnologia no tratamento atual da doença*

| | carfilzomibe | nivolumabe | palbociclibe |
|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| carfilzomibe | 0 | 0 | 0,29 |
| nivolumabe | 0 | 0 | 0,29 |
| palbociclibe | -1,73 | -1,73 | 0 |

Tabela 3: Matriz de dominância parcial para o critério *Segurança*.

| | carfilzomibe | nivolumabe | palbociclibe |
|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| carfilzomibe | 0 | -2,00 | -1,41 |
| nivolumabe | 0,33 | 0 | 0,24 |
| palbociclibe | 0,24 | -1,41 | 0 |

A partir das matrizes de dominância parcial, a matriz de dominância total foi calculada, utilizando a equação 7, sendo os resultados apresentados na Tabela 4.

Tabela 4: Matriz de dominância total para um participante.

| | carfilzomibe | nivolumabe | palbociclibe | <i>Soma das linhas</i> |
|---------------------|---------------------|-------------------|---------------------|------------------------|
| carfilzomibe | 0 | -2,00 | -3,57 | -5,57 |
| nivolumabe | 0,33 | 0 | -1,93 | -1,59 |
| palbociclibe | -1,25 | -2,90 | 0 | -4,15 |

Os valores globais de preferências para o participante são obtidos pela equação 8, sendo os resultados desses cálculos apresentados na Tabela 5. Desse modo, para o participante a ordenação das tecnologias foi a seguinte: em primeiro lugar o nivolumabe, em segundo lugar o palbociclibe e em terceiro lugar o carfilzomibe.

Tabela 5: Valores globais das alternativas e sua ordenação para um participante pelo método TODIM.

| Tecnologias | Dominância | Ordenação |
|--------------|------------|----------------|
| carfilzomibe | 0 | 3 ^o |
| nivolumabe | 1 | 1 ^o |
| palbociclibe | 0,36 | 2 ^o |

Com as matrizes de dominância parcial de cada participante é calculada a ordenação global do grupo para os quatro tipos de agregação difusa. No primeiro passo são obtidas as matrizes de posição para cada participante, utilizando a equação 6, com o termo $\delta(i,j)$ sendo substituído por $\phi_c(i,j)$. Na Tabela 6 é apresentada a matriz de posição para o participante.

Tabela 6: Matriz de posição do participante.

| | C1 | C2 | C3 | C4 | C5 | C6 | C7 |
|--------------|----|----|----|----|----|----|------|
| carfilzomibe | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| nivolumabe | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| palbociclibe | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,56 |

Cálculo das preferências globais de todos os participantes

Após o cálculo das matrizes de posição, para cada participante, as matrizes de agregação dos quatro métodos de agregação foram calculadas, conforme descrito em Fundamentação Teórica. A partir dessas matrizes de agregação é obtida a matriz de dominância que permite obter a ordenação final do grupo. A Tabela 7 apresenta a matriz de dominância e a classificação final para a agregação pessimista, onde se observa que palbociclibe teve a maior prioridade pois apresenta uma maior dominância em relação as demais tecnologias e essas (carfilzomibe e nivolumabe) não apresentaram dominância.

Tabela 7: Matriz de dominância e classificação final da agregação pessimista.

| | carfilzomibe | nivolumabe | Palbociclibe | n ^o de vezes que é dominada | Classificação Final |
|--|--------------|------------|--------------|--|---------------------|
| carfilzomibe | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 ^o |
| nivolumabe | 0 | 0 | 1 | 1 | 2 ^o |
| palbociclibe | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 ^o |
| n^o de vezes que domina | 0 | 0 | 2 | - | - |

As agregações pessimista modificada e média tiveram o mesmo resultado para a ordenação final com o nivolumabe em primeiro, palbociclibe em segundo e carfilzomibe em terceiro, conforme apresentado na Tabela 8. Observa-se que a tecnologia carfilzomibe teve um menor valor de dominância em relação às outras duas tecnologias. As tecnologias nivolumabe e palbociclibe apresentaram a mesma dominância entre si, sendo suas posições desempatadas pelo

número de vezes em que são dominadas (penúltima coluna da Tabela 9), na qual o nivolumabe é dominado quatro vezes e o palbociclíbe é dominado cinco vezes.

Tabela 8: Matriz de dominância e classificação final da agregação pessimista modificada e agregação média.

| | carfilzomibe | nivolumabe | Palbociclíbe | nº de vezes que é dominada | Classificação Final |
|-------------------------------|--------------|------------|--------------|----------------------------|---------------------|
| carfilzomibe | 0 | 4 | 4 | 8 | 3º |
| nivolumabe | 1 | 0 | 3 | 4 | 1º |
| palbociclíbe | 2 | 3 | 0 | 5 | 2º |
| nº de vezes que domina | 3 | 7 | 7 | - | - |

Na agregação otimista (Tabela 9) o nivolumabe obteve a máxima prioridade pois apresenta um maior valor de dominância em relação as demais tecnologias. Em segundo lugar ficou o palbociclíbe com o segundo valor de dominância e por último o carfilzomibe que teve o menor valor de dominância.

Tabela 9: Matriz de dominância e classificação final da agregação otimista.

| | carfilzomibe | nivolumabe | palbociclíbe | nº de vezes que é dominada | Classificação Final |
|-------------------------------|--------------|------------|--------------|----------------------------|---------------------|
| carfilzomibe | 0 | 4 | 3 | 7 | 3º |
| nivolumabe | 1 | 0 | 1 | 2 | 1º |
| palbociclíbe | 2 | 2 | 0 | 4 | 2º |
| nº de vezes que domina | 3 | 6 | 4 | - | - |

APÊNDICE 6: Material da Oficina de Priorização de Tecnologias Emergentes.

6a) Carta de Apresentação

Prezado(a) Participante,

Você está recebendo um material de preparação para a Oficina de Priorização de Tecnologias Emergentes para o Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) que irá ocorrer no dia 17/12/2015.

A oficina tem por objetivo identificar as preferências individuais e do grupo e apresentar as tecnologias ordenadas em função dessas preferências visando identificar as prioritárias para as ações de MHT no SUS.

O objetivo do material, em anexo é apresentar algumas noções básicas dos métodos que serão usados no processo de priorização, descrever os passos básicos da atividade a ser desenvolvida na oficina e fornecer informações sobre alguns atributos das tecnologias a serem consideradas no exercício de priorização. Assim, para que a atividade possa ser executada de forma eficiente no espaço de tempo disponível (9:00 às 13:00), solicitamos que vocês façam a leitura do ANEXO 1 - Instruções de preparação. Os demais documentos para a realização da oficina serão entregues no dia.

Caso não entenda a tarefa ou tenha dúvida de como executá-la ou sobre o método a ser aplicado, não se preocupe, pois teremos no início da atividade um tempo para esclarecer suas dúvidas.

Boa leitura!

Equipe MHT – PEB/COPPE/UFRJ

6b) Síntese de informação sobre o Carfilzomibe



2ª Oficina de Priorização
Monitoramento do Horizonte Tecnológico
04 de Novembro de 2015



Carfilzomibe (Mieloma Múltiplo Recidivado)

I) TECNOLOGIA

Nome da Tecnologia

Carfilzomib (Kyprolis[®]), em português Carfilzomibe.

Descrição da Tecnologia

O Carfilzomibe é o segundo medicamento desenvolvido da nova classe de medicamentos chamados inibidores de proteassoma. O proteassoma é um complexo de enzimas, responsáveis pela degradação e recomposição de proteínas nas células normais e nas células tumorais. Esse processo é necessário para a regularização do ciclo celular e consequente crescimento e reprodução das células¹. Assim, sua inibição afetará o crescimento celular.

O primeiro medicamento dessa classe foi o Bortezomibe que já é comercializado no Brasil. As duas tecnologias são inibidores seletivos, ou seja específicos para as enzimas do proteassoma, entretanto o Bortezomibe age de forma reversível e o Carfilzomibe de forma irreversível^{1,2}.

Fabricante / Desenvolvedor

Nos Estados Unidos (EUA), o laboratório responsável é a Onyx Pharmaceuticals (uma subsidiária da Amgen nos EUA) e na Europa o laboratório responsável é a Amgen Europe B.V.

Estágio de Desenvolvimento

A tecnologia foi aprovada como nova substância ativa pelo *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em julho de 2012 com o nome comercial de Kyprolis[®], baseado nos resultados do ensaio clínico de fase 2 (NCT00511238)^{1,3}.

Este medicamento está indicado para o tratamento de pacientes com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos duas terapias anteriores e que tenham apresentado progressão da doença dentro de 60 dias após a conclusão da última terapia³.

Sua aprovação foi acelerada, baseada na regulação do FDA - 21 CFR 314.510 revisada em 01 de Abril de 2014, que permite o registro de tecnologias baseado em desfechos intermediários, porém essa aprovação exige a realização de outros estudos para confirmar e descrever os benefícios clínicos. Caso esses desfechos clínicos não sejam confirmados em estudos posteriores o registro poderá ser cancelado⁴.

Na *European Medicines Agency* (EMA) o Carfilzomibe foi designado como um produto órfão em 2008. De acordo com a EMA, a designação de “produto órfão” é dada para aqueles produtos sob investigação e que demonstram potencial benefício para os critérios: gravidade da doença, existência de alternativas ou doenças raras. Isso não significa uma autorização para comercialização, sendo necessário apresentar benefícios antes do produto receber essa autorização⁵.

Em setembro de 2015 o comitê responsável pelas avaliações dos produtos para uso humano da EMA recomendou positivamente o registro do Carfilzomibe na Europa também com o nome

comercial de Kyprolis[®], para a indicação de mieloma múltiplo ⁶. Não existem relatórios disponíveis pois a tecnologia não está completamente registrada.

Até o presente momento a tecnologia não se encontra aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

II) ÔNUS DA DOENÇA

Descrição da doença

O mieloma múltiplo é uma neoplasia maligna de origem hematopoética, caracterizada pela proliferação clonal de plasmócitos na medula óssea, que passam a secretar imunoglobulinas anômalas ⁷.

Esse quadro produz em excesso um tipo específico de proteína relacionada à imunoglobulina humana, denominada proteína monoclonal (proteína-M), paraproteína ou pico-M, que pode ser detectada no sangue ou urina podendo levar a disfunção de órgãos como o osso e rim ⁷.

O acometimento ósseo se apresenta como lesão lítica, que é o enfraquecimento do osso, resultado do aumento da atividade osteoclástica, responsável pela reabsorção óssea e da diminuição da função osteoblástica, responsável pela formação óssea. Apesar de geralmente diagnosticadas em radiografias como manchas escuras, as lesões líticas só aparecem quando já se perdeu acima de 30% do osso ⁷.

A maioria dos pacientes apresenta-se com sinais e sintomas de infiltração plasmocitária (óssea ou em outros órgãos) ou lesão renal por deposição da proteína monoclonal tumoral. As manifestações clínicas mais comuns para o diagnóstico são ^{7, 8}: doença óssea, insuficiência renal, síndrome de Fanconi adquirida (disfunção tubular renal proximal), anemia, hipercalcemia, infecções bacterianas recorrentes e síndrome de hiperviscosidade.

Epidemiologia da Doença

O mieloma múltiplo é considerado uma doença do idoso, pois mais de 90% dos casos ocorrem após os 50 anos, sendo diagnosticado em média aos 70 anos ⁷. Entretanto no Brasil, sua ocorrência parece acontecer mais cedo sendo diagnosticado em média aos 60 anos de idade ⁷.

De acordo com o projeto GLOBOCAN foram estimados para 2012 cerca de 114.251 casos novos de mieloma múltiplo no mundo, com taxa de incidência de 1,6 por 100 mil habitantes ⁹.

No Brasil, as informações epidemiológicas do mieloma múltiplo não estão contempladas nas estimativas bianuais do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). De acordo com o projeto GLOBOCAN são estimados para o Brasil, em 2015, cerca de 3.861 casos novos, sendo 2.043 em homens e 1.818 em mulheres ¹⁰. Com relação a mortalidade são estimados para 2015, cerca de 3.285 mortes, sendo 1.696 em homens e 1.589 em mulheres para o Brasil ¹¹.

III) TRATAMENTO ATUAL

Os doentes com mieloma múltiplo sintomático devem receber tratamento antineoplásico assim que forem diagnosticados. É importante considerar que, na população mais idosa e em doentes com múltiplas comorbidades, a tolerância ao tratamento é menor, de modo que é necessário

fazer modificações de dose para reduzir os efeitos secundários tóxicos e evitar interrupções precoces do tratamento, as quais podem eventualmente conduzir a uma diminuição da sua eficácia ⁷.

As opções de tratamento incluem transplante de células-tronco hematopoéticas autóloga (no qual a fonte de células é do próprio paciente) e quimioterapia. Os seguintes medicamentos possuem atividade clínica anti-mieloma e podem ser igualmente usados na poliquimioterapia de primeira linha em diferentes combinações: Bortezomibe, Ciclofosfamida, Cisplatina, Dexametasona, Doxorubicina, Doxorubicina lipossomal, Etoposido, Melfalano, Vincristina e Talidomida ⁷.

Apesar do aumento da sobrevida global e do prolongamento do tempo para a primeira recaída com esses esquemas terapêuticos de primeira linha, a recidiva é inevitável e o mieloma múltiplo continua sendo uma doença incurável. As opções de tratamento para o mieloma múltiplo recidivado ou refratário à quimioterapia incluem um novo transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo, a repetição de medicamentos quimioterápicos utilizados anteriormente ou uso de outros quimioterápicos ^{7,12}.

A decisão terapêutica deve considerar o curso da doença, a resposta terapêutica obtida e a toxicidade a tratamentos prévios. Não se encontra estabelecida qual a melhor sequência, combinação e dose de medicamentos para tratamento do mieloma múltiplo recidivado ⁷.

IV) EVIDÊNCIA

Pesquisa em andamento

De acordo com o ClinicalTrials.gov existem atualmente 4 ensaios clínicos de fase III em andamento com o Carfilzomibe para o tratamento do mieloma múltiplo recidivado. Dentre esses ensaios clínicos, três possuem resultados publicados:

- NCT01080391 ¹³ : ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, sem mascaramento, multicêntrico internacional. Seu objetivo é avaliar a sobrevida livre de progressão de doença entre os grupos em comparação, sendo o grupo experimental com Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona e o grupo controle com Lenalidomida + Dexametasona. Com os pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam pelo menos um tratamento anterior. Os desfechos considerados são: sobrevida livre de progressão, sobrevida global, resposta global, controle da doença, duração da resposta e avaliação da qualidade de vida. Sua finalização está prevista para março de 2017. **Possui resultados parciais publicados** ¹⁴.
- NCT01568866 (*ENDEAVOR*) ¹⁵: ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, sem mascaramento, multicêntrico internacional. Seu objetivo é avaliar a sobrevida livre de progressão de doença entre os grupos em comparação, sendo o grupo experimental com Carfilzomibe + Dexametasona e o grupo controle com Bortezomibe + Dexametasona. Com os pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam pelo menos um tratamento anterior. Seu único desfecho descrito é a sobrevida livre de progressão. Sua finalização está prevista para março de 2019. **Possui resultados parciais publicados somente em abstracts e press release** ^{16,17}.
- NCT02412878 (*ARROW*) ¹⁸ : ensaio ativo com recrutamento em andamento, randomizado, sem mascaramento, multicêntrico realizado nos Estados Unidos. Seu objetivo é comparar

dois esquemas terapêuticos com doses e frequência de administração diferentes para o mesmo medicamento – Carfilzomibe. Com os pacientes com mieloma múltiplo recidivado que receberam tratamento prévio com Bortezomibe ou agente imunomodulador. Seus desfechos são: taxa de resposta global, sobrevida livre de progressão, sobrevida global e eventos adversos. Sua finalização está prevista para setembro de 2018. **Não foram localizados resultados publicados.**

- NCT01302392 (*FOCUS*)¹⁹ : ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, sem mascaramento, multicêntrico internacional. Seu objetivo é comparar o Carfilzomibe com os medicamentos para tratamento de suporte (corticoides – Dexametasona, Prednisolona ou outro). Seus desfechos são: sobrevida livre de progressão, resposta global e duração da resposta. Sua finalização está prevista para dezembro de 2015. **Possui resultados parciais publicados**¹⁹.

Eficácia Clínica e Segurança

De acordo com o Clinicaltrials.gov, o Carfilzomibe está sendo testado como uma tecnologia complementar com diferentes comparadores como Lenalidomida, Bortezomibe e corticoides como Dexametasona e Prednisolona.

Os quatro ensaios clínicos em andamento na fase III para a condição mieloma múltiplo recidivado estão sendo desenvolvidos pelo laboratório farmacêutico Onyx.

A seguir são apresentados os resultados parciais de três ensaios clínicos publicados em periódicos indexados e no *ClinicalTrial.gov*.

Todos os ensaios clínicos apresentam as características básicas balanceadas para os grupos controle e experimental^{14, 16, 17, 18, 19}.

Quadro 1: Descrição do ensaio clínico NCT01080391 com resultados parciais.¹⁴

| | | | |
|--|--|---|---|
| Título do Estudo: Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With Relapsed Multiple Myeloma. | | | |
| Identificação do estudo | NCT01080391 | | |
| Data de início | Julho de 2010 | | |
| Desenho | Estudo randomizado (1:1), fase III, sem mascaramento, multicêntrico internacional. | | |
| Seguimento | Experimental = 32,3 meses Controle = 31,5 meses | | |
| Tratamento | Grupo Experimental (N = 396) | Carfilzomibe com dose de início de 20 mg/m ² nos dias 1, 2 e dose de 27 mg/m ² nos dias 8, 9, 15 e 16 do ciclo 1, continuando até 18 ciclos + Lenalidomida 25 mg durante 21 dias + Dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22. Total de 18 ciclos. | |
| | Grupo Controle (N = 396) | Lenalidomida 25 mg via oral durante 21 dias + Dexametasona 40 mg nos dias 1, 8, 15 e 22. Tratamento repetido a cada 28 dias. Total de 18 ciclos. | |
| Desfechos | <p>- Sobrevida Global: tempo a partir da randomização até a morte por qualquer causa.</p> <p>- Sobrevida Livre de Progressão da Doença: tempo a partir da randomização até a primeira progressão da doença documentada ou morte por qualquer causa.</p> <p>- Taxa de Resposta Global: é a proporção de pacientes em cada grupo que atinge uma resposta completa, uma resposta parcial muito boa ou uma resposta parcial como sua melhor resposta durante o estudo.</p> <p>- Duração da Resposta: tempo de duração a partir do início de resposta até a primeira progressão da doença documentada ou morte por qualquer causa, em pacientes que atingem uma resposta parcial ou melhor.</p> <p>- <i>Hazard Ratio</i> para Morte ou Progressão de Doença: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle.²⁰</p> | | |
| Resultados | Número de sujeitos | | - |
| | Sobrevida global (média de meses) | | - |
| | Taxa de Sobrevida Global em 2 anos (%) | | 73,3 (IC 95%: 68,6 a 77,5) |
| | <i>Hazard Ratio</i> para morte em 2 anos | | 0,79 (IC 95%: 0,63 a 0,99; p = 0,04) Não é estatisticamente significativo |
| Dados não estão completos. | | | |
| Grupo Experimental (Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona) N = 396 | | Grupo Controle (Lenalidomida + Dexametasona) N = 396 | |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Sobrevida livre de progressão da doença (média de meses) | 26,3 (IC 95%: 23,3 a 30,5) | 17,6 (IC 95%: 15,0 a 20,6) | - |
| <i>Hazard Ratio</i> para morte ou progressão de doença | - | - | 0,69 (IC 95%: 0,57 a 0,83; p=0,0001) |
| Taxa de Resposta Global (%) | 87,1 (IC 95%: 83,4 a 90,3) | 66,7 (IC 95%: 61,8 a 71,3) | p < 0,001 |
| Duração da resposta (média de meses) | 28,6 | 21,2 | Intervalo de confiança não informado. |
| SEGURANÇA | | | |
| Evento (%) | Grupo Experimental (Carfilzomibe + Lenalidomida + Dexametasona) N = 392 | Grupo Controle (Lenalidomida + Dexametasona) N = 389 | |
| Eventos adversos grau 3 (grave ^a) ou maior | 83,7 | 80,7 | |
| Eventos adversos que levaram a descontinuação | 15,3 | 17,7 | |
| Diarreia | 42,3 | 33,7 | |
| Fadiga | 32,9 | 30,6 | |
| Tosse | 28,8 | 17,2 | |
| Febre | 28,6 | 20,8 | |
| Infeção do trato respiratório superior | 28,6 | 19,3 | |
| Hipertensão | 14,3 | 6,9 | |
| Dispneia | 19,4 | 14,9 | |
| Insuficiência Cardíaca | 6,4 | 4,1 | |
| Insuficiência Renal Aguda | 8,4 | 7,2 | |
| Mortes devido a eventos adversos foram 7,7% para ambos os grupos em comparação. | | | |
| Eventos Adversos (com > 10% de ocorrência) | | | |

^a Grau 3 (grave): há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total ²¹.

Quadro 2. Descrição do ensaio clínico NCT01568866 (ENDEAVOR) com resultados parciais^{16,17}

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Título do Estudo: <i>Phase 3 Study With Carfilzomib and Dexamethasone Versus Velcade and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma Patients (ENDEAVOR).</i> | | | | |
| Identificação do estudo | NCT01568866 | | | |
| Data de início | Junho de 2012. | | | |
| Desenho | Estudo randomizado (1:1), fase III, sem mascaramento, multicêntrico internacional. | | | |
| Seguimento | Não informado | | | |
| Tratamento | Grupo Experimental (N = 464) | Carfilzomibe com dose de início de 20 mg/m ² nos dias 1, 2 e dose de 56 mg/m ² nos dias 8, 9, 15 e 16 do ciclo 1. Pacientes que toleraram essa dose no ciclo 1 continuaram a receber 56 mg/m ² nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 em ciclos de 28 dias + Dexametasona 20 mg nos dias 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 e 23 em ciclos de 28 dias. | | |
| | Grupo Controle (N = 465) | Bortezomibe (Velcade [®]) com dose de 1,3 mg/m ² em infusão intravenosa ou injeção subcutânea nos dias 1, 4, 8 e 11 de cada ciclo de 21 dias. | | |
| Desfechos | - Sobrevivência Global: tempo a partir da randomização até a morte por qualquer causa. | | | |
| | - Sobrevivência Livre de Progressão da Doença: tempo a partir da randomização até a primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. | | | |
| | - Taxa de Resposta Global: é a proporção de pacientes em cada grupo que atinge uma resposta completa, uma resposta parcial muito boa ou uma resposta parcial como sua melhor resposta durante o estudo. | | | |
| - Hazard Ratio para Morte ou Progressão de Doença: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle. ²⁰ | | | | |
| Resultados | Número de sujeitos | Grupo Experimental (Carfilzomibe + Dexametasona) N = 464 | Grupo Controle (Bortezomibe + Dexametasona) N = 465 | Comparação Experimental versus controle |
| | Sobrevivência global (média de meses) | Dados não estão completos. | | |
| | Sobrevivência livre de progressão da doença (média de meses) | 18,7 | 9,4 | Intervalo de confiança não informado. |
| | Hazard Ratio para morte ou progressão de doença | - | - | 0,53 (IC 95%: 0,44 a 0,65; p < 0,0001) |
| | Taxa de Resposta Global (%) | 76,9 | 62,6 | p < 0,0001 |

| SEGURANÇA | | |
|--|--|---|
| Evento (%) | Experimental (Carfilzomibe + Dexametasona) N = 464 | Controle (Bortezomibe + Dexametasona) N = 465 |
| Eventos adversos que levaram a descontinuação | 14,0 | 15,7 |
| Hipertensão | 8,9 | 2,6 |
| Dispneia | 5,6 | 2,2 |
| Insuficiência Cardíaca | 4,8 | 1,8 |
| Insuficiência Renal Aguda | 4,1 | 2,6 |
| Mortes devido a efeitos adversos | 3,9 | 3,4 |
| Eventos Adversos com grau 3 (grave^b) ou maior. | | |

^b Grau 3 (grave): há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total.²¹

Quadro 3: Descrição do ensaio clínico NCT01302392 (FOCUS) com resultados parciais.¹⁹

| Título do Estudo: A Study of Carfilzomib vs Best Supportive Care in Subjects With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma (FOCUS). | | | | |
|--|---|---|--|----------------------------------|
| Identificação do estudo | NCT01302392 | | | |
| Data de início | Setembro de 2010. | | | |
| Desenho | Estudo randomizado (1:1), fase III, sem mascaramento, multicêntrico internacional. | | | |
| Seguimento | Experimental: 27,8 meses Controle: 29,8 meses | | | |
| Tratamento | Grupo Experimental (N = 157) | Carfilzomibe 20 mg/m ² intravenoso no dia 1 e 2 do ciclo 1, aumentando para 27 mg/m ² intravenoso nos dias 8, 9, 15 e 16 do ciclo 1 continuando nos dias 1, 2, 8, 9, 15 e 16 do ciclo 2 ao ciclo 9. Do ciclo 10 em diante recebe 27 mg/m ² intravenoso nos dias 1, 2, 15 e 16. | | |
| | Grupo Controle (N = 158) | Corticóide (Prednisolona 30 mg via oral por dia, Dexametasona 6 mg via oral por cada ou outro corticóide), Ciclofosfamida 50 mg via oral uma vez ao dia pode ser dado de forma opcional por 28 dias do ciclo. | | |
| Destechos | <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida Global: tempo a partir da randomização até a morte por qualquer causa. - Sobrevida Livre de Progressão da Doença: tempo a partir da randomização até a primeira progressão da doença documentada ou morte por qualquer causa. - Taxa de Resposta Global: é a proporção de pacientes em cada grupo que atinge uma resposta completa, uma resposta parcial muito boa ou uma resposta parcial como sua melhor resposta durante o estudo. - <i>Hazard Ratio</i> para Morte ou Progressão de Doença: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle.²⁰ | | | |
| Resultados | Grupo Experimental (Carfilzomibe) | Grupo Controle (Prednisolona ou Dexametasona) | Comparação Experimental versus controle | |
| | Número de sujeitos | N = 157 | N = 158 | |
| | Sobrevida global (média de meses) | 10,2 (IC 95%: 8,4 a 14,4) | 10,0 (IC 95%: 7,7 a 12,0) | - |
| | <i>Hazard Ratio</i> para morte | - | - | 0,975 (IC 95%: 0,760 a 1,249) |
| | Sobrevida Livre de Progressão da Doença (média de meses) | 3,7 (IC 95%: 2,8 a 4,2) | 3,3 (IC 95%: 2,2 a 5,2) | - |
| Taxa de Resposta Global (%) | 19,1 | 11,4 | - | |

| SEGURANÇA | | |
|--|---|---|
| Evento (%) | Experimental (Carfilzomibe) N = 157 | Controle (Prednisolona ou Dexametasona) N = 153 |
| Qualquer evento adverso | 89,81 | 88,24 |
| Eventos adversos grau 3 (grave ⁵) ou maior | 58,60 | 50,98 |
| Anemia | 56,05 | 47,06 |
| Leucopenia | 5,73 | 9,80 |
| Neutropenia | 14,01 | 15,03 |
| Trombocitopenia | 36,94 | 28,10 |
| Diarreia | 14,65 | 11,76 |
| Náusea | 19,75 | 9,15 |
| Fadiga | 18,47 | 18,30 |
| Febre | 26,11 | 18,30 |
| Infeção do trato respiratório superior | 10,19 | 1,96 |
| Hipertensão | 14,65 | 5,88 |
| Tosse | 12,10 | 6,54 |
| Dispneia | 13,38 | 7,84 |
| Insuficiência Cardíaca | 2,55 | 0,65 |
| Insuficiência Renal Aguda | 1,91 | 0 |
| Uma morte foi atribuída a toxicidade dos medicamentos em estudo no braço com Carfilzomibe. | | |

Eventos Adversos
(com
> 10% de
ocorrência)

⁵ Grau 3 (grave): há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total.²¹

V) POTENCIAL IMPACTO

Tecnologia substitutiva ou complementar

De acordo com os ensaios clínicos, o Carfilzomibe pretende ser uma tecnologia complementar ou substitutiva às opções atuais de tratamento para o mieloma múltiplo recidivado, dependendo da condição do indivíduo.

Impacto na saúde

De acordo com os resultados parciais dos ensaios clínicos em andamento o potencial impacto desta tecnologia para os pacientes com recidiva após um tratamento anterior seria o aumento de 8,7 a 9,3 meses na sobrevida livre de progressão de doença^{14, 16}, aumento de 14,3 a 20,4 pontos percentuais na taxa de resposta global^{14, 16} e aumento de 7,4 meses na duração da resposta¹⁴.

Para os pacientes que já receberam todos os tratamentos disponíveis e podem ser considerados candidatos para o tratamento paliativo o Carfilzomibe não mostrou benefícios clínicos para a sobrevida global e sobrevida livre de progressão, apenas mostrando um aumento de 7,7 pontos percentuais na taxa de resposta global¹⁹.

Cabe ressaltar que os grupos experimentais com o Carfilzomibe apresentaram maior porcentagem de eventos adversos em relação ao grupo controle para diarreia, náusea, hipertensão, febre, tosse, dispneia, infecções do trato respiratório superior e eventos hematológicos como trombocitopenia, anemia e neutropenia^{14, 19}. Foram relatadas de 4 a 7 % de mortes relacionadas aos eventos adversos para o grupo com Carfilzomibe em dois ensaios clínicos^{14, 16}.

Custo e Infraestrutura

O Carfilzomibe ainda não está registrado no Brasil, assim não existem dados reais de preço para este medicamento. De acordo com a agência de notícias Reuters²², o Carfilzomibe custaria em 2012 cerca de US\$ 1.658.00 (equivalente a R\$ 6.488,58^d) por frasco, nos Estados Unidos. Não foram encontrados dados atuais de preços nos EUA.

Sua administração não requer uma infraestrutura diferente daquela já existente nos hospitais, assim não haveria necessidade de investimento em infraestrutura nem tampouco custo para o serviço.

Dos comparadores dos ensaios clínicos em andamento, 4 são comercializados no Brasil (Bortezomibe, Dexametasona, Prednisolona e Ciclofosfamida). Na Tabela 1 são apresentados os seus preços fábrica, com ICMS 0%²³.

O medicamento Lenalidomida (similar a Talidomida) teve seu registro indeferido pela ANVISA em julho de 2010, devido a ausência de dados que demonstrassem a superioridade da Lenalidomida em relação ao tratamento já adotado no país. O estudo apresentado comparava a Lenalidomida com placebo. Além disso, não foi apresentado pela empresa um Plano de Risco consistente para o medicamento, considerando que seus efeitos são semelhantes aos da Talidomida (risco de má formação fetal)²⁴. Este medicamento já se encontra registrado no FDA (em 2005)²⁵ e na EMA (em 2017)²⁶ para o mieloma múltiplo.

^d Fonte: Banco Central do Brasil, <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>, utilizada taxa de conversão de 05/10/2015.

Tabela 1: Preço unitário das tecnologias para mieloma múltiplo comercializados no Brasil (atualizada em julho de 2015) ²³.

| Medicamento | Laboratórios | Apresentação | Concentração (mg) | Preço (R\$) |
|--------------------------------------|---------------|--|-------------------|-------------|
| Bortezomibe (Velcade [®]) | JANSSEN-CILAG | Frasco ampola - pó liofilizado | 1,0 | 840,14 |
| | | | 3,5 | 2.940,46 |
| Bortezomibe (Bortyz [®]) | ACCORD | Frasco ampola - pó liofilizado | 3,5 | 1.911,35 |
| Ciclofosfamida | BAXTER | Blister com 50 comprimidos revestido de liberação controlada | 50 | 35,60 |
| Dexametasona | TEUTO | Blister com 10 comprimidos | 4,0 | 5,72 |
| Prednisolona (Predsim [®]) | MANTECORP | Blister com 10 comprimidos | 5,0 | 4,68 |

REFERÊNCIAS

1. SIEGEL, D. S., MARTIN, T., WANG, M., et al., “A phase 2 study of single-agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma”, *Blood*, v. 120, October, n. 14, pp.: 2817-2815, 2012.
2. HÁJEK, R., BRYCE, R, RO, S., et al., “Design and rationale of FOCUS (PX-171-011): “A randomized, open-label, phase 3 study of carfilzomib versus best supportive care regimen in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (R/R MM)””. *BMC Cancer*, n. 12, v. 415, pp.: 2-7, 2012.
3. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Medical Review For Regulatory Action. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202714Orig1s000MedR.pdf>. Acesso em: 29 set. 2015.
4. FDA. Regulation 21 CFR 314.510. Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.510>>. Acesso em: 29 set. 2015.
5. EMA. European Medicines Agency. Orphan designation. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2009/10/WC500005936.pdf>. Acesso em: 29 set. 2015.
6. EMA. European Medicines Agency. Recomendação de Autorização para Comercialização. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003790/WC500194117.pdf>. Acesso em: 30 set. 2015.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 708, de 6 de Agosto de 2015. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ddt_Mieloma-Multiplo.pdf>. Acesso em: 10 nov. 2015.
8. KYLE, R. A., GERTZ, M. A. , WITZIG, T. E., et al., “Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma”. *Mayo Clin Proc*, v. 78, n. 1, pp. 21-33, 2003.
9. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponível em: http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_sitehtml.asp?selection=17270&title=Multiple+myeloma&sex=0&type=0&window=1&africa=1&america=2&asia=3&europe=4&oceania=5&build=6&sort=0&submit=%C2%A0Execute%C2%A0>. Acesso em: 02 out. 2015.
10. GLOBOCAN 2012: *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Incidência no Brasil. International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=24076&Textp=Brazil&selection_cancer=17270&Textc=Multiple+myeloma&pYear=3&type=0&window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0>. Acesso em: 02 out. 2015.
11. GLOBOCAN 2012: *Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. Mortalidade no Brasil. International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/old/burden.asp?selection_pop=24076&Textp=Brazil&selection_cancer=17270&Textc=Multiple+myeloma&pYear=3&type=1&window=1&submit=%C2%A0Execute%C2%A0>. Acesso em: 02 out. 2015.
12. HUNGRIA, V. T. M. “Tratamento do Mieloma Múltiplo recidivado”. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*, v. 29, n. 1, pp: 48-53, 2007.

13. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT01080391. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01080391?cond=relapsed+multiple+myeloma&intr=Carfilzomib&phase=2&rank=1>>. Acesso em: 02 out. 2015.
14. STEWART, A. K., RAJKUMAR, S. V., DIMOPOULOS, M. A. et al., “Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma”. *N Engl J Med*, v. 372, pp: 142-152, 2015.
15. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT01568866. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01568866?cond=Relapsed+Multiple+Myeloma&intr=Carfilzomib&phase=2&rank=2>>. Acesso em: 02 out. 2015.
16. Onyx Pharmaceuticals Press Release. Phase 3 Head-to-Head ENDEAVOR Study Demonstrates Superiority of Kyprolis® (carfilzomib) Over Velcade® (Bortezomib) in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. Disponível em: <<http://www.onyx.com/view.cfm/734/phase-3-head-to-head-endeavor-study-demonstrates-superiority-of-kyprolis-carfilzomib-over-velcade-bortezomib-in-patients-with-relapsed-multiple-myeloma>>. Acesso em: 02 out. 2015.
17. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., *et al.*, “Carfilzomib and dexamethasone (Kd) vs bortezomib and dexamethasone (Vd) in patients (pts) with relapsed multiple myeloma (RMM): Results from the phase III study ENDEAVOR”, ASCO Annual Meeting, *J Clin Oncol*, v. 33, suppl, abstr 8509, 2015.
18. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT02412878. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02412878?term=NCT02412878&rank=1>>. Acesso em: 02 out. 2015.
19. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT01302392. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302392?term=NCT01302392&rank=1>>. Acesso em: 02 out. 2015.
20. Definição de Hazard Ratio. Disponível em: <https://en.wikipedia.org/wiki/Hazard_ratio>. Acesso em: 13 out. 2015.
21. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia, Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO / Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA . 2. ed., São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.
22. Reuters notícias. Disponível em: <<http://www.reuters.com/article/2012/07/20/us-fda-onyx-idUSBRE86J0YJ20120720>>. Acesso em: 02 out. 2015.
23. CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Atualizada em 20/07/2015. Disponível em: <<http://s.anvisa.gov.br/wps/s/t/f6>>. Acesso em: 29 set. 2015.
24. Nota sobre indeferimento da Lenalidomida. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/assunto+de+interesse/noticias/nota+sobre+indeferimento+da+lenalidomida>>. Acesso em: 10 nov. 2015.
25. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Medical Review For Regulatory Action. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>>. Acesso em: 10 nov. 2015.

26. EMA. European Medicines Agency. Autorização de Registro. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000717/human_med_001034.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 10 nov. 2015.

6c) Síntese de Informação sobre o Nivolumabe



2ª. Oficina de Priorização
Monitoramento do Horizonte Tecnológico
04 de Novembro de 2015



Nivolumabe (Melanoma Avançado)

I) TECNOLOGIA

Nome da Tecnologia

Nivolumab (Opdivo[®]), em Português Nivolumabe.

Descrição da Tecnologia

O Nivolumabe é um anticorpo monoclonal humano desenvolvido para se ligar e bloquear o receptor de morte celular programada (PD-1). Os anticorpos monoclonais pertencem a uma classe de proteína, conhecidas como imunoglobulinas, que são produzidos a partir de um único clone de linfócitos B, sendo portanto idênticos em relação as propriedades físico-químicas e biológicas. É desenvolvida para reconhecer e se ligar a uma região específica do antígeno chamado de epítopo ¹.

Ao se ligar e bloquear o receptor PD-1, o Nivolumabe impede a inativação de células do sistema imunológico como células T, células B e *natural killer cells*, fazendo com que essas células de defesa aumentem sua resposta contra o tumor ^{1,2}.

Fabricante / Desenvolvedor

Bristol-Meyers Squibb (BMS).

Estágio de Desenvolvimento

A tecnologia foi aprovada como nova substância ativa pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em dezembro de 2014 ³ e pela *European Medicines Agency* (EMA) ⁴ em junho de 2015, ambos com o nome comercial de Opdivo[®], com indicação para melanoma não ressecável ou metastático. No FDA também está registrado para câncer de pulmão de células não pequenas ³.

No FDA, essa tecnologia teve uma aprovação acelerada, baseada na regulação do FDA - 21 CFR 314.510 revisada em 01 de Abril de 2014, que permite o registro de tecnologias baseado em desfechos intermediários, porém essa aprovação exige a realização de outros estudos para confirmar e descrever os benefícios clínicos. Caso esses desfechos clínicos não sejam confirmados em estudos posteriores o registro poderá ser cancelado ⁵.

No EMA, também houve uma avaliação acelerada, levando-se em conta que a tecnologia apresentou grande interesse para a saúde pública particularmente do ponto de vista da inovação ⁶, por apresentar um aumento da sobrevida nos pacientes sem tratamento prévio ⁷ e naqueles pacientes com tratamento prévio observou-se uma redução do tamanho do tumor ⁸.

Até o presente momento a tecnologia não se encontra aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

II) ÔNUS DA DOENÇA

Descrição da doença

O câncer de pele costuma apresentar-se sob três principais formas: melanoma, carcinoma basocelular e carcinoma epidermóide. Os carcinomas basocelular e epidermóide são conhecidos também como câncer de pele não melanoma, tipo mais frequente de câncer de pele e com maior frequência na população de pele clara. A exposição excessiva ao sol é o principal fator de risco para o surgimento dos cânceres de pele melanoma e não melanoma⁹.

O melanoma maligno, geralmente chamado simplesmente de melanoma é a neoplasia de pele de pior prognóstico, devido sua alta letalidade^{9,10}. Seu desenvolvimento é resultante de múltiplas e progressivas alterações no DNA celular dos melanócitos, produtoras de melanina. Essas alterações que podem ser causadas por mutação de proto-oncogenes (genes promotores de crescimento), por mutações ou deleções de genes supressores tumorais ou por alteração estrutural dos cromossomos¹⁰.

Os fatores de risco para o melanoma estão associados a fatores genéticos e ambientais tais como exposição solar, características de pigmentação, múltiplos nevos (manchas marrons ou saliências na pele), história familiar de melanoma e imunossupressão¹⁰.

Nos últimos anos, principalmente devido ao aumento da detecção precoce, houve uma grande melhora na sobrevida dos pacientes com melanoma. A sobrevida média mundial estimada em 5 anos é de 69%, sendo de 73% nos países desenvolvidos e de 56% nos países em desenvolvimento. O melanoma geralmente tem bom prognóstico, com alta chance de cura quando diagnosticado em estágio inicial, razão pela qual a prevenção e o diagnóstico precoce assumem importante papel^{11,12}.

Epidemiologia da Doença

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, a cada ano 132.000 novos casos de melanoma são diagnosticados no mundo e estima-se que 48.000 pessoas morrem com essa doença¹².

No Brasil sua incidência estimada para 2014 foi de 2.960 casos novos em homens e 2.930 em mulheres, sendo sua letalidade alta, causando a maioria das mortes relacionadas a câncer de pele. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o número de mortes no ano de 2013 foi de 1.547, sendo 903 homens e 644 mulheres^{9,13}.

As maiores taxas estimadas encontram-se na região Sul do país, com taxas brutas de incidência de 6,55 para homens e 6,03 para mulheres por 100 mil habitantes. A doença ocorre em igual proporção em ambos os sexos, sendo no homem mais comum no dorso e na mulher nos membros inferiores. Sua frequência é maior em pessoas de pele clara afetando principalmente a faixa etária dos 30 aos 60 anos^{9,10}.

III) TRATAMENTO ATUAL

Para pacientes com melanoma avançado (não ressecável ou metastático) as opções de tratamento incluem cirurgia, imunoterapia, radioterapia e quimioterapia. O tratamento vai depender se a doença está limitada ou disseminada no organismo. Quando possível a ressecção é recomendada para limitar a doença e retardar a necessidade de tratamento sistêmico¹⁰.

Nenhum medicamento ou combinação de medicamentos comercializados no Brasil comprovadamente aumentaram as taxas de sobrevida global para o melanoma metastático, embora ocorra a palição de sintomas e o aumento do tempo para recorrência da doença com o uso do Interferon (IFN) ou a bioquimioterapia (associação de quimioterápicos como Cisplatina, Vimblastina e Dacarbazina com IFN ou Interleucina-2). Importante ressaltar que o uso de Interleucina-2 (IL-2) em doses altas só deve ser considerado para um subgrupo de indivíduos, devido sua toxicidade, ficando assim limitado aos indivíduos que podem tolerar com segurança seu uso¹⁰.

A alternativa Temozolomida, na dose de 200 mg/m²/dia, por cinco dias, a cada quatro semanas, mostrou-se igualmente eficaz em comparação à Dacarbazina. Porém, como o seu custo é muito superior ao da Dacarbazina, o Ministério da Saúde não recomenda seu uso para o melanoma metastático¹⁰.

Assim, dentre os medicamentos disponíveis no Brasil para o melanoma, a Dacarbazina em monoterapia demonstrou ser mais eficaz e custo-efetivo em ensaios clínicos randomizados ou meta-análises. Desse modo, esse é o medicamento recomendado pela diretriz do Ministério da Saúde para pacientes em condições clínicas para tolerar a quimioterapia como primeira linha de tratamento. O esquema terapêutico preconizado é de 250 mg/m² por 5 dias a cada 3 semanas, por via intravenosa em 4 a 6 ciclos¹⁰.

IV) EVIDÊNCIA

Pesquisa em andamento com a tecnologia

De acordo com o *ClinicalTrials.gov* existem atualmente 4 ensaios clínicos em fase III para a intervenção Nivolumabe na condição melanoma não ressecável ou metastático. Dentre esses ensaios clínicos, três possuem resultados publicados^{7,8,14} e um ainda não iniciou o recrutamento¹⁵:

- *NCT01721746 (CheckMate 037)*^{8, 16} : ensaio fechado no momento, randomizado, sem mascaramento e multicêntrico internacional. Seu objetivo é comparar o Nivolumabe com a escolha do médico (Dacarbazina ou Carboplatina + Paclitaxel), em pacientes com progressão da doença após tratamento com terapia anti-CTLA-4 (Ipilimumabe) ou um inibidor BRAF (*Vemurafenib* ou *Dabrafenib*). Seus desfechos primários são taxa de resposta objetiva e sobrevida global. Sua finalização está prevista para setembro de 2016. **Possui resultados parciais publicados.**
- *NCT01721772 (CheckMate 066)*^{14, 17} : ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, duplo cego e multicêntrico internacional. Seu objetivo é comparar a tecnologia Nivolumabe com a Dacarbazina em pacientes sem tratamento prévio. Seus desfechos são sobrevida global, sobrevida livre de progressão da doença e taxa de resposta objetiva. Sua finalização está prevista para novembro de 2016. **Possui resultados parciais publicados.**
- *NCT01844505 (CheckMate 067)*^{7, 18} : ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, duplo cego e multicêntrico internacional. Seu objetivo é comparar a monoterapia Nivolumabe com a monoterapia Ipilimumabe e a combinação de ambas, em pacientes sem tratamento prévio. Seus desfechos primários são sobrevida global e sobrevida

livre de progressão da doença. Sua finalização está prevista para outubro de 2017. **Possui resultados parciais publicados.**

- *NCT02339571*¹⁵: o ensaio teve início em março de 2015, mas não está ainda aberto para recrutamento. É um estudo randomizado, sem mascaramento, multicêntrico e realizado nos Estados Unidos. Seu objetivo é comparar o Nivolumabe + Ipilimumabe + Sargramostim com Nivolumabe + Ipilimumabe somente. Seu desfecho primário é sobrevida global. Sua finalização não está prevista ainda, mas a coleta final de dados para o desfecho primário está prevista para finalizar em março de 2016. **Não foram localizados resultados publicados.**

Eficácia Clínica e Segurança

De acordo com o Clinicaltrials.gov, o Nivolumabe está sendo testado como uma tecnologia complementar e substitutiva as tecnologias utilizadas atualmente, com diferentes comparadores como Dacarbazina, Ipilimumabe, Carboplatina, Paclitaxel e Sargramostim, para a condição de melanoma não ressecável ou metastático.

Dos 4 ensaios clínicos em andamento, 3 estão sendo desenvolvidos pelo laboratório farmacêutico BMS, detentor da patente do Nivolumabe e possuem resultados parciais publicados em periódicos indexados que serão apresentados a seguir.

O quadro 1 apresenta os resultados parciais do ensaio clínico NCT01721746 (*CheckMate 037*), com estimativa de finalização setembro de 2016¹⁶. As populações foram diferentes para os tipos de desfechos analisados. Para o desfecho resposta objetiva foram analisados os resultados dos pacientes que tiveram no mínimo 24 semanas de seguimento. Assim a população analisada para este desfecho foi de 120 para o grupo Nivolumabe e 47 para o grupo escolha do médico. Para a sobrevida livre de progressão foi considerado a população com intenção de tratar. E as análises de segurança foram realizadas com a população que recebeu pelo menos uma dose dos medicamentos em estudo, por isso são apresentados quantidades de indivíduos diferentes para cada um desses resultados⁷.

O quadro 2 apresenta os resultados parciais do ensaio clínico NCT01721772 (*CheckMate 066*), com estimativa de finalização em novembro de 2016¹⁴. Importante ressaltar que as análises de eficácia foram realizadas considerando os grupos pela intenção de tratar. E as análises de segurança foram realizadas com a população que recebeu pelo menos uma dose dos medicamentos em estudo, por isso possuem quantidades de indivíduos diferentes para cada um desses resultados¹⁷.

O quadro 3 apresenta os resultados parciais do ensaio clínico NCT01844505 (*CheckMate 067*), com estimativa de finalização em outubro de 2017¹⁸.

Todos os três ensaios clínicos apresentaram características básicas balanceadas para o grupo controle e tratamento^{7, 8 e 14}.

Quadro 1: Descrição do ensaio clínico NCT01721746 (*CheckMate 037*) com resultados parciais.^{8,16}

| Título do Estudo: <i>A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037)</i> | | | | |
|--|---|---|--|---|
| Identificação do estudo | NCT01721746 | | | |
| Data de início | Dezembro de 2012 | | | |
| Desenho | Estudo randomizado (2:1), fase III, sem mascaramento, multicêntrico internacional. A avaliação do tumor foi mascarado. | | | |
| Seguimento | 24 meses | | | |
| Tratamento | Grupo Experimental (N = 272) | Nivolumabe 3mg/Kg intravenoso a cada 2 semanas. | | |
| | Grupo Controle (N = 133) | Escolha do médico assistente (Dacarbazina 1000 mg/m ² a cada 3 semanas ou Paclitaxel 175 mg/m ² combinado com Carboplatina a cada 3 semanas). | | |
| Desfechos | <p>- Sobrevivida Livre de Progressão da Doença: tempo a partir da randomização até a primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa.</p> <p>- Taxa de Resposta Objetiva: Número de sujeitos com resposta completa^a ou parcial^b dividido pelo número de randomizados.</p> <p>- Hazard Ratio para Morte ou Progressão de Doença: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle.¹⁹</p> | | | |
| Resultados | Grupo Experimental (Nivolumabe) | Grupo Controle (escolha do médico) | Comparação Experimental versus controle | |
| | Número de sujeitos | N = 120 | N = 47 | |
| | Taxa de resposta objetiva (%) | 31,7 (IC 95%: 23,5 a 40,8) | 10,6 (IC 95%: 3,5 a 23,1) | - |
| | Número de sujeitos | N = 122 | N = 80 | - |
| | Sobrevivida livre de progressão da doença (média de meses) | 4,7 (IC 95%: 2,3 a 6,5) | 4,2 (IC 95%: 2,1 a 6,3) | - |
| <i>Hazard Ratio</i> para morte ou progressão de doença | - | - | 0,82 (IC 99,99%: 0,32 a 2,05) Não é estatisticamente significativo | |

^a Resposta completa: Desaparecimento de todas as lesões alvo. Qualquer patologia nos nodos linfáticos (alvo ou não) deve ter o menor eixo reduzido a < 10 mm.²⁰

^b Resposta parcial: Ter pelo menos 30% de diminuição na soma dos diâmetros das lesões alvo, tendo como referência a soma dos diâmetros inicial.²⁰

| SEGURANÇA | | | |
|---|--|--|---|
| | Grupo Experimental (Nivolumabe) N = 268 | Grupo Controle (escolha do médico) N = 102 | Observação |
| Taxa de sobrevivida livre de progresso da doença em 6 meses (%) | 48,0 (IC 95%: 38,0 a 56,0) | 34,0 (IC 95%: 18,0 a 51,0) | - |
| Número de sujeitos | | | |
| Eventos (%) | | | |
| Qualquer evento adverso | 68,0 | 79,0 | Exemplos: trombocitopenia, anemia, neutropenia, fadiga. |
| Evento adverso Grau 3-4 ^{sd} | 9,0 | 32,0 | |
| Eventos adversos que levaram a descontinuação | 3,0 | 7,0 | |
| Fadiga | 24,0 | 30,0 | |
| Prurido | 16,0 | 2,0 | |
| Náusea | 9,0 | 35,0 | |
| Diarreia | 11,0 | 13,0 | |
| Anemia | 4,0 | 18,0 | |
| Eventos Adversos Grau 1-2 (com > 10% de ocorrência) | Nenhuma morte foi atribuída a toxicidade dos medicamentos em estudo. | | |

^c Grau 3 (grave): há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total.²¹

^d Grau 4: consequências que representam risco de morte, indicada intervenção urgente.²¹

Quadro 2.: Descrição do ensaio clínico NCT01721772 (*CheckMate 066*) com resultados parciais ^{14,17}.

| | | | |
|--|--|--|--|
| Título do Estudo: <i>Study of BMS-936558 vs. Dacarbazine in Unresected, Unresectable or Metastatic Melanoma (CheckMate 066)</i> | | | |
| Identificação do estudo NCT01721772 | | | |
| Data de início | Janeiro de 2013 | | |
| Desenho | Estudo randomizado (1:1), fase III, duplo cego, multicêntrico internacional. | | |
| Seguimento | <ul style="list-style-type: none"> - 16,7 meses para todos os pacientes randomizados - Para o desfecho sobrevida global (média): experimental – 8,9 meses controle – 6,8 meses | | |
| Tratamento | Grupo Experimental (N = 210) | Nivolumabe 3 mg/Kg, IV, infusão a cada 2 semanas + placebo a cada 3 semanas | |
| | Grupo Controle (N = 208) | Dacarbazina 1.000 mg/m ² , IV, infusão a cada 3 semanas + placebo a cada 2 semanas. | |
| Desfechos | <ul style="list-style-type: none"> - <u>Sobrevida Global</u>: tempo a partir da randomização até a morte por qualquer causa. - <u>Sobrevida Livre de Progressão da Doença</u>: tempo a partir da randomização até a primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. - <u>Taxa de Resposta Objetiva</u>: Número de sujeitos com resposta completa^e ou parcial^f dividido pelo número de sujeitos randomizados. - <u>Hazard Ratio para Morte ou Progressão de Doença</u>: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle ^g. | | |
| Resultados | Grupo Experimental (Nivolumabe) | Grupo Controle (Dacarbazina) | Comparação Experimental versus controle |
| | Número de sujeitos N = 210 | N = 208 | - |
| | Sobrevida global (média de meses) | 10,8 (95% IC: 9,3 a 12,1) | - |
| | <i>Hazard Ratio</i> para morte | - | 0,42 (99,79% IC: 0,25 a 0,73; p < 0,001) |

^e Resposta completa: Desaparecimento de todas as lesões alvo. Qualquer patologia nos nódos linfáticos (alvo ou não) deve ter o menor eixo reduzido a < 10 mm²⁰.

^f Resposta parcial: Ter pelo menos 30% de diminuição na soma dos diâmetros das lesões alvo, tendo como referência a soma dos diâmetros inicial ²⁰.

^g Prazo para o desfecho: 5 anos ¹⁴.

| | | | |
|--|-------------------------------|-------------------------------|---|
| Taxa de sobrevida global em 1 ano (%) | 72,9 (95% IC: 65,5 a 78,9) | 42,1 (95% IC: 33,0 a 50,9) | - |
| Sobrevida livre de progressão da doença (média de meses) | 5,1 (IC 95%: 3,5 a 10,8) | 2,2 (IC 95%: 2,1 a 2,4) | - |
| <i>Hazard Ratio</i> para morte ou progressão de doença | - | - | 0,43 (95% IC: 0,34 a 0,73; p < 0,001) |
| Taxa de resposta objetiva (%) | 40,0 (IC 95%: 33,3 a 47,0) | 13,9 (IC 95%: 9,5 a 19,4) | - |
| Resposta completa (%) | 7,6 | 1,0 | - |

SEGURANÇA

| | Grupo Intervenção (Nivolumabe) N = 206 | Grupo Controle (Dacarbazina) N = 205 | |
|--|--|--|--|
| Número de sujeitos | | | |
| Eventos (%) | | | |
| Qualquer evento adverso | 93,2 | 94,6 | |
| Evento adverso Grau 3-4 ^{1b} | 34,0 | 38,0 | |
| Eventos adversos que levaram a descontinuação | 6,8 | 11,7 | |
| Fadiga | 19,9 | 14,6 | |
| Prurido | 17,0 | 5,4 | |
| Náusea | 16,5 | 41,5 | |
| Diarréia | 16,0 | 15,6 | |
| <i>Rash</i> (erupção ou exantema cutâneos) | 15,0 | 2,9 | |
| Eventos Adversos (com > 10% de ocorrência) | | | |
| Nenhuma morte foi atribuída a toxicidade dos medicamentos em estudo. | | | |

^b Grau 3 (grave): há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total ²¹.

^c Grau 4: consequências que representam risco de morte; indicada intervenção urgente ²¹.

Quadro 3: Descrição do ensaio clínico NCT01844505 (CheckMate 067) com resultados parciais ^{7, 18}.

| | | | | |
|--|--|---|--|---------------------------------|
| Título do Estudo: <i>Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067).</i> | | | | |
| Identificação do estudo | NCT01844505 | | | |
| Data de início | Maio de 2013 | | | |
| Desenho | Estudo randomizado (1:1:1), fase III, duplo cego, multicêntrico internacional. | | | |
| Seguimento | Média de 12,2 a 12,5 meses para os três grupos. | | | |
| Tratamento | Grupo Experimental 1 (N = 316) | Nivolumabe 3 mg/Kg, intravenoso a cada 2 semanas + placebo | | |
| | Grupo Experimental 2 (N = 314) | Nivolumabe 1 mg/Kg, intravenoso a cada 3 semanas + Ipilimumabe 3 mg/Kg intravenoso a cada 3 semanas. Seguidos de 3mg/Kg de Nivolumabe por 2 semanas no ciclo 3 em diante. | | |
| | Grupo Experimental 3 (N = 315) | Ipilimumabe 3mg/Kg intravenoso a cada 3 semanas + Placebo | | |
| Desfechos | - Sobrevida Global: tempo a partir da randomização até a morte por qualquer causa. | | | |
| | - Sobrevida Livre de Progressão da Doença: tempo a partir da randomização até a primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. | | | |
| | - Taxa de Resposta Objetiva: Número de sujeitos com resposta completa ^a ou parcial ^b dividido pelo número de sujeitos randomizados. | | | |
| | - <i>Hazard Ratio</i> para Morte ou Progressão de Doença: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle ¹⁹ . | | | |
| Resultados | Sobrevida global (média de meses) | Experimental 1 (Nivolumabe) | Experimental 2 (Nivolumabe + Ipilimumabe) | Experimental 3 (Ipilimumabe) |
| | Sobrevida livre de progressão da doença (média de meses) | 6,9 (IC 95%: 4,3 a 9,5) | 11,5 (IC 95%: 8,9 a 16,7) | 2,9 (IC 95%: 2,8 a 3,4) |
| | Sobrevida livre de progressão da doença no subgrupo com <i>mutação no gene BRAF</i> (média de meses) | - | 11,7 (IC 95%: 8,0 a não alcançado) | - |
| | Não atingida em nenhum grupo. | | | |

| | | | |
|--|--|--|--|
| Sobrevida livre de progressão da doença no subgrupo com <i>status positivo para PD-L1</i> (média de meses) | 14,0 (IC 95%: 9,1 a não alcançado) | 14,0 (IC 95%: 9,7 a não alcançado) | 3,9 (IC 95%: 2,8 a 4,2) |
| Sobrevida livre de progressão da doença no subgrupo com <i>status negativo para PD-L1</i> (média de meses) | 5,3 (IC 95%: 2,8 a 7,1) | 11,2 (IC 95%: 8,0 a não alcançado) | 2,8 (IC 95%: 2,8 a 3,1) |
| <i>Hazard Ratio</i> para morte ou progressão de doença | - | <i>Grupo experimental 2 e 3:</i> 0,42 (99,5% IC: 0,31 a 0,57; p < 0,001) | |
| <i>Hazard Ratio</i> para morte ou progressão de doença | <i>Grupo experimental 1 e 3:</i> 0,57 (IC 99,75%: 0,43 a 0,76; p < 0,001) | - | - |
| <i>Hazard Ratio</i> para morte ou progressão de doença | <i>Grupo experimental 2 e 1:</i> 0,74 (IC 95%: 0,60 a 0,92) | - | - |
| Taxa de resposta objetiva (%) | 43,7 (IC 95%: 38,1 a 49,3) | 57,6 (IC 95%: 52,0 a 63,2) | 19,0 (IC 95%: 14,9 a 23,8) |
| Resposta completa (%) | 8,9 | 11,5 | 2,2 |
| O tempo de resposta objetiva foi similar para os três grupos. A média de duração da resposta não foi alcançada em nenhum grupo. | | | |
| SEGURANÇA | | | |
| Eventos (%) | Experimental 1 (Nivolumabe) | Experimental 2 (Nivolumabe + Ipilimumabe) | Experimental 3 (Ipilimumabe) |
| Qualquer evento adverso | 99,4 | 99,7 | 99,0 |
| Eventos adversos grau 3 ¹ ou 4 ² | 43,5 | 68,7 | 55,6 |
| Eventos adversos que levaram a | 7,7 | 36,4 | 14,8 |

¹ Grau 3 (grave): há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total.²¹

² Grau 4: consequências que representam risco de morte, indicada intervenção urgente.²¹

| | | | |
|---|-----------------|------|---------------------|
| descontinuação | | | |
| Fadiga | 34,2 | 35,1 | 28,0 |
| Prurido | 18,8 | 33,2 | 35,4 |
| Náusea | 13,1 | 25,9 | 16,1 |
| Diarreia | 19,2 | 44,1 | 33,1 |
| Rash (erupção ou exantema cutâneos) | 25,9 | 40,3 | 32,8 |
| Morte devido a toxicidade da tecnologia em estudo (número absoluto) | 1 (neutropenia) | 0 | 1 (parada cardíaca) |
| Eventos Adversos (com > 10% de ocorrência) | | | |

V) POTENCIAL IMPACTO

Tecnologia substitutiva ou complementar

De acordo com os ensaios clínicos em andamento, o Nivolumabe pretende ser uma tecnologia substitutiva ou complementar às opções atuais de tratamento para o melanoma, dependendo da condição do indivíduo. Existem ensaios clínicos em andamento com os dois objetivos.

Impacto na saúde

De acordo com os resultados parciais do ensaio clínico os potenciais impactos desta tecnologia seriam o aumento de 30 pontos percentuais na taxa de sobrevida global em 1 ano¹⁴, aumento de 3 a 4 meses na sobrevida livre de progressão de doença^{7,14} e aumento de 24,7 a 26 pontos percentuais na taxa de resposta objetiva^{7,14}, para aqueles pacientes sem tratamento prévio.

E para aqueles com progressão de doença após um tratamento anterior os potenciais impactos desta tecnologia seriam o aumento de 21 pontos percentuais na taxa de resposta objetiva mas nenhuma diferença com relação a sobrevida livre de progressão de doença⁸.

Custo e Infraestrutura

O Nivolumabe ainda não está registrado no Brasil, assim não existem dados reais de preço para este medicamento. Nos Estados Unidos o Opdivo é comercializado com preços variando entre US\$ 991.00 ou mais (equivalente a R\$ 3.821,40¹) para o frasco na dose de 40 mg/4 mL e entre US\$ 2.454.00 ou mais (equivalente a R\$ 9.462,87¹) para o frasco na dose de 100 mg/10 mL²².

A princípio, sua administração não requer uma infraestrutura diferente daquela já existente nos hospitais, assim não haveria necessidade de investimento de infraestrutura nem tampouco custo para o serviço. Caso este medicamento seja registrado para o subgrupo de indivíduos com mutação no gene BRAF, um teste específico deverá ser feito, modificando assim a infraestrutura necessária para a utilização desta tecnologia.

A Tabela 1 apresenta os preços fábrica dos medicamentos (com ICMS 0%), autorizados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED²³ para a comercialização no Brasil que são utilizados para melanoma avançado e são utilizados como comparadores nos ensaios clínicos apresentados acima.

Tabela 1: Preço unitário das tecnologias para melanoma avançado comercializados no Brasil²³.

| Medicamento | Laboratórios | Apresentação | Concentração | Preço (R\$) |
|--------------------------|--------------|----------------|--------------|-------------|
| Dacarbazina ^m | diversos | pó liofilizado | 100 mg | 49,99 |
| | | | 200 mg | 75,42 |

¹ Fonte: Banco Central do Brasil, <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>, utilizada taxa de conversão de 06/10/2015.

^m Maiores preços entre os comercializados no Brasil por diferentes laboratórios farmacêuticos.

Tecnologia: Nivolumabe – Melanoma Avançado

| | | | | |
|--------------|-----------------------|-------------------|------------------|----------------|
| | | | 600 mg | 378,47 |
| Ipilimumabe | Bristol-Meyers Squibb | solução injetável | 50 mg – 10 mL | 11.989,56 |
| | | | 200 mg – 40 mL | 47.958,29 |
| Carboplatina | diversos | solução injetável | 10 mg/mL – 45 mL | 1.170,48 |
| | | | pó liofilizado | 150 mg – 25 mL |
| | | | | |
| Paclitaxel | diversos | solução injetável | 6 mg/mL – 5 mL | 704,65 |

REFERÊNCIAS

1. EMA. European Medicines Agency. Assessment History Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003985/WC500189767.pdf>. Acesso em: 30 jul. 2015.
2. UJEYL, M., NACHTNEBEL, A., GARBE, C. “Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma”. DSD Horizon Scanning in Oncology n. 50, 2015.
3. FDA. U.S. Food and Drug Administration. Autorização de Registro. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=OPDIVO&CFID=18370912&CFTOKEN=c45d3a176b14c31d-68B07743-5056-994B-8AF3F4F92F1C9DE7>>. Acesso em: 22 jul. 2015.
4. EMA. European Medicines Agency. CHMP. Autorização de registro. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003985/human_med_001876.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>. Acesso em: 22 jul. 2015.
5. FDA. *Regulation 21 CFR 314.510. Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses*. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.510>>. Acesso em: 25 ago. 2015.
6. EMA. *European Medicines Agency. Aprovação Acelerada - No 726/2004. Article 14 (9)*. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:en:PDF>>. Acesso em: 25 ago. 2015.
7. LARKIN, J., CHIARION-SILENI, V., GONZALEZ, R., et al., “Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma”. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, pp. 23-34, 2015.
8. WEBER, J. S., D'ANGELO, S. P., MINOR, D., et al., “Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial”. *Lancet Oncol*, v.16, pp. 375–384, 2015.
9. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
11. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pele_melanoma>. Acesso em: 22 jul. 2015.
12. WHO. World Health Organization. Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme. Skin cancers. Disponível em: <<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>>. Acesso em: 22 jul. 2015.
13. INCA. Atlas on-line de Mortalidade por Câncer. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>>. Acesso em: 22 jul. 2015.
14. ROBERT, C, LONG, G. V., BRADY, B., et al. “Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation”, *N Engl J Med*; v. 372, pp. 320-330, 2015.
15. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT02339571. Disponível em: <

https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02339571?no_unk=Y&cond=Unresectable+or+Metastatic+Melanoma&intr=Nivolumab&phase=2&rank=4. Acesso em: 23 jul. 2015.

16. ClinicalTrials.gov - *A service of the U.S. National Institutes of Health*. Descrição do ensaio clínico NCT01721746. Disponível em: < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721746?no_unk=Y&cond=Unresectable+or+Metastatic+Melanoma&intr=Nivolumab&phase=2&rank=3>. Acesso em: 23 jul. 2015.
17. ClinicalTrials.gov - *A service of the U.S. National Institutes of Health*. Descrição do ensaio clínico NCT01721772. Disponível em: < <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01721772?term=NCT01721772&rank=1>>. Acesso em: 23 jul. 2015.
18. ClinicalTrials.gov - *A service of the U.S. National Institutes of Health*. Descrição do ensaio clínico NCT01844505. Disponível em: < https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844505?no_unk=Y&cond=Unresectable+or+Metastatic+Melanoma&intr=Nivolumab&phase=2&rank=1>. Acesso em: 23 jul. 2015.
19. Definição de Hazard Ratio. Disponível em: < https://en.wikipedia.org/wiki/Hazard_ratio>. Acesso em: 13 out. 2015.
20. EISENHAUERA, E. A., THERASSEB, P., BOGAERTS, J, *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)”. *European Journal of Cancer*, v. 45, pp. 228 - 247, 2009.
21. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia, Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia – SOBRAFO / Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA . 2. ed., São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.
22. Good Rx. Cotação de Medicamento nos Estados Unidos. Disponível em: <<http://www.goodrx.com/nivolumab?drug-name=nivolumab#/?filter-location=&coords=&label=Opdivo&form=vial&strength=4ml+of+40mg%2F4ml&quantity=1.0&qty-custom=>>>. Acesso em 08 set. 2015.
23. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Atualizada em 20/07/2015. Disponível em: < <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/f6>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

6d) Síntese de Informação sobre o Palbociclibe.



2ª. Oficina de Priorização
Monitoramento do Horizonte Tecnológico
04 de Novembro de 2015



Palbociclibe (Câncer de Mama Avançado)

I) TECNOLOGIA

Nome da Tecnologia

Palbociclib (Ibrance®), em português Palbociclibe.

Descrição da Tecnologia

O Palbociclibe é uma molécula pequena que inibe seletivamente as quinases dependentes de ciclina (CDKs) 4 e 6. Essas quinases estão envolvidas na promoção do crescimento, especificamente na transição entre as fases G1 e S do ciclo de crescimento celular. Desse modo, o Palbociclibe inibirá o crescimento da célula tumoral ¹.

Fabricante / Desenvolvedor

Pfizer.

Estágio de Desenvolvimento

A tecnologia foi aprovada como nova substância ativa pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em Fevereiro de 2015 com o nome comercial de Ibrance®. Este registro foi baseado no resultado do ensaio clínico PALOMA-1 de fase 1/2 que mostrou um aumento de 10 meses na sobrevida livre de progressão. O Ibrance® está indicado em combinação com o medicamento Letrozol para o tratamento de mulheres com câncer de mama avançado (metastático) na pós-menopausa com receptor de estrogênio positivo e fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER 2) negativo ^{1,2}.

Essa tecnologia teve uma aprovação acelerada, baseada na regulação do FDA - 21 CFR 314.510 revisada em 01 de Abril de 2014, que permite o registro de tecnologias baseado em desfechos intermediários, porém essa aprovação exige a realização de outros estudos para confirmar e descrever os benefícios clínicos. Caso esses desfechos clínicos não sejam confirmados em estudos posteriores o registro poderá ser cancelado ³.

Até o presente momento a tecnologia não se encontra aprovada pelas agências *European Medicines Agency* (EMA) e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

II) ÔNUS DA DOENÇA

Descrição da doença

O câncer de mama é considerado um câncer de bom prognóstico quando diagnosticado e tratado precocemente. Sua sobrevida média é de 85% em cinco anos após diagnóstico na população

de países desenvolvidos. Nos países em desenvolvimento a sobrevida média varia entre 50% e 60%. No Brasil, essa sobrevida é de aproximadamente 80%^{4,5}.

Os fatores de risco para o desenvolvimento da doença estão associados com o envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher (menarca precoce, nuliparidade, idade acima dos 30 anos na primeira gestação a termo – 37 a 42 semanas de gestação, uso de anticoncepcionais orais, menopausa tardia e terapia de reposição hormonal), histórico familiar de câncer de mama, consumo de álcool, excesso de peso, sedentarismo, exposição a radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário^{5,6}.

Após o diagnóstico ser confirmado por exame histopatológico, a anamnese deve focar principalmente a história familiar, comorbidades e fatores de risco e a evolução cronológica da doença. Assim, o prognóstico e o tratamento do câncer de mama serão definidos de acordo com a localização, idade de apresentação e estadiamento. Além disso fatores de risco que levam em consideração critérios histopatológicos, biológicos e, mais recentemente, moleculares e genéticos também são analisados, como por exemplo o status dos receptores de estrogênio e do fator de crescimento epidérmico humano 2 – HER2⁶.

Epidemiologia da Doença

O câncer de mama é o tipo de câncer que mais acomete as mulheres em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento⁷. É considerada a maior causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento (com cerca de 324.000 mortes por ano). Atualmente, se tornou a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos (com cerca de 198.000 mortes por ano), atrás somente do câncer de pulmão⁵.

Cerca de 1,67 milhões de casos novos dessa neoplasia foram esperados para o ano de 2012, em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados nas mulheres⁴.

No Brasil, foram estimados para 2014 (previsão também válida para 2015) cerca de 57 mil casos novos, com um risco estimado de 56,09 casos para cada 100 mil mulheres. As maiores taxas estimadas (em mulheres) encontram-se nas regiões Sudeste (71,18/ 100 mil) e Sul (70,98/ 100 mil). As demais regiões tem as seguintes taxas de incidência: Centro-Oeste (51,30/ 100 mil), Nordeste (36,74/ 100 mil) e Norte (21,29/ 100 mil)⁵.

III) TRATAMENTO ATUAL

As opções terapêuticas para o câncer de mama incluem cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia). O tratamento sistêmico pode ser neoadjuvante (antes de cirurgia) ou adjuvante (após a cirurgia e radioterapia)⁶.

Atualmente, existe uma ampla variedade de agentes para tratamento no câncer de mama avançado, entre eles: o Tamoxifeno, o Trastuzumabe, os Inibidores de Aromatase (Exemestano, Anastrozol ou Letrozol) e o Fulvestranto, um antiestrogênio que desencadeia a supressão dos receptores de estrogênio⁶.

Outros medicamentos anti-HER-2 com indicação para pacientes com doença metastática, como o Lapatinibe, Pertuzumabe e Trastuzumabe-emtansine, embora com atividade em pacientes com expressão positiva para o HER-2, necessitam de mais estudos e maior tempo de uso para

justificar a sua utilização na rotina ⁶. Atualmente, diversos estudos clínicos estão em andamento para testar essas tecnologias em indivíduos com diferentes estágios da doença, mesmo com seus registros já aprovados para comercialização no Brasil.

A hormonioterapia adjuvante está indicada em todos os pacientes com receptores hormonais positivos, devido aos poucos efeitos colaterais e a eficácia comprovada. As opções de tratamento hormonal adjuvante são ⁶:

- Tamoxifeno – 20 mg por dia, indicado em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa. O uso do Tamoxifeno reduz o risco de recorrência nos dez primeiros anos (Risco = 0,53 nos primeiros 5 anos e Risco = 0,68 nos 5 anos seguintes).
- Inibidor da aromatase – Anastrozol – 1 mg/dia, Letrozol – 2,5 mg/dia ou Exemestano – 25 mg/dia, que são indicados apenas para mulheres na pós-menopausa. O tratamento com um inibidor de aromatase resultou em redução do risco de recorrência em cinco anos, em comparação ao Tamoxifeno (Risco Relativo = 0,77, $p < 0,00001$).

Outros esquemas terapêuticos incluem ⁶:

- Ciclofosfamida + Metotrexato + 5-Fluorouracila (esquema CMF);
- Doxorrubicina + Ciclofosfamida (esquema AC).

A meta-análise da Cochrane sobre o tratamento do câncer de mama precoce concluiu que seis ciclos do esquema CMF e 4 ciclos do esquema AC são equivalentes, levando a redução da recorrência da doença em cerca de 30% em 8 anos e redução de 20% a 25% na mortalidade ⁸.

- Ciclofosfamida + Doxorrubicina + 5-Fluorouracila (esquema FAC);
- Ciclofosfamida + Epirrubicina + 5-Fluorouracila (esquema FEC);
- Esquema AC + Taxano.

Os esquemas FAC por 6 ciclos, FEC por 6 ciclos ou AC + Taxano por 4 ciclos resultam em maior benefício com redução adicional de 15% a 20% na mortalidade ⁶.

Em caso de contraindicação as antraciclina (Doxorrubicina ou Epirrubicina) por seu efeito cardiotoxic, pode-se indicar a quimioterapia com Docetaxel + Ciclofosfamida (esquema TC) por 4 ciclos ou 6 ciclos de CMF. O esquema TC foi comparado com AC em pacientes operáveis em estágio de I-III, e ao final de 7 anos houve maior benefício com o esquema TC em relação a sobrevida livre de doença (81% versus 75%) e sobrevida global (87% versus 82%) ⁶.

- 5-Fluorouracil + Epirrubicina + Ciclofosfamida (FEC) por 3 ciclos seguidos de Docetaxel 100 mg/m² por 3 ciclos ou Paclitaxel 80 mg/m² semanal por 8 ciclos;
- Doxorrubicina + Ciclofosfamida (AC) mais Taxano dose densa e o esquema Docetaxel + Doxorrubicina + Ciclofosfamida (TAC) por 6 ciclos.

A mais recente inovação terapêutica incorporada no tratamento do câncer de mama foi o Trastuzumabe, que é um medicamento antineoplásico biológico, classificado como anticorpo monoclonal humanizado anti-HER-2, indicado para pacientes com super-expressão do HER-2. Os esquemas de quimioterapia mais comumente utilizados para o tratamento adjuvante associados ao Trastuzumabe são combinados com Antraciclina ou Taxanos ⁶.

Para o câncer de mama metastático mesmo sem a perspectiva de cura, alguns pacientes conseguem uma sobrevida prolongada com o tratamento sistêmico. A sobrevida média de uma

paciente com doença metastática é de aproximadamente 2 anos, mas pode variar, dependendo da localização da(s) metástase(s), de poucos meses a muitos anos⁹.

De acordo com a Diretriz Diagnóstica e Terapêutica para o Câncer de mama⁶ não há um tratamento específico para o câncer de mama metastático ou recidivado. O tratamento merece abordagem terapêutica individualizada, sempre baseada em protocolos clínicos que demonstrem benefício em sobrevida global e melhoria da qualidade de vida.

IV) EVIDÊNCIA

Pesquisa em andamento

De acordo com o ClinicalTrials.gov existem atualmente 4 ensaios clínicos em andamento na fase III para a intervenção Palbociclibe, na condição câncer de mama metastático, que estão descritos abaixo. Dentre esses ensaios clínicos, somente um possui resultados publicados^{10,11}:

- *NCT01740427 (PALOMA-2)*¹²: ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, duplo cego, internacional. Seu objetivo é comparar o Palbociclibe + Letrozol *versus* placebo + Letrozol como tratamento de primeira linha em mulheres na pós-menopausa, sem tratamento prévio para a doença. Seus desfechos são: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, duração da resposta e qualidade de vida. Sua finalização está prevista para outubro de 2015. **Não foram localizados resultados publicados.**
- *NCT01942135 (PALOMA-3)*^{10,11}: ensaio ativo com recrutamento finalizado, randomizado, duplo cego, internacional. Seu objetivo é demonstrar a superioridade do Palbociclibe em combinação com o Fulvestranto *versus* o Fulvestranto sozinho, em prolongar a sobrevida livre de progressão em mulheres com tratamento prévio para a doença. Seus desfechos são: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, duração da resposta, resposta objetiva, probabilidade de sobrevida (1, 2 e 3 anos) e qualidade de vida. Sua finalização está prevista para janeiro de 2017. **Possui resultados parciais publicados.**
- *NCT02297438 (PALOMA-4)*¹³: ensaio ativo com recrutamento aberto, fase III, randomizado, duplo cego, internacional. Seu objetivo é comparar o Palbociclibe + Letrozol *versus* placebo + Letrozol como tratamento de primeira linha em mulheres asiáticas na pós-menopausa, sem tratamento prévio para a doença. Seus desfechos são: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, duração da resposta e qualidade de vida. Sua finalização está prevista para outubro de 2017. **Não foram localizados resultados publicados.**
- *NCT02028507 (PEARL)*¹⁴: ensaio ativo com recrutamento aberto, fase III, randomizado, sem mascaramento, internacional. Seu objetivo é comparar a eficácia e segurança do Palbociclibe em combinação com Exemestano *versus* Capecitabina em mulheres na pós-menopausa com tratamento prévio para a doença. Seus desfechos são: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta objetiva, taxa de benefício clínico, duração da resposta, segurança, probabilidade de sobrevida (1 e 2 anos). **Não foram localizados resultados publicados.**

Eficácia Clínica e Segurança

De acordo com o Clinicaltrials.gov, o Palbociclibe está sendo testado como uma tecnologia complementar com diferentes comparadores como Letrozol, Fulvestranto e Capecitabina.

Os 4 ensaios clínicos em andamento na fase III para a condição câncer de mama metastático estão sendo desenvolvidos pelo laboratório farmacêutico Pfizer detentor da patente do Palbociclibe, com ou sem colaboração de outras instituições. Entre esses ensaios clínicos, somente um possui resultados parciais publicados em periódicos indexados ¹⁰.

No ensaio clínico PALOMA-3 o Palbociclibe está sendo testado com o objetivo de demonstrar sua superioridade em prolongar a sobrevida livre de progressão de doença em mulheres com câncer de mama metastático, que tenham o receptor de estrogênio positivo e o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano negativo (HER-2) ¹⁰.

O ensaio clínico apresenta características básicas balanceadas para o grupo controle e experimental. O quadro 1 apresenta os resultados parciais deste ensaio clínico, com estimativa de finalização em janeiro de 2017 ¹¹.

Quadro 1: Descrição do ensaio clínico com resultados parciais ^{10,11}.

| Título do Estudo: Palbociclib (PD-0332991) Combined With Fulvestrant In Hormone Receptor+ HER2-Negative Metastatic Breast Cancer After Endocrine Failure (PALOMA-3). | | | | |
|---|---|---|--|--|
| Identificação do estudo | NCT01942135 | | | |
| Data de início | Setembro de 2013. | | | |
| Desenho | Estudo randomizado (2:1), fase III, duplo cego, multicêntrico internacional. | | | |
| Seguimento | 28 meses; média de 5,6 meses. | | | |
| Tratamento | Grupo Experimental (N = 347) | Palbociclib (125 mg, via oral, por 3 semanas) + Fulvestrant (500 mg via intramuscular dias 1 e 15 do ciclo 1) | | |
| | Grupo Controle (N = 174) | Placebo (via oral, por 3 semanas) + Fulvestrant (500 mg via intramuscular dias 1 e 15 do ciclo 1) | | |
| Defeitos | - Sobrevida Global: tempo a partir da randomização até a morte por qualquer causa. | | | |
| | - Sobrevida Livre de Progressão da Doença: tempo a partir da randomização até a primeira progressão documentada ou morte por qualquer causa. | | | |
| | - Taxa de Resposta Objetiva: Número de sujeitos com resposta completa ^a ou parcial ^b dividido pelo número de sujeitos randomizados. | | | |
| | - Hazard Ratio Para Morte ou Progressão de Doença: É definida como a chance que o evento morte ou progressão de doença ocorra no grupo em tratamento dividido pelo chance do mesmo evento no grupo controle. Assim valores próximos a 1 indicam que ocorreram mais eventos no grupo em tratamento e valores próximos a 0 indicam que ocorreram mais eventos no grupo controle ¹⁵ . | | | |
| Resultados | Grupo Experimental (Palbociclib + Fulvestrant) | Grupo Controle (Placebo + Fulvestrant) | Comparação Experimental versus controle | |
| | Número de sujeitos | N = 347 | N = 174 | - |
| | Sobrevida global (média de meses) | Dados não estão completos. | | |
| | Sobrevida livre de progressão da doença (média de meses) | 9,2 (IC 95%: 7,5 a não estimado) | 3,8 (IC 95%: 3,5 a 5,5) | - |
| | Hazard Ratio para morte ou progressão de doença | - | - | 0,42 (IC 95%: 0,32 a 0,56; p<0,001) |
| Taxa de resposta objetiva (%) | 10,4 (IC 95%: 7,4 a 14,1) | 6,3 (IC 95%: 3,2 a 11) | Não é estatisticamente significativo p = 0,16 | |

^a Resposta completa: Desaparecimento de todas as lesões alvo. Qualquer patologia nos nodos linfáticos (alvo ou não) deve ter o menor eixo reduzido a < 10 mm ¹⁶.^b Resposta parcial: Ter pelo menos 30% de diminuição na soma dos diâmetros das lesões alvo, tendo como referência a soma dos diâmetros inicial ¹⁶.

SEGURANÇA

| Evento (%) | Grupo Experimental (Palbociclibe + Fulvestranto) N = 345 | Grupo Controle (Placebo + Fulvestranto) N = 172 |
|--|--|---|
| Numero de sujeitos | 97,7 | 89,0 |
| Qualquer evento adverso | 58,6 | 16,3 |
| Eventos adversos grau 3 (grave ^e) | 2,6 | 1,7 |
| Eventos adversos que levaram a descontinuação | 78,8 | 3,5 |
| Neutropenia | 45,5 | 4,1 |
| Anemia | 26,1 | 9,9 |
| Trombocitopenia | 19,4 | 0 |
| Fadiga | 38,0 | 26,7 |
| Náusea | 29,0 | 26,2 |
| Diarreia | 19,1 | 17,4 |
| Infecção | 34,2 | 24,4 |
| Infecção mais comuns – trato respiratório superior | 19,4 | 16,3 |
| Nenhuma morte foi atribuída a toxicidade dos medicamentos em estudo. | | |

Eventos Adversos (com > 10% de ocorrência)

^e Grau 3: (grave); há comprometimento significativo das atividades habituais do paciente ou mesmo incapacitação total¹⁷.

V) POTENCIAL IMPACTO

Tecnologia substitutiva ou complementar

De acordo com o ensaio clínico, o Palbociclibe pretende ser uma tecnologia complementar às opções atuais de tratamento para o câncer de mama avançado.

Impacto na saúde

De acordo com resultados parciais do ensaio clínico PALOMA-3¹¹ o potencial impacto desta tecnologia seriam o aumento de 5,4 meses na sobrevida livre de progressão de doença. Houve um aumento percentual na taxa de resposta objetiva, entretanto esse resultado não foi estatisticamente significativo.

Cabe ressaltar que o grupo experimental apresentou uma porcentagem maior de eventos adversos em relação ao grupo controle, principalmente para neutropenia, leucopenia e anemia¹¹.

Custo e Infraestrutura

O Palbociclibe ainda não está registrado no Brasil, assim não existem dados reais de preço para este medicamento. Nos Estados Unidos o Ibrance[®] é comercializado com os preços variando entre US\$ 10.085,00 a US\$ 10.781,00 para o frasco com 21 cápsulas, conforme a Tabela 1¹⁸.

Sua administração não requer uma infraestrutura diferente daquela já existente nos hospitais, assim não haveria necessidade de investimento de infraestrutura nem tampouco custo para o serviço.

Tabela 1: Preço unitário do Palbociclibe comercializado no Estados Unidos¹⁸.

| Apresentação (mg) | Preço (US\$) | Preço (R\$) ^d |
|-------------------|--------------|--------------------------|
| 75 | 10,781.00 | 41.572,61 |
| 100 | 10,085.00 | 38.888,77 |
| 125 | 10,055.00 | 38.773,09 |

O Fulvestranto (comparador no ensaio clínico PALOMA-3) é comercializada como solução injetável na apresentação de 50 mg/mL – 5 mL pelo laboratório farmacêutico AstraZeneca, com o nome comercial Faslodex[®]. O preço fábrica, com ICMS 0%, autorizados pela CMED¹⁹ para a comercialização no Brasil é de R\$ 2.424,13.

^d Fonte: Banco Central do Brasil, <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>, utilizada taxa de conversão de 06/10/2015.

REFERÊNCIAS

1. FDA. *U.S. Food and Drug Administration. Summary Review For Regulatory Action*. Disponível em: <http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/207103Orig1s000SumR.pdf>. Acesso em: 09 set. 2015.
2. FDA. *U.S. Food and Drug Administration. Autorização de registro*. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>>. Acesso em: 17 ago. 2015.
3. FDA. Regulation 21 CFR 314.510. Applications for FDA Approval to Market a New Drug. Accelerated Approval of New Drugs for Serious or Life-Threatening Illnesses. Disponível em: <<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=314.510>>. Acesso em: 21 ago. 2015.
4. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx>. Acesso em: 17 ago. 2015.
5. INCA. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
7. WHO. World Health Organization. Cancer. Disponível em: <http://www.who.int/cancer/detection/breast_cancer/en/index1.html>. Acesso em: 17 ago. 2015.
8. FERGUSON, T., WILCKEN, N., VAGG, R., GHERSI, D., NOWAK, A. K., “Taxanes for adjuvant treatment of early breast cancer”, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4. Art. No.: CD004421. 2007.
9. BERGH, J., JONSSON, P. E., GLIMELIUS, B., NYGREN, P. “A Systematic Overview of Chemotherapy Effects in Breast Cancer”, *Acta Oncologica*, v. 40, n. 2/3, pp. 253-281, 2001.
10. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT01942135. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01942135?cond=metastatic+breast+cancer&intr=Palbociclib&phase=2&rank=2>>. Acesso em: 09 set. 2015.
11. TURNER, N. C., RO, J., ANDRÉ, F., *et al.*, “Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer”, *The New England Journal of Medicine*, v. 373, pp.: 209-219, 2015.
12. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT01740427. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01740427?term=NCT01740427&rank=1>>. Acesso em: 09 set. 2015.
13. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT02297438. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02297438?term=NCT02297438&rank=1>>. Acesso em: 09 set. 2015.

14. ClinicalTrials.gov - A service of the U.S. National Institutes of Health. Descrição do ensaio clínico NCT02028507. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02028507?term=NCT02028507&rank=1>. Acesso em: 09 set. 2015.
15. Definição de *Hazard Ratio*. Disponível em: < https://en.wikipedia.org/wiki/Hazard_ratio>. Acesso em: 13 out. 2015.
16. EISENHAUERA, E. A., THERASSEB, P., BOGAERTS, J, *et al.*, “New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)”. *European Journal Of Cancer* v. 45, pp. 228 - 247, 2009.
17. Guia para Notificação de Reações Adversas em Oncologia / Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia - SOBRAFO ; Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA . 2. ed., São Paulo: Conectfarma Publicações Científicas, 2011.
18. Good Rx. Cotação de Medicamento nos Estados Unidos. Disponível em: < <http://www.goodrx.com/palbociclib?drug-name=palbociclib#/?filter-location=&coords=&label=lbrance&form=bottle&strength=21+capsules+of+125%20mg&quantity=1.0&qty-custom> > Acesso em: 09 set. 2015.
19. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos- CMED. Atualizada em 20/07/2015. Disponível em: < <http://s.anvisa.gov.br/wps/s/r/f6>>. Acesso em: 27 ago. 2015.

APÊNDICE 7: Publicação Realizada Durante o Doutorado (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

ARTIGO ARTICLE 1

Mapeamento das preferências de atores estratégicos sobre os critérios de priorização para o monitoramento do horizonte tecnológico em saúde

Mapping stakeholders' preferences in prioritization criteria for horizon scanning in healthcare technologies

Mapeo de las preferencias de actores estratégicos sobre los criterios de priorización en la evaluación de tecnologías emergentes en salud

Aline do Nascimento ¹
Avila Teixeira Vidal ²
Rosimary Terezinha de Almeida ¹

Resumo

Entre as etapas básicas de um sistema de monitoramento do horizonte de tecnologias emergentes, estão a filtragem e a priorização dessas tecnologias. Este trabalho tem por objetivo mapear as preferências dos atores estratégicos do Sistema Único de Saúde (SUS) quanto aos critérios de filtragem e priorização. Foram selecionados dois critérios de filtragem (horizonte de tempo e inovação) e oito critérios de priorização (relevância: epidemiológica, nas políticas de saúde e na prática clínica; impacto: orçamentário no SUS, no custo para o serviço em saúde e na mortalidade; segurança, e aspectos legais, éticos e sociais). A análise de correspondência múltipla foi aplicada para mapear as preferências dos atores nos grupos e entre grupos. Dois grupos foram mais homogêneos entre si e determinantes para a seleção dos critérios de priorização. A influência da formação profissional foi maior que a institucional. A metodologia permitiu a seleção de critérios de forma transparente e a análise das preferências individuais dos participantes.

Tecnologia Biomédica; Avaliação da Tecnologia Biomédica; Planejamento em Saúde

¹ Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

² Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, Brasília, Brasil.

Correspondência
A. Nascimento
Programa de Engenharia Biomédica, Instituto Alberto Luiz Coimbra de Pós-graduação e Pesquisa de Engenharia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, C. P. 68510, Cidade Universitária, Rio de Janeiro, RJ 21941-972, Brasil.
alinen@peb.ufrj.br

Introdução

O processo de incorporação de tecnologias em saúde no Brasil tem passado por mudanças significativas nos últimos anos. Apesar dos avanços alcançados, esse processo ainda é reativo devido às dificuldades de prospectar tecnologias relevantes para o Sistema Único de Saúde (SUS). Esse cenário se torna ainda mais complexo ao considerar o grande volume de tecnologias novas no mercado (em fase de aprovação ou recém-aprovadas pela agência reguladora) e emergentes (em fase de pesquisa clínica) ¹. Assim, é fundamental a presença de informação consistente e em tempo hábil sobre essas tecnologias para tornar o processo de incorporação proativo.

Essa necessidade faz surgir uma etapa específica na Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) denominada Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT) ^{1,2}. O MHT tem o objetivo de identificar tecnologias novas e emergentes e antecipar os impactos que elas possam causar no sistema de saúde, assim como disseminar informações que sejam relevantes para os tomadores de decisão ³. Nesse sentido, o MHT pode auxiliar o processo de incorporação, antecipando as demandas e a identificação das tecnológicas mais relevantes para o SUS.

Não existe uma forma única de desenvolver o MHT, pois o processo vai depender dos objetivos a serem alcançados e para que tipo de cliente as informações se destinam. Contudo, existe uma diretriz internacional para realizar o MHT, desenvolvida pela *European Information Network on New and Emerging Health Technologies* (Euro Scan) ³. A EuroScan é uma rede composta por 18 agências de ATS que têm por objetivo a troca de informações e o desenvolvimento de métodos para a identificação e avaliação precoce sobre tecnologias novas e emergentes ⁴.

A diretriz da EuroScan tem como etapas iniciais: identificação do cliente que utilizará a informação; determinação do horizonte de tempo, que definirá a fase do ciclo de vida da tecnologia a ser prospectada; e escolha do tipo de tecnologia. Tais etapas são fundamentais na definição dos critérios de filtragem e de priorização, que irão definir as tecnologias candidatas a serem monitoradas. Uma vez que as tecnologias candidatas foram identificadas, as etapas seguintes são: avaliação, disseminação e atualização dos informes, quando for necessário ³.

No Brasil, a preocupação inicial com as ações de MHT ocorreu no âmbito da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologia em Saúde (REBRATS), em 2008. Uma das primeiras atividades foi a realização em 2010 da oficina de Monitoramento do Horizonte Tecnológico no III Seminário de

Gestão de Tecnologias em Saúde, em Salvador, Bahia ⁵. Participaram dessa oficina gestores dos órgãos do Ministério da Saúde e das agências reguladoras (Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS e Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA); provedores de serviços de saúde; pesquisadores e especialistas em avaliação de tecnologias em saúde. A oficina teve por objetivo a elaboração de uma proposta para estabelecer um sistema de MHT no SUS, tendo como base a diretriz da EuroScan ⁵.

Como principais resultados dessa oficina, foi definido como cliente prioritário a Comissão de Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde (CITEC), atualmente denominada como Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), que tem a finalidade de assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde no SUS ⁶. Outro aspecto consensual foi que as tecnologias candidatas deveriam atender aos problemas prioritários de saúde do país, independentemente do tipo de tecnologia ⁵.

Esses resultados foram discutidos posteriormente no âmbito da REBRATS, sendo apresentadas pelo cliente (CONITEC) as áreas cardiovascular e oncológica como áreas prioritárias para a prospecção de tecnologias novas e emergentes. No entanto, ainda não foi definida a sistemática das etapas do processo de MHT para que seja adotado e implementado no SUS.

Dessa forma, este estudo teve por objetivo propor uma metodologia para mapear as preferências de atores estratégicos do SUS sobre os critérios de priorização de um sistema de MHT em saúde. Para contextualizar a aplicação da metodologia, foi escolhido o cenário de medicamentos oncológicos, uma das áreas definida como prioritária para a prospecção de tecnologias novas e emergentes no SUS.

Materiais e métodos

Esta seção está dividida nos passos gerais realizados para a construção do estudo, que foram: identificação na literatura dos critérios de filtragem e priorização, seleção dos critérios de filtragem e priorização e análise das preferências dos atores estratégicos na incorporação de tecnologia em saúde.

Identificação dos critérios de filtragem e priorização

Os critérios propostos na definição da metodologia foram selecionados por uma pesquisa nos sítios eletrônicos de cada agência membro

da EuroScan⁴ e no suplemento especial da *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, que fez uma retrospectiva internacional sobre o tema "Early awareness and alert (EAA) methods and systems"⁷. Esses critérios foram discutidos em reunião prévia com o cliente CONITEC por meio de um representante do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias (DGITS) no Ministério da Saúde, setor responsável pela Secretaria Executiva da CONITEC.

Seleção dos critérios de filtragem e priorização

Uma oficina de trabalho foi realizada em outubro de 2012 com o objetivo de discutir os critérios que serão utilizados nas etapas de filtragem e priorização de medicamentos novos e emergentes a serem prospectados pelo sistema de MHT.

A oficina de trabalho contou com a participação de 22 atores estratégicos da gestão de incorporação de tecnologias em saúde no SUS, representando diferentes órgãos do Ministério da Saúde, instituições acadêmicas, agências reguladoras, secretarias de estado de saúde e da CONITEC, principal cliente do sistema de MHT em construção.

Para o desenvolvimento das atividades, cinco grupos de trabalho foram formados, evitando-se a concentração de representantes de uma mesma instituição no mesmo grupo. Cada grupo pôde sugerir alterações na redação e descrição dos critérios de filtragem e priorização.

As atividades foram estruturadas em duas fases: seleção de critérios de filtragem e de priorização. Na seleção dos critérios de filtragem, foi solicitado que os atores participantes da oficina discutissem em grupo as definições dos quatro critérios propostos, avaliassem a condição final de filtragem e, se houvesse necessidade, sugerissem alguma mudança de inclusão e/ou exclusão de um novo critério.

A seleção dos critérios de priorização foi realizada em quatro etapas. Inicialmente, foi solicitado que cada participante selecionasse individualmente 10 critérios de maior importância. Após discussão das opiniões individuais no grupo, cada um dos grupos apresentou sua opinião. Finalmente, foram definidos como os critérios de consenso da oficina de trabalho os 10 critérios selecionados por pelo menos quatro dos cinco grupos de trabalho.

A última etapa foi a realização de uma nova reunião com um representante do DGITS, a fim de validar os critérios selecionados na oficina de trabalho que seriam utilizados para o sistema de MHT de medicamentos.

Análise das preferências dos atores estratégicos na incorporação de tecnologia em saúde

Para entender melhor o processo de seleção dos critérios e mapear as preferências dos atores, utilizou-se a análise de correspondência múltipla, que é uma das técnicas de análise multivariada utilizada para dados categóricos⁸.

A técnica propõe a redução do número de dimensões de uma matriz de dados facilitando a análise e a interpretação deles de forma gráfica, por meio do mapa de correspondência. Nesse mapa, são representados os atores que correspondem às linhas e os critérios que correspondem às colunas da matriz de dados, de modo a manter as relações existentes entre eles. Na análise do mapa, é possível verificar as associações existentes entre os indivíduos e os critérios com base na distância entre eles, portanto, quanto mais próximo, maior a probabilidade de associação. Além disso, é possível descrever as dimensões (eixos) do mapa em função das categorias dos critérios mais dispersos, que indicam um maior peso para aquela dimensão em questão⁸.

A seguir são descritos de maneira sucinta os passos da análise de correspondência múltipla^{8,9}. A técnica é aplicada a uma matriz indicadora Z , formada por códigos binários, em que nas linhas (i) estão presentes os atores e nas colunas (j) os critérios. Nessa matriz, cada critério é codificado com as categorias "1" se tiver sido selecionado pelo ator, ou "0" em caso contrário. A partir de Z , é realizada uma padronização por meio da equação 1, formando a matriz de frequência relativa ou matriz de correspondência $F_{n \times p}$.

$$f_{ij} = \frac{Z_{ij}}{T} \quad \text{para } 1 \leq i \leq n \text{ e } 1 \leq j \leq p \quad (1)$$

Em que:

n = número de linhas (atores); p = número de colunas (categorias dos critérios); f_{ij} – corresponde à frequência relativa da resposta do ator i a uma determinada categoria j ; Z_{ij} – corresponde à resposta do ator i a uma determinada categoria j da matriz indicadora, podendo ter valores de 1 ou 0; T – é o número total de elementos de Z .

Em seguida, por meio da frequência relativa marginal de linhas (r_i) e colunas (c_j) é calculada a matriz de correspondência padronizada $G_{n \times p}$, conforme a equação 2.

$$g_{ij} = \frac{f_{ij}}{\sqrt{r_i} \cdot \sqrt{c_j}} \quad \text{para } 1 \leq i \leq n \text{ e } 1 \leq j \leq p \quad (2)$$

Em que: g_{ij} – corresponde à frequência relativa padronizada da resposta do ator i a uma determinada categoria j ; f_{ij} – corresponde à frequência relativa da resposta do ator i a uma

determinada categoria j ; $r_i = \sum_{j=1}^c f_{ij}$ – massa de linhas – é a soma das frequências da linha i da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da linha i); $c_j = \sum_{i=1}^r f_{ij}$ – massa de colunas – é a soma das frequências da coluna j da matriz de correspondência (frequência relativa marginal da coluna j).

Em seguida, utiliza-se um algoritmo de decomposição por valores singulares⁸ para fatorar a matriz de correspondência padronizada $G_{n \times p}$ em três diferentes matrizes. Duas matrizes de vetores singulares, sendo uma relativa aos atores ($U_{n \times p}$) e outra relativa aos critérios ($V_{p \times p}$). A terceira é uma matriz quadrada ($D_{p \times p}$), na qual a diagonal principal é composta por valores singulares associados a cada uma das dimensões. Essa matriz será utilizada para o cálculo da inércia que é a medida utilizada para indicar a variabilidade dos critérios no novo espaço dimensional (eixos)⁸.

O passo seguinte consiste em calcular as coordenadas-padrão de linha e coluna por meio da divisão das matrizes $U_{n \times p}$ e $V_{p \times p}$ pela raiz quadrada de suas massas de linha (r_i) e coluna (c_j), respectivamente. Como último passo, as coordenadas principais são calculadas pelo produto das coordenadas-padrão de linha e coluna, e seus respectivos valores singulares da matriz quadrada ($D_{p \times p}$). As coordenadas principais contêm os valores das posições dos atores e das categorias dos critérios para cada uma das dimensões utilizadas para construir o mapa de correspondência. Desse modo, o Mapa de Correspondência é formado pela projeção das coordenadas principais de atores e/ou de categorias dos critérios nas duas ou três dimensões (eixos) de maior inércia (maior contribuição para a variabilidade dos dados)⁸.

A contribuição relativa para a inércia (Ctr_{jd}) é uma medida da variância do eixo dado por uma determinada linha (ator) ou coluna (categoria do critério) do mapa, indicando a importância da linha ou coluna para certa dimensão. Essa contribuição⁹ é calculada por meio da equação 3. A contribuição relativa do critério é calculada como a soma das contribuições de suas categorias para a dimensão em análise^{8,9}.

$$Ctr_{jd} = \frac{c_j * (y_{jd})^2}{\lambda_d} \quad (3)$$

Em que: c_j = frequência relativa marginal ou massa da categoria j ; y_{jd} = coordenada principal da categoria j na dimensão d ; λ_d = inércia na dimensão d .

Foram considerados nesta análise os critérios de priorização inicialmente propostos na oficina de trabalho, exceto o critério “potencial impacto orçamentário no SUS” (O) por ter sido escolhido

por todos os participantes da oficina de trabalho e assim não apresentar variabilidade entre eles. Os dois critérios “necessidade de capacitação da equipe” (CE) e “mudanças estruturais e/ou organizacionais no serviço” (ME) foram agregados ao critério “potencial impacto no custo para o serviço” (CS) após mudança durante a oficina. Foram utilizados na análise de correspondência múltipla os critérios finais com nova redação presentes na Tabela 1.

Todo o processamento foi realizado no programa estatístico R, versão 2.15.0, utilizando o pacote denominado *correspondence analysis* – ca (The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Áustria; <http://www.r-project.org>).

Resultados

Fase de preparação da oficina – identificação dos critérios

A busca pelos critérios resultou em um conjunto de 28 critérios utilizados em sistemas de MHT no mundo. Após a reunião com o representante da CONITEC, foi definida uma proposta de quatro critérios de filtragem e 19 critérios de priorização como base para ser apresentado e discutido nas atividades da oficina de trabalho.

Os critérios para filtragem apresentados na oficina foram: (1) horizonte de tempo entre a solicitação de pesquisa clínica e a finalização do processo de registro na ANVISA; (2) inovação ao atender as condições de tecnologia totalmente nova sem existir opção terapêutica, tecnologia com grande potencial de eficácia ou reduzidos efeitos adversos em relação às opções atuais e tecnologia com nova forma farmacêutica de apresentação; (3) relevância para as políticas de saúde prioritárias para o SUS; e (4) impacto epidemiológico da tecnologia. Na Tabela 1, são descritos os 19 critérios de priorização proposto na oficina de trabalho.

Oficina de trabalho

• Critérios de filtragem

As tecnologias filtradas deverão atender aos critérios de horizonte de tempo e inovação. Para o critério horizonte de tempo, as tecnologias deverão estar nas fases II ou III de pesquisa clínica, e, para a classe de medicamentos biológicos, tal prospecção deveria partir de uma fase anterior, a pré-clínica, segundo alguns atores. Para atender ao critério inovação, a tecnologia deverá ser classificada em uma das condições: totalmente nova sem opção terapêutica ou apresentar grande po-

Tabela 1

Critérios de priorização propostos e seleção final definida para o Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT).

| Critérios propostos | Seleção pelos grupos | Critérios finais com nova redação | Sigla |
|---|----------------------|---|-------|
| Tamanho do grupo elegível para utilizar a tecnologia | Todos | Relevância epidemiológica | REp |
| Relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS | Todos | Não houve mudança | Prio |
| Impacto da tecnologia na mortalidade do grupo elegível | Todos | Não houve mudança | MT |
| Existência de opção atual de tratamento para o grupo elegível | Todos | Relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar) | RTec |
| Potencial impacto orçamentário no SUS | Todos | Não houve mudança | O |
| Segurança | Todos | Não houve mudança | SG |
| Potencial impacto no custo para o serviço (CS) | A, B, E | | |
| Necessidade de capacitação da equipe (CE) | A, B, D, E | Potencial impacto no custo para o serviço | CS * |
| Mudanças estruturais e/ou organizacionais no serviço (ME) | A, B, D, E | | |
| Aspectos legais, éticos e sociais | B, C, D, E | Não houve mudança | LES |
| Impacto da tecnologia na morbidade do grupo elegível | B, E | - | MB |
| Impacto da tecnologia na qualidade de vida no grupo elegível | B, C, D | - | QV |
| Impacto da tecnologia na sobrevivência do paciente | A, B, E | - | SB |
| Impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço | B | - | DS |
| Potencial para difusão inapropriada | C | - | DI |
| Potencial impacto no custo para o paciente | B | - | CP |
| Potencial impacto no custo para sociedade | B, C | - | CSoc |
| Mudanças na prática clínica | B | - | PC |
| Robustez da evidência disponível | A, D, E | - | R |

* CS revisado: composto pelos três aspectos: custo para serviço, necessidade de capacitação e mudanças estruturais no serviço.

tencial de eficácia ou reduzidos efeitos adversos em relação às opções atuais.

• Critérios de priorização

Foram selecionados 10 dos 19 critérios propostos na oficina de trabalho. Na Tabela 1, são descritos os 19 critérios e os respectivos grupos que os escolheram com as sugestões de nova redação no nome do critério nos casos pertinentes. Foi sugerido que os critérios CE e ME deveriam ser agregados ao conceito do critério CS. Após discussão com o cliente, essa sugestão de mudança foi aceita e, desse modo, foram obtidos oito critérios finais para a etapa de priorização. São eles: “relevância epidemiológica” (REp), “relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS” (Prio), “impacto da tecnologia na mortalidade do grupo elegível” (MT), “relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível” (inovação radical, substitutiva ou complementar) (RTec), critério O, “segurança” (SG), critério CS e “aspectos legais, éticos e sociais” (LES).

Mapeamento das preferências dos atores por meio de análise de correspondência múltipla

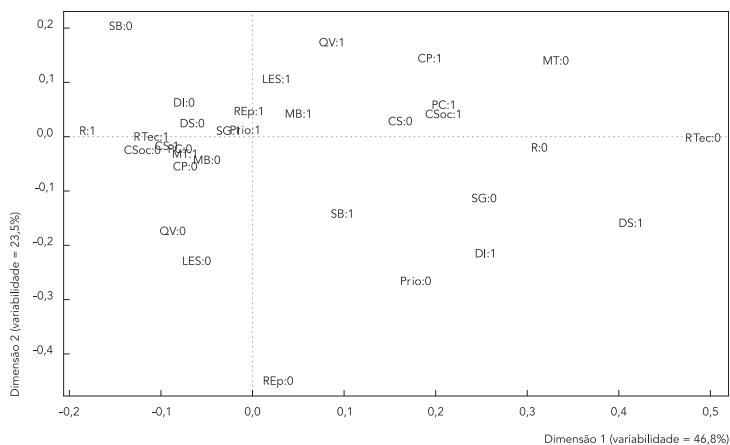
A Figura 1a ilustra o mapa de correspondência no qual são apresentadas as disposições dos critérios de priorização de acordo com as preferências dos indivíduos. Esse mapa é formado por um novo espaço dimensional composto pela primeira e a segunda dimensão ao invés das 16 dimensões, correspondentes aos 16 critérios analisados. Nessas duas novas dimensões, estão contidos 70,3% da representatividade dos dados: a dimensão 1, eixo horizontal, representa 46,8% e a dimensão 2, eixo vertical, representa 23,5%. Os oito critérios de priorização finais selecionados na oficina de trabalho estão localizados na região à esquerda da dimensão 1 próximo à origem dos eixos.

Para melhorar a visualização do mapa, a região dos oito critérios selecionados da Figura 1a foi ampliada, de modo que as categorias “1” dos oito critérios finais selecionados pudessem ser mais bem visualizados (Figura 1b).

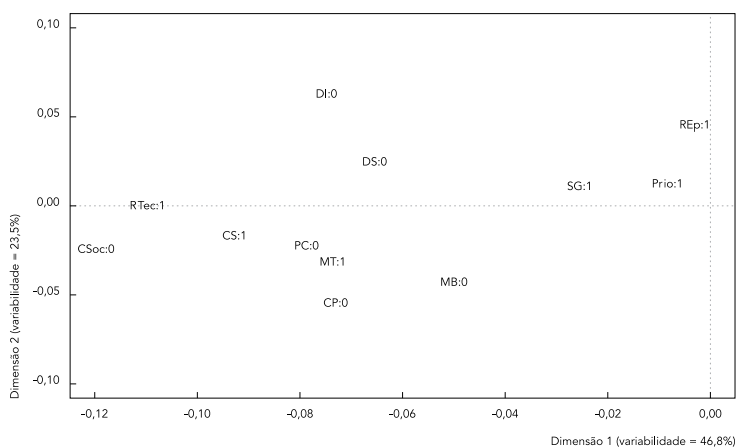
Figura 1

Mapa de correspondência das categorias dos critérios de priorização para o Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT).

1a) Visão geral



1b) Região ampliada da região à esquerda da dimensão 1 da Figura 1a.



Critérios: REp: relevância epidemiológica; Prio: relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS; MT: impacto da tecnologia na mortalidade do grupo elegível; RTec: relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar); CS: potencial impacto no custo para o serviço; SG: Segurança; LES: aspectos legais, éticos e sociais; MB: impacto da tecnologia na morbidade do grupo elegível; QV: impacto da tecnologia na qualidade de vida no grupo elegível; SB: impacto da tecnologia na sobrevivência do paciente; DS: impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço; DI: potencial para difusão inapropriada; CP: potencial impacto no custo para o paciente; CSoc: potencial impacto no custo para a sociedade; PC: mudanças na prática clínica; R: robustez da evidência disponível.

Na dimensão 1 (Figura 1a), os critérios com maior dispersão, ou seja, com maior contribuição (inércia) para a formação da dimensão refletem questões relacionadas à evidência disponível e à relevância que a tecnologia possui. São eles: critério RTec, “robustez da evidência disponível” (R) e critério MT. À esquerda da dimensão 1, esses critérios foram julgados como relevantes para a priorização (resposta 1 – selecionado). Em oposição, à direita da dimensão 1, foram julgados como irrelevantes para a priorização (resposta 0 – não selecionado).

Os valores de contribuição (inércia) de cada critério para a formação das dimensões 1 e 2, calculadas por meio da equação 3, estão apresentadas na Tabela 2. É possível observar que os critérios R (19,8%), RTec (18,9%) e MT (8,6%) apresentam maiores contribuições para a dimensão 1, ratificando a importância deles na formação dessa dimensão.

Outro aspecto destacado na dimensão 1 é sobre os critérios relacionados a custo, em que se pode constatar que possuem disposição próxima um dos outros (“potencial impacto no custo pa-

ra o paciente” – CP, “potencial impacto no custo para a sociedade” – CSoc e critério CS), e há uma divergência com relação a sua relevância para a priorização conforme o tipo de custo. À esquerda da dimensão 1, foi selecionado como relevante o “potencial impacto no custo para o serviço” (CS: 1). Em contrapartida, à direita, foi selecionado como relevante o “potencial impacto no custo para o paciente” (CP: 1) e “potencial impacto no custo para a sociedade” (CSoc: 1).

A análise da dimensão 2, vertical, sugere uma associação com critérios que representam impacto da tecnologia na vida do paciente, pois os critérios com maior dispersão nessa dimensão são: “impacto da tecnologia na sobrevida do paciente” (SB), “impacto da tecnologia na qualidade de vida no grupo elegível” (QV) e “aspectos legais, éticos e sociais” (LES). Os valores das contribuições desses critérios para a formação da dimensão 2 estão destacados na Tabela 2. Essa dimensão reflete um antagonismo desses critérios uma vez que na parte superior foi selecionado como relevante a QV e LES e em contrapartida, na parte inferior, foi selecionado o SB como relevante.

Tabela 2

Valores das contribuições dos critérios para a formação das dimensões 1 e 2 (inércia).

| Critério | Contribuição (inércia) para a formação da dimensão (%) | |
|----------|--|-------------|
| | Dimensão 1 | Dimensão 2 |
| REp | 0,0 | 14,3 |
| Prio | 0,5 | 2,3 |
| MT | 8,6 | 3,1 |
| MB | 0,8 | 1,2 |
| QV | 2,6 | 21,2 |
| SB | 4,9 | 20,2 |
| DS | 9,5 | 2,8 |
| RTec | 18,9 | 0,0 |
| DI | 6,7 | 9,5 |
| CP | 5,0 | 5,5 |
| CSoc | 8,8 | 0,7 |
| CS | 5,2 | 0,3 |
| PC | 5,8 | 0,9 |
| R | 19,8 | 0,2 |
| SG | 2,2 | 0,9 |
| LES | 0,6 | 17,0 |

CP: potencial impacto no custo para o paciente; CS: potencial impacto no custo para o serviço; DI: potencial para difusão inapropriada; CSoc: potencial impacto no custo para a sociedade; DS: impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço; LES: aspectos legais, éticos e sociais; MB: impacto da tecnologia na morbidade de grupo elegível; MT: impacto da tecnologia na mortalidade do grupo elegível; PC: mudança na prática clínica; Prio: relevância da tecnologia para as políticas de saúde prioritárias para o SUS; QV: impacto da tecnologia na qualidade de vida no grupo elegível; R: robustez da evidência disponível; REp: relevância epidemiológica; RTec: relevância da tecnologia no tratamento atual do grupo elegível (inovação radical, substitutiva ou complementar); SB: impacto da tecnologia na sobrevida do paciente; SG: segurança.

A análise realizada acima sobre a dispersão das categorias dos critérios que se destacam nas duas dimensões pode ser utilizada para caracterizar as respectivas dimensões, entretanto é necessário observar que alguns critérios não puderam caracterizar as dimensões porque apresentam pouca variabilidade entre os indivíduos. Isso ocorreu para os critérios SG, REp, Prio e "impacto da tecnologia sobre o desempenho do serviço" (DS) que tiveram uma de suas categorias escolhidas por mais de 80% dos atores e estão localizadas proximamente à origem dos eixos. Assim, mesmo com as categorias complementares como SG:0, REp:0, Prio:0 e DS:1 apresentando maior dispersão sobre as dimensões 1 ou 2 (Figura 1a), os respectivos critérios não podem caracterizar essas dimensões.

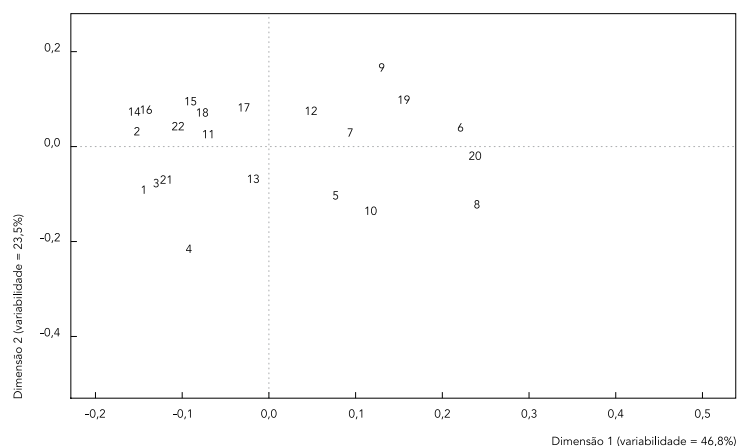
O mapa de correspondência da Figura 2 apresenta a distribuição dos 22 atores participantes da oficina neste novo plano bidimensional, no qual se pode verificar que aproximadamente metade está agrupada próxima à região dos oito critérios finais de priorização, a esquerda da dimensão 1, e os outros estão distribuídos de modo aleatório nas direções opostas a essa região.

Uma análise da posição desses atores foi realizada considerando o grupo ao qual pertencia. Dessa maneira, constatou-se que os grupos A (participante 1 a 5) e D (participante 14 a 17) foram os grupos mais homogêneos, sendo que no grupo A um membro (participante 5) se distanciou dos outros. Os grupos A e D estão localizados na região em que se encontram os oito critérios finais de priorização selecionados. As características de ambos os grupos são similares com relação à dispersão sobre a dimensão 1, com seus participantes localizados na região à esquerda da dimensão 1 caracterizada pela seleção dos critérios: RTec, R, MT e CS. Ao avaliar esses dois grupos pela perspectiva da dimensão 2, tal semelhança não existe, dado que os grupos se encontram em regiões opostas no mapa, de modo que o grupo A está localizado na região inferior representada pela seleção do critério SB. Em contrapartida, o grupo D está localizado na região superior à dimensão 2, representada pela seleção dos critérios QV e LES.

Os demais grupos B (participante 6 a 9), C (participante 10 a 13) e E (participante 18 a 22) são mais heterogêneos entre si e se mostram

Figura 2

Mapa de correspondência dos atores participantes da seleção dos critérios de priorização para o Monitoramento do Horizonte Tecnológico (MHT).



Grupo A: 1 a 5; Grupo B: 6 a 9; Grupo C: 10 a 13; Grupo D: 14 a 17; Grupo E: 18 a 22.

dispersos com relação aos oito critérios finais de priorização. O grupo B apresenta maior espalhamento sobre a dimensão 2, exibindo opiniões internas contrárias para os critérios que caracterizam essa dimensão. Esse grupo se mostrou associado a critérios relacionados ao custo e aspectos da prática clínica como critério CSoc, critério CP e “mudança na prática clínica” (PC).

O grupo C, situado em torno da origem dos eixos, mostra uma contradição entre as opiniões dos atores sobre os critérios que caracterizam as dimensões 1 e 2, uma vez que estão situados em cada um dos quadrantes do mapa de correspondência. O grupo E apresenta maior espalhamento sobre a dimensão 1, com seus participantes exibindo opiniões contrárias sobre os critérios que caracterizam essa dimensão. Alguns de seus participantes (18, 21 e 22) possuem opiniões similares às presentes nos grupos A e D (região à esquerda da dimensão 1) e outros (19 e 20) se assemelham às opiniões exibidas pelos participantes do grupo B (região à direita da dimensão 1).

Discussão

Diferentes autores ^{10,11,12} citam a importância da participação dos atores envolvidos na incorporação de tecnologias em saúde e de especialistas em ATS na elaboração de um sistema de MHT. Desse modo, a busca por critérios para as etapas de filtragem e priorização deveria não só envolver esses atores como também buscar entender o processo de estabelecimento dessas preferências, objetivando identificar eventuais conflitos de interesse, influência de especialistas ou formadores de opinião e formação profissional.

Nesse sentido, a metodologia proposta neste estudo possibilitou descrever o cenário de estabelecimento das preferências utilizando um mapa capaz de posicionar os atores de acordo com suas preferências pelos critérios e sua posição dentro do grupo, bem como a posição do grupo de acordo com os critérios.

Portanto, foi possível observar que os grupos A e D parecem ser mais homogêneos com relação às opiniões dos seus participantes e estão mais próximos ao conjunto dos oito critérios finais selecionados, sugerindo uma influência maior nessa escolha. Esses dois grupos possuem características semelhantes quanto à dimensão 1 (relacionada à evidência disponível e à relevância que a tecnologia possui), mas diferentes para a dimensão 2 (relacionada ao impacto que a tecnologia possa ter na vida do paciente), sendo o critério de sobrevida mais relevante para o grupo A e o de qualidade de vida mais relevante para o grupo D.

Por outro lado o grupo B e parte do grupo E consideraram mais relevantes os critérios relativos ao custo das tecnologias.

Foi ainda encontrada no grupo A a possível influência de um dos atores na opinião do grupo, em função da similaridade entre o perfil de preferência desse ator com o perfil do grupo. Essa influência parece ter ocorrido em função da experiência profissional desse ator. O mesmo não ocorreu para os demais grupos, que apresentaram maior heterogeneidade nas opiniões individuais para as duas dimensões. Dessa forma, não foi possível verificar a influência de outros fatores tais como a instituição ou conflito de interesse. Contudo, se atores externos ao SUS – tais como da indústria, de associação de pacientes dentre outros – estivessem envolvidos, os fatores acima poderiam ter sido observados. Isso mostra que a metodologia permite a participação de atores de diversos segmentos, o que torna o processo mais transparente, mas que, ao mesmo tempo, permite ao tomador de decisão entender essas influências.

Uma vez descrito o processo de definição das preferências quanto aos critérios, foi possível compará-los com os utilizados em sistemas de MHT já estabelecidos internacionalmente. Com relação aos critérios de filtragem (Inovação e Horizonte de Tempo), observou-se que eles também são utilizados por outros sistemas de MHT ^{10,13,14,15}. Isso sugere que os atores têm preferência similar à observada em sistemas de MHT já estabelecidos em outros países. É importante ressaltar que os critérios de filtragem são determinantes para a seleção das tecnologias que serão monitoradas, pois para passar para a etapa de priorização, a tecnologia deve atender integralmente a ele, o que não ocorre com os critérios de priorização. Assim sendo, os critérios “ser uma inovação” e “estar em fase II ou III de pesquisa clínica” são indispensáveis para passar pela etapa de filtragem.

Diferente do critério de inovação que foi consenso entre os atores, o critério horizonte de tempo gerou discordância. Por exemplo, o grupo D, composto por atores com maior experiência em pesquisa clínica, destacou que incluir a fase II de pesquisa clínica no horizonte de tempo pode ser um problema, já que é grande o número de tecnologias em desenvolvimento na fase II que não atingem a fase III. Em uma consulta na base de dados Integrity (Thomson Reuters. <https://integrity.thomson-pharma.com/integrity/xmlsl/>, acessado em 17/Abr/2014) sobre as pesquisas clínicas em andamento, pode-se verificar que existe de fato maior número de tecnologias em desenvolvimento na fase II (44%) do que na fase III (9%) para o câncer de mama, por exemplo.

Sobre esse aspecto, Nachtnebel et al.¹⁰ relatam que o horizonte de tempo deve ser reduzido, pois se verificou que incluir a fase II o torna muito amplo. No processo de desenvolvimento do MHT para oncológicos da Áustria, esse critério foi redefinido passando a incluir somente a fase III de pesquisa clínica. Em contrapartida, Joppi et al.¹³ relatam que na agência italiana, *Italian Horizon Scanning Project* (IHPS) estabelecida em 2006, além da fase III como horizonte de tempo é incluído a fase II para alguns medicamentos oncológicos. Essa abordagem foi utilizada por um período, sendo programada de acordo com os autores uma avaliação futura desse critério para adequar aos objetivos da agência.

No banco de dados sobre tecnologias emergentes, mantido pela EuroScan, existe uma predominância de tecnologias identificadas na fase III de pesquisa clínica, seguido pela fase em que a tecnologia já está estabelecida no mercado¹⁶. Isso pode sugerir que prospectar fases iniciais do desenvolvimento da tecnologia não é uma prática usual entre as agências de MHT uma vez que existe pouca evidência disponível nessas fases.

Desse modo, é possível identificar que existe uma divergência na literatura sobre qual horizonte de tempo utilizar, de acordo com a missão das agências e o objetivo do MHT. A mesma divergência foi encontrada no presente trabalho, o que pode ser um indicativo de que este critério venha a ser redefinido futuramente. Por hora, optou-se por mantê-lo como resultado da oficina.

No presente estudo, foram selecionados oito critérios de priorização dos quais cinco deles estão relacionados ao grupo elegível para utilizar a tecnologia (paciente). Paralelamente, esses oito critérios também são utilizados pelos membros da EuroScan, dos quais os mais usados são: REp, MT, CS e O. Por outro lado, os critérios menos utilizados são: LES, RTec e SG¹⁴.

Na priorização específica de tecnologias novas na área oncológica, Nachtnebel et al.¹⁰ descrevem que, em geral, cinco critérios são utilizados: número de pacientes elegíveis para a tecnologia sob consideração, intenção de uso da nova terapia (complementar ou substitutiva), estimado impacto dos benefícios clínicos e impacto estimado nos recursos financeiros. Desses cinco critérios, quatro deles são similares aos selecionados no presente trabalho, sugerindo que da mesma forma que na filtragem, os critérios de priorização selecionados pelos atores estão em consonância com os critérios utilizados pelos membros da EuroScan com experiência na prospecção de medicamentos oncológicos.

É possível observar que os membros da EuroScan utilizam critérios de priorização similares com pequenas diferenças, em razão, sobretudo,

do papel da agência frente ao sistema de saúde. Além disso, segundo essas agências, alguns critérios, mesmo que importantes, podem ser inviáveis no processo de MHT em função da pouca informação disponível sobre a tecnologia¹². Logo, alguns dos critérios selecionados no presente estudo podem vir a ser alterados futuramente uma vez que, nessa fase do ciclo de vida da tecnologia, as informações são limitadas e geralmente associadas a incertezas.

Dos oito critérios de priorização selecionados, seis foram escolhidos por todos os grupos (conforme ilustrado na Tabela 1), indicando que ocorreu uma concordância entre os grupos sobre os critérios de maior relevância para a priorização. Por conseguinte, foi possível obter um conjunto de critérios com a aprovação de todos, mesmo sendo os atores membros de instituições com perfis de opinião diferentes.

No Brasil, assim como em outros países da América Latina, a ATS é utilizada para auxiliar as decisões de incorporação de tecnologias em saúde, entretanto a prospecção de novas tecnologias ainda está sendo desenvolvida, não existindo uma metodologia ou sistemática para antecipar as tecnologias que surgem no mercado¹⁷. Deste modo, os resultados desse estudo são relevantes para o processo de desenvolvimento de um sistema de MHT no país.

Dessa forma, espera-se que a abordagem metodológica de envolvimento dos atores estratégicos na seleção dos critérios, ajude a reduzir a possível resistência desses mesmos atores na implantação do sistema de MHT. A metodologia utilizada também permite que outros atores envolvidos ou não no atual processo de incorporação possam ser incluídos, tais como pesquisadores, pacientes, membros de conselhos de classe e indústria farmacêutica, de modo que se visualizem suas preferências e possíveis influências no processo de decisão.

O estudo demonstra a utilidade de se aplicar uma método de análise multivariada para visualizar o perfil de preferência dos atores estratégicos na incorporação de tecnologias em saúde e, desse modo, dar transparência ao processo de seleção dos critérios e apoiar o desenvolvimento de uma metodologia de prospecção de tecnologias relevantes ao SUS.

Colaboradores

A. Nascimento contribuiu na pesquisa bibliográfica, análise e interpretação de dados, redação e revisão do texto. A. T. Vidal e R. T. Almeida colaboraram na análise e interpretação de dados, redação e revisão do texto.

Agradecimentos

À Capes pelo financiamento com bolsa de doutorado, a Carta Acordo BR/LOA/1200120.001 – OPAS/OMS-COPPETEC e à Christina Carvalho Otto pelo apoio na oficina de trabalho.

Referências

1. Carlsson P, Jorgensen T. Scanning the horizon for emerging health technologies - conclusions from a European Workshop. *Int J Technol Assess Health Care* 1998; 14:695-704.
2. Douw K, Vondeling H. Selection of new health technologies for assessment aimed at informing decision making: a survey among horizon scanning systems. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22:177-83.
3. Simpson S, Hiller J, Gutierrez-Ibarluzea I, Kearney B, Norderhaug I, Fay AF, et al. A toolkit for the identification and assessment of new and emerging health technologies. EuroScan Secretariat Department of Public Health, Epidemiology & Biostatistics; 2009. <http://euroscan.org.uk/mmlib/includes/sendfile.php?id=24> (acessado em 01/Out/2012).
4. EuroScan International Network. The international information network on new and emerging health technologies. <http://euroscan.org.uk/technologies/member/all> (acessado em 17/Set/2012).
5. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Monitoramento do horizonte tecnológico em saúde no âmbito da Rebrats: proposta preliminar; 2011. http://bvsm.saude.gov.br/bvs/publicacoes/monitoramento_horizonte_tecnologico.pdf (acessado em 20/Jan/2014).
6. Presidência da República. Decreto nº 7646, de 21 de dezembro de 2001. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde – SUS, e dá outras providências. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Decreto/D7646.htm (acessado em 10/Jan/2014).
7. Packer C, Gutierrez-Ibarluzea I, Simpson S. The evolution of early awareness and alert methods and systems. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28:199-200.
8. Greenacre M. Correspondence analysis in practice. 2nd Ed. Barcelona: Chapman and Hall/CRC; 2007.
9. Le Roux B, Rouanet H. Geometric data analysis – from correspondence analysis to structured data analysis. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2004
10. Nachtnebel A, Geiger-Gritsch S, Hintringer K, Wild C. Scanning the horizon-development and implementation of an early awareness system for anticancer drugs in Austria. *Health Policy* 2012; 104:1-11.
11. Noorani HZ, Huserau DR, Boudreau R, Skidmore B. Priority setting for health technology assessments: a systematic review of current practical approaches. *Int J Technol Assess Health Care* 2007; 23:310-5.
12. Douw K, Vondeling H, Sorensen J, Jorgensen T, Sigmund H. "The future should not take us by surprise": preparation of an early warning system in Denmark. *Int J Technol Assess Health Care* 2004; 20:342-50.
13. Joppi R, Demattè L, Menti AM, Pase D, Poggiani C, Mezzalana L. The Italian Horizon Scanning Project. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:775-81.
14. Gutierrez-Ibarluzea I, Simpson S, Benguria-Arrate G. Early awareness and alert systems: an overview of EuroScan methods. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28:301-7.
15. Morrison A. Scanning the horizon in a decentralized healthcare system: the Canadian experience. *Int J Technol Assess Health Care* 2012; 28:327-32.
16. Ibarгойen-Roteta N, Gutierrez-Ibarluzea I, Benguria-Arrate G, Galnares-Cordero L, Asua J. Differences in the identification process for new and emerging health technologies: analysis of the EuroScan database. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25:367-73.
17. Pichon-Riviere A, Elias FTS, Rivero, VG, Vaca CP. Early awareness and alert activities in Latin America: current situation in four countries. *Int J Technol Assess Health Care* 2013; 28:315-20.

Abstract

Filtration and prioritization are two basic steps in horizon scanning systems. This article aimed to map stakeholders' preferences in the Brazilian Unified National Health System (SUS) regarding filtration and prioritization criteria. Two filtration criteria (time horizon and innovation) and eight prioritization criteria (relevance to epidemiology, health policies, and clinical practice; potential impact on SUS budget, health-care providers' costs, and mortality; safety; and legal, ethical, and social aspects) were selected. Multiple correspondence analysis was used to map stakeholders' preferences within and between groups. Two groups were more homogeneous and determinant for selection of prioritization criteria. Stakeholders' professional experience had more influence than institutional affiliations. The approach showed transparent criteria selection and analysis of stakeholders' individual preferences.

Biomedical Technology; Biomedical Technology Assessment; Health Planning

Resumen

Dentro de las etapas básicas de un sistema de evaluación precoz de tecnologías emergentes se encuentran las etapas de filtrado y priorización. Este trabajo tiene por objetivo mapear las preferencias de diferentes actores estratégicos del Sistema Único de Salud brasileño (SUS) para los criterios de filtrado y priorización. Se seleccionaron dos criterios de filtrado (horizonte de tiempo e innovación) y ocho criterios de priorización (relevancia: epidemiológica, en las políticas de salud y en la práctica clínica; impacto: en el presupuesto del SUS, en el costo para el servicio de salud y en la mortalidad; seguridad, aspectos legales, éticos y sociales). Se realizó un análisis de correspondencia múltiple para mapear las preferencias de los actores por grupo y entre grupos. Dos de los grupos fueron más homogéneos entre sí y determinantes para la selección de criterios de priorización. La influencia que tuvo la experiencia profesional fue más decisiva que la influencia institucional. Esta metodología permitió seleccionar criterios de forma transparente y analizar las preferencias individuales.

Tecnología Biomédica; Evaluación de la Tecnología Biomédica; Planificación en Salud

Recebido em 27/Nov/2014
Versão final reapresentada em 21/Mai/2015
Aprovado em 18/Fev/2016