Roseli Fernandes Rodrigues

Revisão sistemática das diretrizes de análise de impacto orçamentário

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Roseli Fernandes Rodrigues

Revisão sistemática das diretrizes de análise de impacto orçamentário

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Saúde Coletiva

Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rodrigues, Roseli Fernandes
Revisão sistemática das diretrizes de análise de
impacto orçamentário / Roseli Fernandes Rodrigues. --
São Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Saúde Coletiva.
Orientadora: Patrícia Coelho de Soárez.

Descritores: 1.Custos e análise de custo
2.Avaliação em saúde 3.Guia de prática clínica
4.Revisão 5.Metodologia 6.Análise de impacto
orçamentário

USP/FM/DBD-148/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado a

Meu pai Adolfo (*in memoriam*) e **minha mãe Maria**, meus arquétipos de família, trabalho, honestidade, caráter, dignidade e amor.

Inaê Fernandes, minha amada filha, razão da minha vida e luz para seguir em frente.

Rute Fernandes, minha amada irmã e amiga.

João Alberto Amaral da Cunha, companheiro, amigo e incentivador.

Dr. Otávio M. Becker Júnior, meu mestre e conselheiro.

AGRADECIMENTOS

A Deus, a quem devo todas as minhas conquistas até hoje realizadas e em quem busco forças para trilhar novas vitórias.

Agradeço a minha família por todo amor, suporte e incentivo que me deram para que eu pudesse crescer e me tornar a pessoa que sou hoje.

À Professora Doutora Patrícia Coelho de Soárez, minha orientadora, pela compreensão, pelo apoio, por ser paciente e, acima de tudo, pelos ensinamentos científicos transmitidos e pelas críticas e sugestões ao estudo desenvolvido.

À Professora Doutora Daniela Oliveira de Melo, pelos ensinamentos sobre o instrumento AGREE II e contribuições nesse trabalho.

À Daniela Rodrigues da Silva e Francielle Gabriel, pelo árduo trabalho, por toda a paciência e profissionalismo durante esses meses.

Aos amigos: Álvaro M. Nishikawa, Ana Célia Rodrigues, Elsie Costa de O. Forkert, Gisele C. Facioli, Isabela Bruscaín, Juliana Yukari K. Viscondi, Kátia Oliveira, Sérgio Martuchi, Tânia Yuba e Tassia Cristina Decimoni, pelos ensinamentos, apoio e amizade.

A todos aqueles que, por um descuido irreparável meu, não foram aqui citados, mas que contribuíram de alguma forma para a realização e aprimoramento deste trabalho.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Sumário

Lista de figuras

Lista de quadros e tabelas

Lista de siglas e acrônimos

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo geral	16
2.2 Objetivos específicos.....	16
3 METODOLOGIA	17
3.1 Protocolo e registro	17
3.2 Critérios de elegibilidade.....	17
3.3 Métodos de pesquisa para identificação dos estudos.....	18
3.3.1 Buscas eletrônicas	18
3.3.2 Buscas em outras fontes	20
3.3.3 Documentação das buscas	22
3.3.4 Gerenciamento dos dados.....	22
3.3.5 Seleção dos estudos	23
3.3.6 Extração dos dados	24
3.3.7 Avaliação de instrumento da ISPOR	24
3.3.8 Avaliação do instrumento AGREE II.....	32
3.3.9 Avaliação do risco de viés.....	37
3.3.10 Medidas de sumarização.....	38
3.3.11 Síntese dos dados.....	38
3.3.12 Aspectos éticos	38
3.3.13 Declaração de conflito de interesses.....	39
3.3.13 Financiamento	39
4 RESULTADOS.....	40
4.1 Descrição dos estudos	40
4.1.1 Resultados da busca.....	40
4.1.2 Estudos incluídos.....	42

4.1.3 Estudos excluídos	50
4.1.4 Avaliação da concordância dos estudos em relação às recomendações da ISPOR	51
4.1.5 Avaliação metodológica das diretrizes – AGREE II	58
4.1.5.1 Avaliação dos domínios: rigor do desenvolvimento e independência editorial	54
4.1.5.2 Concordância entre avaliadores	57
4.1.5.3 Avaliação global	60
5 DISCUSSÃO	66
5.1 Pontos fortes	73
5.2 Limitações	73
5.3 Implicações para pesquisas futuras	74
6 CONCLUSÃO	75
7 ANEXOS	76
Anexo A – PRISMA: Itens a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise [35,36]	76
Anexo B – <i>Websites, e-mails</i> e artigos consultados para a obtenção de informações indisponíveis nas diretrizes.	80
Anexo C – Planilha de seleção das diretrizes de análise de impacto orçamentário	83
Anexo D – Planilha de extração de dados “Descrição das diretrizes de análise de impacto orçamentário”	84
Anexo E – Planilha de extração de dados “Itens em conformidade com a diretriz da ISPOR [2]	85
Anexo F – Planilha de extração de dados “Avaliação metodológica – AGREE II”	88
Anexo G – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	89
Anexo H – Referências das diretrizes incluídas	90
Anexo I – Itens em concordância com as recomendações da ISPOR [2]	93
Anexo J - Avaliação por meio do instrumento AGREE II, de dois avaliadores independentes, para diretrizes de AIO	98
REFERÊNCIAS	100

Lista de figuras

Figura 1 – Histórico das publicações de Análise de Impacto Orçamentário de 1973 a 2018 - Pubmed	11
Figura 2 – Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão	41
Figura 3 – Ano de publicação das diretrizes para a elaboração de Análise de Impacto Orçamentário – 2006 a 2016	42
Figura 4 – Tipos de diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário	43
Figura 5 – Tipo de tecnologia avaliada nas diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário	49
Figura 6 – Organização responsável pela elaboração da diretriz de Análise de Impacto Orçamentário	50
Figura 7 – Relato dos itens da recomendação de boas práticas para a elaboração de Análise de Impacto Orçamentário da ISPOR nas diretrizes incluídas nesta revisão sistemática.	53

Lista de quadros e tabelas

Quadro 1 – Bases de dados bibliográficas pesquisadas	19
Quadro 2 – Estratégias de busca	21
Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]	26
Quadro 4 – Descrição dos domínios e critérios avaliados pelo AGREE II	33
Quadro 5 – Descrição do cálculo da porcentagem total de cada domínio	34
Quadro 6 – Descrição dos domínios e critérios avaliados pelo instrumento AGREE II	35
Quadro 7 – Critérios de Landis e Koch para avaliação de concordância do teste de Kappa [45]	37
Quadro 8 – Descrição das diretrizes de AIO (n = 17)	44
Quadro 9 – Diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário excluídas	51
Tabela 1 – Concordância com os itens de recomendação da ISPOR [2] por diretriz	55
Tabela 2 – Comparação da concordância dos itens de recomendação da ISPOR [2] entre diretrizes específicas para AIO (N =7) e diretrizes para AE/ATS (N = 10)	56
Tabela 3 – Pontuação dos domínios do instrumento AGREE II para as diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário	59
Tabela 4 – Distribuição absoluta dos itens por consenso, concordância e Kappa entre os avaliadores por diretriz	62
Tabela 5 – Distribuição absoluta dos itens por consenso, concordância entre os avaliadores por diretriz, por item	63

Tabela 6 – Distribuição dos conceitos dos avaliadores para todas as repetições de itens e países, concordância e coeficiente Kappa global 64

Lista de siglas e acrônimos

ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACM	Análise de custo-minimização
ACU	Análise de custo-utilidade
AES	Avaliação econômica em saúde
AIC	Análise de impacto de custo
AIO	Análise de impacto orçamentário
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DC	<i>District of Columbia</i>
DECS	Descritores em Ciências da Saúde
DRS	Daniela Rodrigues Silva
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
FE	Farmacoeconomia
FG	Franciele Gabriel
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IOM	<i>Institute of Medicine</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i>

MESH	<i>Medical Subject Headings</i>
NHS EED	<i>National Health Service Economic Evaluation Database</i>
PBIO	Planilhas Brasileiras de Impacto Orçamentário
PCS	Patrícia Coelho de Soárez
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols</i>
PROSPERO	<i>International prospective register of systematic reviews</i>
RFR	Roseli Fernandes Rodrigues
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	Universidade de São Paulo

Resumo

Rodrigues RF. *Revisão sistemática das diretrizes de análise de impacto orçamentário* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: As diretrizes para Análise de Impacto Orçamentário (AIO) têm a finalidade de padronizar os estudos, tornando-os úteis e compreensíveis para os tomadores de decisão. Avaliar a concordância dessas diretrizes às recomendações de boas práticas para elaboração de AIO da *Internacional Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research* (ISPOR) e conhecer a metodologia do desenvolvimento por meio do instrumento *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument* (AGREE II) podem contribuir para um conhecimento dos itens de maior relevância para a promoção de padronização e de transparência dos estudos de AIO. **OBJETIVO:** Revisar sistematicamente as diretrizes para a elaboração de AIO. **MÉTODOS:** Foram utilizadas as bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (via PubMed), *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE) (via Elsevier), *Cochrane Library*, *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED), *HTA Database* (via *Centre for Reviews and Dissemination* – CRD) e *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS); *websites* de organizações de avaliações de tecnologias em saúde e Ministérios da Saúde dos países membros da Organização das Nações Unidas. O critério de inclusão foi tratar-se de diretriz metodológica com recomendações para a elaboração de AIO. O processo de seleção foi realizado por dois revisores de forma independente e, no caso de discordância, por um terceiro revisor. Os instrumentos utilizados foram recomendações de boas práticas para a elaboração de AIO da ISPOR e o AGREE II. Esta revisão foi relatada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA). **RESULTADOS:** Foram incluídas 17 diretrizes. O período de publicação ocorreu de 2006 a 2018. Das diretrizes incluídas, dez eram atualizações. Mais da metade (10 de 17) estava incluída em documentos para outros tipos de avaliação econômica em saúde e sete eram diretrizes específicas para AIO. Essas apresentaram concordância com as recomendações da ISPOR de 30% a 92% e as diretrizes incluídas em documentos para outros tipos de avaliação econômica em saúde apresentaram concordância de 19% a 70%. A avaliação metodológica por meio do instrumento AGREE II apresentou uma pontuação de 18% (DP $\pm 12\%$) no domínio rigor metodológico e de 15% (DP $\pm 23\%$) no domínio independência; para as diretrizes específicas para AIO, a pontuação foi de 26% (DP $\pm 32\%$) e para as diretrizes com mais de um tipo de avaliação econômica em saúde, de 8% (DP $\pm 13\%$). **CONCLUSÃO:** A concordância das diretrizes para a elaboração de AIO foi maior nas diretrizes específicas para AIO. Quanto à análise da metodologia, 15 diretrizes apresentaram baixa qualidade metodológica no domínio rigor metodológico, sendo recomendável explicitar o processo do desenvolvimento metodológico.

Descritores: custos e análise de custo; avaliação em saúde; guia de prática clínica; revisão; metodologia; análise de impacto orçamentário.

Summary

Rodrigues RF. *Systematic review of budget impact analysis guidelines* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: The guidelines for Budgetary Impact Analysis (BIA) aim to standardize studies, making them useful and understandable to decision makers. To evaluate the agreement of these guidelines to the recommendations of good practices for the preparation of BIA of the International Society for Pharmacoeconomic and Outcomes Research (ISPOR) and to know the development methodology through the Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation Instrument (AGREE II) can contribute to a knowledge of the most relevant items to promote a standardization and transparency of BIA studies. **OBJECTIVE:** To systematically review the guidelines for elaborating budget impact analysis. **METHODS:** We used the Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica dataBASE (EMBASE) (via Elsevier), Cochrane Library, NHS Economic Evaluation Database (NHS EED) and HTA Database (via Center for Reviews and Dissemination (CRD) and Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS); on the websites of the following organizations health technology assessment and of the Ministries of Health of the member countries of the United Nations. The inclusion criterion was to be methodological guidelines with recommendations for the elaboration of BIA. The selection process was carried out by two reviewers independently and in the case of disagreement, a third reviewer. The instruments used were those of ISPOR and AGREE II. This review has been reported according to the Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA). **RESULTS:** 17 guidelines were included. The publication period occurred from 2006 to 2018. Of the guidelines included, ten were updates. More than half (10 out of 17) were included in documents for other types of economic health assessment and only seven guidelines were BIA-specific documents. The specific BIA guidelines were in agreement with the ISPOR recommendations from 30% to 92% and the guidelines for BIA included in documents for other types of health economic assessment presented agreement from 19% to 70%. The methodological evaluation using the AGREE II instrument presented a score of 18% (SD $\pm$ 12%) in the methodological rigor domain and 15% (DP $\pm$ 23%) in the independence domain, for the specific guidelines for AIO was 26% (SD $\pm$ 32%) and guidelines with more than one type of health economic assessment, 8% (SD $\pm$ 13%). **CONCLUSION:** A greater adherence to the recommendations of ISPOR was observed in the BIA-specific guidelines. As regards the methodology analysis, 15 guidelines presented low quality in the methodological rigor domain, and it is advisable to explain the process of methodological development.

Descriptors: costs and cost analysis; health evaluation; practice guideline; review; methodology; budget impact analysis.

1 INTRODUÇÃO

Os custos crescentes nos sistemas de saúde têm se tornado uma grande preocupação para formuladores de políticas públicas e tomadores de decisão. A incorporação de novas tecnologias destinadas à saúde é responsável pelo consumo de uma grande quantidade de recursos. O financiamento dessas novas tecnologias, que até agora teve como base, principalmente, dados de segurança e de eficácia, nos últimos anos, passou a exigir requisitos adicionais, como efetividade, eficiência e viabilidade [1-5].

Os estudos de Avaliação Econômica em Saúde (AES) investigam a eficiência das tecnologias comparadas por meio das análises de custo-efetividade (ACE), custo-utilidade (ACU), custo-benefício (ACB) e custo-minimização (ACM) [6]. Já a análise de impacto orçamentário (AIO) avalia a viabilidade e a acessibilidade das novas tecnologias [1,3].

As Avaliações Econômicas em Saúde (AES) são técnicas analíticas formais para comparar diferentes tecnologias, por meio da análise de custos e de consequências para a saúde [6]. A Análise de Impacto Orçamentário (AIO) pode ser autônoma ou parte do processo de decisão de uma AES abrangente em saúde [1,2]. Sua finalidade é estimar as consequências financeiras da adoção e da difusão de uma nova tecnologia dentro do sistema de saúde, considerando as limitações dos recursos financeiros. Ela pode prever o impacto da introdução dessa nova tecnologia no sistema de saúde, por meio da projeção dos gastos que a incorporação em questão irá acarretar para o sistema, em nível populacional e em um horizonte de tempo de curto e médio prazo: de um a cinco anos [1-5]. Para fazer as escolhas dentro do contexto inevitável de restrições orçamentárias, é necessária uma visão mais precisa das consequências orçamentárias da incorporação de

uma nova tecnologia, ajudando os tomadores de decisão a analisar e a decidir com base em cenários plausíveis [1]. Ambas apresentam características chaves e metodologias semelhantes, mas com finalidades diferentes. Enquanto a ACE avalia uma ou mais tecnologias comparando-as à estratégia “fazer nada” ou comparando-as entre si, a AIO pode comparar cenários. O cenário de referência representa o conjunto de tratamento atual oferecido no sistema de saúde e os cenários alternativos estimam o impacto da incorporação da nova tecnologia no orçamento do gestor [5,7]. Uma nova tecnologia pode ser considerada custo-efetiva pela ACE, mas a AIO pode indicar que o sistema de saúde não é capaz de financiá-la [1-4].

A partir da década de 1990, países de várias regiões incluíram a AIO juntamente com a ACE no processo de tomada de decisão para a incorporação de novas tecnologias: os três países da América do Norte (Canadá, Estados Unidos e México); na Europa, Inglaterra e País de Gales, Bélgica, Hungria, Itália, Polônia e Espanha; na América do Sul, Brasil e Colômbia; na Ásia, Coreia do Sul, Taiwan e Tailândia; e no Oriente Médio, Israel [1,2].

No Brasil, a partir de 2011, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) também tem exigido dos demandantes a apresentação de uma AIO junto a uma ACE nos pedidos de incorporação de novas tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS) [4].

Em 1998, Mauskopf et al. [8] publicou um quadro analítico para modelo de impacto orçamentário e apresentaram uma caracterização e uma comparação entre as abordagens da ACE e da AIO. Ela mostrou que, enquanto a AIO usa uma abordagem baseada em prevalência, pois mede o impacto da introdução do novo tratamento na saúde da população e nos orçamentos anuais da saúde, as demais avaliações econômicas (ACM, ACE, ACU, ACB) usam uma abordagem baseada em incidência, visto que elas medem o

impacto do novo tratamento nos custos da atenção à saúde e nos desfechos em saúde durante todo o período de duração da doença [8].

Em 2001, Trueman et al.[3] propuseram uma padronização inicial para AIO e sugeriram considerar os seguintes itens nos estudos desta avaliação: transparência, clareza de perspectiva, confiabilidade de fontes de dados, relação entre desfechos intermediários e finais, taxas de adoção de novas terapias, impacto da intervenção por subgrupos de população ou indicações, relatório de resultados, probabilidade de redistribuição de recursos, horizonte temporal, exploração da incerteza e análise de sensibilidade, e acesso ao modelo pelo gestor [3]. Algumas dessas sugestões permanecem nas atuais recomendações, como por exemplo: perspectiva, fontes de dados, taxas, impactos da intervenção, relatório de resultados, horizonte temporal, incertezas e análise de sensibilidade [2].

Em 2005, a *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), fundada em 1995, convidou líderes científicos com experiência em modelos de impacto orçamentário da academia, da indústria e do governo, de vários países, com o objetivo de desenvolver uma diretriz conjunta e coerente para orientar os profissionais que trabalham com AIO, bem como desenvolver um formato para a apresentação dos resultados de forma útil e compreensiva aos tomadores de decisão. Esse grupo de referência realizou a primeira reunião na *ISPOR 10th Annual International Meeting*, em Washington D.C. (Estados Unidos, 2005), seguida de fóruns abertos na *ISPOR 8th Annual European Congress*, em Florença (Itália, 2005) e da *ISPOR 11th Annual International Meeting*, na cidade de Filadélfia (Estados Unidos, 2006), além de teleconferências e de comunicações via correio eletrônico para troca de esquemas e de ideias. O relatório final foi revisado por vários profissionais de diferentes áreas e publicado em 2007 [1]. As boas práticas para elaboração de AIO propõem orientações de

padronização e transparência para apoiar e melhorar as recomendações locais ou para servir como ponto de partida para os gestores [1,2]. Em 2014, foi publicada uma atualização dessas boas práticas, com a descrição dos seguintes itens a serem considerados na elaboração de uma AIO [2]:

- análise da estrutura de trabalho: características do sistema de saúde, perspectiva, população elegível, intervenções atuais, aceitação da nova intervenção e produção de efeitos (no mercado), uso *off-label* para nova intervenção, custo da nova intervenção e atual, custos relacionados com a condição de saúde, custos indiretos, horizonte temporal, taxas e descontos, escolha da estrutura de computação, análises de incerteza e de cenário e validação;
- recomendações para entradas e fontes de dados: recomendações gerais, tamanho e características da população elegível, intervenção nova e atual, custo da intervenção nova e atual, uso e custo de outras condições relacionadas aos serviços de saúde e valores alternativos para análises de incerteza e de cenário;
- recomendações para formato de relatório: introdução ao relatório (objetivos, epidemiologia e gestão do problema de saúde, impacto clínico, impacto econômico), projeto e métodos de estudo (população de pacientes, *mix* de intervenção, horizonte temporal, perspectiva, descrição da estrutura analítica, dados de entrada, fontes de dados, coleta de dados, análises e incertezas), resultados, conclusões e limitações, inclusão de gráficos e tabelas (figura da estrutura analítica, tabela dos pressupostos, tabelas das entradas, tabelas de desfechos e representação esquemática das análises de incertezas), apêndices e referências e relatórios de AIO junto com ACE.
- Programa de computador para impacto orçamentário: a calculadora de custo ou o programa para modelo de simulação individual ou coorte devem ser projetados para

entrada de valores, descrição da estrutura e suposições e uso do modelo, além das fontes de dados, cálculos e referências. Os cálculos devem ser acessíveis ao usuário e relatados de forma clara e abrangente.

As recomendações da ISPOR para elaboração de AIO é um instrumento para orientar a realização e interpretação dos estudos de AIO, não sendo considerada uma diretriz, conforme descrito pelos próprios autores [2]. De acordo com o *Medical Subject Headings* (MeSH), dicionário de sinônimos de vocabulário controlado da *National Library of Medicine* (NLM), dos Estados Unidos, usado para indexar artigos no PubMed, diretriz é “um conjunto de declarações, instruções ou princípios que apresentam regras ou políticas atuais ou futuras e que podem ser desenvolvidas por diversos órgãos. As diretrizes podem ser desenvolvidas por agências governamentais de qualquer nível, instituições, organizações, como sociedades profissionais ou conselhos de administração, ou pela convocação de painéis de especialistas. O texto pode ser cursivo ou estruturado, mas geralmente é um guia abrangente de problemas e abordagens em qualquer disciplina ou atividade”. Elas requerem um processo de desenvolvimento sistemático e recomendações baseadas em evidência. Estas recomendações servem para orientar profissionais de saúde sobre a melhor abordagem indicada em situações específicas, além de melhorarem a qualidade do cuidado em saúde [9-11].

No caso das diretrizes clínicas, já é bem estabelecido que o processo de elaboração deve ser imparcial e transparente, com as recomendações baseadas na melhor evidência [12]. Quando baseadas em evidências, as diretrizes podem ser usadas para desenvolver medidas de qualidade e para apoiar decisões mais transparentes; também são úteis como ferramentas de educação e de capacitação, além de identificar lacunas no conhecimento e de priorizar as atividades de pesquisa [12-15]. Um dos principais objetivos das diretrizes clínicas é reduzir a variabilidade na prática clínica para otimizar o uso de recursos e

melhorar a qualidade dos cuidados de saúde. Uma diretriz formulada com qualidade deve ser baseada na melhor evidência disponível e, quanto maior a força da evidência usada na formulação da recomendação, maior será o potencial de aplicação [16,17], maximização do uso dos recursos e melhoraria na qualidade dos cuidados de saúde [12,18,19].

A avaliação crítica da qualidade das diretrizes clínicas pode ser realizada por instrumentos disponíveis na literatura. Vlayen et al. [20] revisaram sistematicamente 24 instrumentos para avaliação de diretrizes de prática clínica e concluíram que o instrumento de maior qualidade era o *Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation* (AGREE), que atualmente é validado e utilizado mundialmente [19-21]. A Colaboração AGREE coordenou o desenvolvimento de diretrizes com abrangência internacional [21,22]. Seu trabalho culminou com a publicação do instrumento AGREE que inclui 23 itens específicos referentes a seis domínios [23].

O AGREE foi desenvolvido em 2003 e, em 2009, foi publicada a versão mais recente do instrumento, o AGREE II, com atualização mais recente em 2017, que promoveu revisões em algumas seções; porém, o conteúdo do próprio instrumento não foi modificado desde 2009 e todas as versões do AGREE II permanecem válidas para uso [23,24].

A avaliação de diretrizes clínicas realizada pelo instrumento AGREE II é composta por seis domínios com um total de 23 itens, sendo eles [24]:

- **Domínio 1. Escopo e finalidade:** (1) o(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) está(ão) especificamente descrito(s); (2) a(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s) e (3) a população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina está especificamente descrita.
- **Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas:** (4) a equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais

relevantes; (5) procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.) e (6) os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

- **Domínio 3. Rigor do desenvolvimento:** (7) foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências; (8) os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos; (9) os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos; (10) os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos; (11) os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações; (12) existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte; (13) a diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação e (14) um procedimento para atualização da diretriz está disponível.
- **Domínio 4. Clareza da apresentação:** (15) as recomendações são específicas e sem ambiguidade; (16) as diferentes opções de abordagem da condição ou do problema de saúde estão claramente apresentadas e (17) as recomendações-chave são facilmente identificadas.
- **Domínio 5. Aplicabilidade:** (18) A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para a sua aplicação; (19) A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática; (20) Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações e (21) A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.
- **Domínio 6. Independência editorial:** (22) o parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz e (23) foram registrados e abordados os conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz.

O AGREE II é um instrumento genérico e pode ser aplicado a diretrizes relacionadas a qualquer doença, à promoção da saúde, saúde pública, rastreamento, diagnóstico, tratamento ou intervenções. Atualmente, o instrumento não tem seu papel formalmente determinado para AES, porém, não existe na literatura um instrumento específico para avaliação da qualidade metodológica das diretrizes de AIO. Por ser um instrumento validado e utilizado internacionalmente para avaliação da qualidade de diretrizes, alguns domínios do AGREE II podem ser aplicáveis às diretrizes para a elaboração de AIO [24].

As recomendações de diretrizes clínicas auxiliam as decisões de profissionais e dos pacientes sobre os cuidados de saúde mais adequados para cada situação de saúde, bem como contribuem para a formação de políticas públicas [25-26]. Nesse sentido, a avaliação das diretrizes para a elaboração de AIO, por meio do instrumento AGREE II, pode ser útil para identificar os pontos a serem melhorados no processo de desenvolvimento dessas diretrizes, visto a sua importância para o sucesso da implementação das recomendações, e por não haver na literatura um instrumento específico para avaliação metodológica das diretrizes para elaboração de AES ou AIO [25-26].

Com o aumento das exigências no processo decisório dos sistemas de saúde, os países têm adotado a AES e a AIO com o objetivo de subsidiar as decisões com mais clareza e transparência. O interesse crescente pela AIO ocorre por duas razões principais. A primeira se dá pelo constante desenvolvimento de tecnologias e pelas restrições orçamentárias; a segunda, pela falta da capacidade de resposta às necessidades dos tomadores de decisão e pela complexidade de uma ACE [1,3].

Embora a ACE contribua para atribuir prioridades às intervenções, a AIO é percebida como útil na avaliação da sustentabilidade, uma grande preocupação para os

gestores com recursos financeiros escassos [5]. Os tomadores de decisão também têm interesse em conhecer o impacto de uma nova tecnologia sobre os cuidados de saúde e sua utilização pelos serviços anualmente, para entenderem como esta nova tecnologia afetará o sistema em termos de provisão de serviços [2,5].

A ISPOR recomenda realizar os cálculos da AIO por meio de uma calculadora de custos programada em planilhas, devido à facilidade de uso para os gestores ou responsáveis pelo orçamento. A AIO não pode fornecer uma estimativa única aplicável a todos os tomadores de decisão. Seu objetivo é disponibilizar uma estrutura computacional válida, um “modelo”, no qual diferentes usuários possam incluir seus dados e visualizar estimativas financeiras pertinentes a sua realidade [2]. Nos casos onde há alterações no tamanho da população elegível, na gravidade da doença, ou quando os padrões de tratamento não podem ser capturados de forma confiável com a calculadora de custos, modelo de coorte específica ou modelo de simulação individual podem ser utilizados para comparar os custos dos tratamentos atual e futuro, contabilizando adequadamente as entradas e saídas de indivíduos na população elegível ao longo do tempo [2].

Alguns países, como Austrália, Canadá, Brasil e Escócia, disponibilizam calculadoras de custo para estimativa do impacto orçamentário a serem utilizadas nos processos de incorporação de tecnologias no sistema de saúde. Essas calculadoras de custo ou programa para modelo de simulação individual ou coorte apresentam uma breve descrição de como utilizá-los, campos para inserir valores, descrever a estrutura e suposições e usos do modelo, além das fontes de dados, cálculos e referências [2].

Em 2012, o Ministério da Saúde do Brasil disponibilizou Planilhas Brasileiras de Impacto Orçamentário (PBIO) específicas para avaliação de fármacos e para dispositivos terapêuticos. As planilhas podem ser utilizadas para apresentação de AIO à CONITEC, nos pedidos de incorporação de novas tecnologias no SUS [4].

Houve um aumento de publicações de AIO nas últimas duas décadas, permitindo a realização de revisões sobre o tema. Em 1973, tem-se o registro da primeira publicação sobre AIO e, desde então, chegou-se a um total de 2.143 publicações. Em 2010, houve um aumento considerável no número de publicações, 105 (4,9%). O volume mais expressivo de publicações ocorreu em 2017, com 245 publicações (11,4%) (Figura 1) [27].

FONTE: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=budget+impact+analysis>, online: “Results by year”

Figura 1 – Histórico das publicações de Análise de Impacto Orçamentário de 1973 a 2018 - Pubmed

Desde 2005, com a primeira revisão de estudos de AIO, até 2017, os estudos apontaram que as orientações metodológicas ainda mantêm discordância em relação às recomendações para realização de AIO [28-31]. Orlewska et al. [29] encontraram concordância entre os estudos publicados e as diretrizes metodológicas e sugeriram apresentar ou melhorar alguns itens nas AIO e aumentar o número de publicações em periódicos revisados por pares para contribuir com o desenvolvimento, validação e disseminação do método para AIO [29]. Loze et al. [30] concluíram que as etapas metodológicas são insatisfatórias e dificultam a avaliação da validade dos resultados dos estudos de AIO para vacinas [30]. Faleiros et al. [31], 2016, encontraram uma maior adesão dos estudos de AIO às recomendações de boas práticas nos últimos anos, porém, seus resultados, ainda demonstraram baixa adesão [31].

Tem-se observado um aumento no número de publicações sobre o tema e em relação à exigência de AIO para a incorporação de tecnologias em sistemas de saúde. Também se percebe uma maior preocupação com o desenvolvimento de uma metodologia mundialmente aceita, como propõe a ISPOR. Porém, estudos de autores de diferentes países, que descreveram a produção científica na área e avaliaram a qualidade metodológica dos relatos, apontaram uma baixa aderência às diretrizes metodológicas [28-31].

Nota-se uma tendência de elaboração de diretrizes pelos países, bem como de atualizações das existentes. As recomendações das diretrizes de AIO não substituem a jurisdição local específica. No entanto, a aderência às recomendações pode contribuir para melhorias e para a divulgação da metodologia [1,2,29]. A necessidade de adequar as recomendações às características locais pode dificultar a padronização, mas, para melhorar a qualidade, a divulgação e a aplicabilidade da AIO, é necessário seguir um padrão mínimo [29].

Nesse contexto, o aumento do entendimento sobre a real importância da AIO como ferramenta de gestão, assim como a difusão do conhecimento técnico, estão fortemente relacionados a um maior número de publicações [29]. Mas, para que essas diretrizes sejam utilizadas, é requerido que sua qualidade metodológica seja assegurada, garantindo sua adequação e conformidade às diretrizes mundialmente aceitas.

Considerando que as diretrizes são um conjunto de regras que estabelecem os parâmetros que devem ser utilizados para garantir resultados robustos e homogêneos e que, geralmente, tratam-se de um guia abrangente de problemas e abordagens e seguir as recomendações pode produzir resultados nas AIO mais comparáveis, de maior qualidade e mais relevantes para o contexto no qual se pretende realizar a avaliação.

Partindo-se do pressuposto de que a qualidade das AIO é um fator importante para o processo de tomada de decisão e que os resultados das referidas análises dependem, em grande parte, da metodologia empregada em sua elaboração, torna-se fundamental a transparência e a padronização dos métodos para permitir a validação e a comparação dos resultados. Sem análises sistematizadas e sem rigor metodológico pode ser difícil identificar claramente as alternativas relevantes e mensurar as incertezas presentes no processo [24].

Para que as diretrizes de AIO cumpram seu papel de orientar a elaboração de documentos capazes de prever o impacto da incorporação e de estimar a possibilidade de financiamento de novas tecnologias, garantindo cenários plausíveis para o gestor tomar decisões pautadas em análises robustas e assegurando uma visão mais precisa das consequências orçamentárias, é fundamental que essas diretrizes atendam a requisitos mínimos propostos pela literatura [1-3,24-26].

Considerando o desenvolvimento crescente das AIO como ferramenta de gestão para garantir a sustentabilidade do setor saúde, faz-se necessária uma visão mais precisa

das consequências orçamentárias para auxiliar os tomadores de decisão a analisar e a decidir com base em cenários plausíveis.

Ao analisar as recomendações das diretrizes para elaboração de AIO, preconizadas pelos diversos países e instituições, identifica-se a prática atual e os itens considerados de maior relevância *vis-à-vis* com o que a ISPOR considera que sejam as boas práticas para a elaboração de AIO.

Diante da ausência de padronização entre os estudos publicados e a baixa concordância à recomendação existente na literatura, justifica-se revisar e comparar as recomendações das diretrizes para a elaboração de AIO, contribuindo para o desenvolvimento de diretrizes com maior grau de confiabilidade nos resultados econômicos e, assim, permitindo uma melhor qualidade das decisões no âmbito da incorporação de novas tecnologias em saúde.

Sendo o objetivo da AIO fornecer, para o tomador de decisão da saúde, estimativas prováveis do impacto de uma nova intervenção no orçamento anual, a curto e a médio prazo, este estudo apresenta relevância para a saúde coletiva por permitir aos gestores do sistema de saúde uma visão de cenários viáveis, proporcionada pela AIO, para a incorporação e ou a desincorporação de uma tecnologia e, com isso, contribuir para tomada de decisões compatíveis com o orçamento, tornando o sistema de saúde sustentável e acessível à população.

Apesar das diretrizes de AIO serem específicas para cada país, a fim de atender às necessidades dos diversos sistemas de saúde, e de haver diferenças nas suas recomendações, este estudo pretende contribuir para uma maior compreensão da importância de se criar diretrizes de acordo com as boas práticas para a elaboração de AIO propostas pela ISPOR, bem como, às recomendações para a qualidade metodológica na elaboração dessas diretrizes, conforme proposto pelo instrumento AGREE II,

colaborando com a divulgação do conhecimento sobre os itens de relevância para a promoção de uma maior padronização, transparência e qualidade metodológica das AIO e, conseqüentemente, decisões subsidiadas cientificamente e uso racional dos recursos na saúde.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Revisar sistematicamente as diretrizes para a elaboração de AIO.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a concordância das diretrizes de AIO em relação às recomendações da ISPOR.
- Avaliar a concordância das diretrizes de AIO em relação à metodologia para o desenvolvimento de diretrizes, por meio do instrumento AGREE II.

3 METODOLOGIA

Essa revisão sistemática seguiu as recomendações metodológicas do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) [32], *Handbook of Systematic Review for Systematic Review of Intervention* [33] e do *Institute of Medicine* (IOM) [34]. Foi relatada de acordo com o *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols* (PRISMA) [35,36]. (Anexo A)

O projeto de pesquisa foi realizado no Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo durante o período de junho de 2016 a junho de 2018.

3.1 Protocolo e registro

Antes do início desta revisão, foi desenvolvido um protocolo que não foi registrado no *International prospective register of systematic reviews* (PROSPERO) porque esta revisão não contém resultados de relevância direta para o paciente ou clínica.

3.2 Critérios de elegibilidade

Foram incluídas diretrizes metodológicas para a elaboração de AIO e diretrizes para a elaboração de avaliação de tecnologias em saúde (ATS), avaliação econômica (AE) ou farmacoeconomia (FE) com orientação para AIO. Foram selecionadas as versões mais

recentes das diretrizes identificadas, com disponibilidade de um documento com texto completo (por exemplo, artigo de revista ou arquivo de internet) e a descrição mínima de três itens para compor a estrutura analítica. Foram excluídos artigos de AIO que avaliaram tecnologias em saúde; revisões de literatura; resumos de conferência e diretrizes com orientações sobre o tema, porém com informações insuficientes sobre os itens representativos para a elaboração de uma AIO.

Não houve restrição de período ou idioma.

3.3 Métodos de pesquisa para identificação dos estudos

3.3.1 Buscas eletrônicas

A busca foi realizada nas bases de dados *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (via PubMed); *Excerpta Medica dataBASE* (EMBASE) (via Elsevier); *Cochrane Library*; *NHS Economic Evaluation Database* (NHS EED); *HTA Database* (via CRD); e *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature* (LILACS). Também foram realizadas buscas nos *websites* da *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) e da ISPOR (Quadro 1).

Quadro 1 – Bases de dados bibliográficas pesquisadas

Bases de dados	Descrição
Gerais	
MEDLINE	Base de dados gratuita de referências e resumos na área de ciências da saúde, com foco em medicina, enfermagem, odontologia e medicina veterinária. Possui mais de 22 milhões de citações disponíveis <i>online</i> desde de 1953 até o presente.
EMBASE	Contém mais de 20 milhões de registros indexados de mais de sete mil periódicos ativos e confiáveis, incluindo todo o Medline, bem como 1.800 periódicos biomédicos que não são atualmente abrangidos pelo Medline.
<i>Cochrane Library</i>	A Biblioteca Cochrane é uma coleção formada por seis bancos de dados, que contêm diferentes tipos de evidências independentes de alta qualidade para informar a tomada de decisões de saúde, e por um sétimo banco de dados, que fornece informações sobre os grupos Cochrane.
Regionais	
LILACS	Base de dados cooperativa do Sistema BIREME, que compreende a literatura relativa às ciências da saúde, publicada nos países da América Latina e do Caribe, a partir de 1982. Contém mais de 350 mil artigos de cerca de 670 revistas conceituadas da área da saúde e outros documentos, tais como, teses, capítulos de teses, livros, capítulos de livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnico-científicos e publicações governamentais. Está disponível em português, espanhol e inglês.
Específicas	
HTA Database (via CRD)	Tem como base avaliações econômicas completas ou em andamento pelo mundo. É também fonte para identificação de literatura cinzenta.
NHS EED	Tem como base avaliações econômicas de intervenções em saúde e tem como objetivo ajudar os gestores na interpretação da literatura técnica para a tomada de decisão. Foi atualizada até março de 2015.

FONTE: Autoria própria, 2017, baseado nas *homepages* das bases de dados, acessadas em: 27 ago. 2017.

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; EMBASE: *Excerpta Medica dataBASE*; HTA: *Health Technology Assessments*; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*; BVS: Biblioteca Virtual em Saúde; e NHS EED: *National Health Services Economic Evaluation Database*.

Foi elaborada uma estratégia de busca com termos livres nas bases de dados (Quadro 2). A dificuldade de usar descritores específicos nessa temática advém do fato de o termo “análise de impacto orçamentário” ainda não ser um vocabulário oficial; portanto, as estratégias de busca foram compostas por termos livres. Uma bibliotecária qualificada, com experiência em revisões sistemáticas, analisou as estratégias de busca para garantir que a pergunta da revisão fosse traduzida apropriadamente nos conceitos de busca e para assegurar a escolha correta de operadores *booleanos* e a correção da ortografia dos termos.

As buscas foram realizadas em fevereiro de 2017. Em janeiro de 2018 foram atualizadas para verificar a publicação de novos estudos ou se as diretrizes foram atualizadas nesse período.

3.3.2 Buscas em outras fontes

Foram revisadas as listas de referências de artigos e revisões relevantes sobre o tema e visitados os *websites* da ISPOR, INAHTA, OpenSIGLE do *Institute for Scientific and Technical Information* (França), *Healthcare Management Information Consortium* e *National Technical Information Service*, em 2 de novembro de 2017.

A literatura cinzenta geralmente é definida como literatura não publicada formalmente em fontes como livros ou artigos de revistas. Nesta revisão ela foi identificada por meio de buscas nos *websites* dos ministérios da saúde dos países membros da Organização das Nações Unidas (ONU). Na ausência de *website*, pesquisou-se o *website* do governo, além do *Google* e do *Google Scholar*.

Foram usados termos específicos de AIO na estratégia de busca para identificar diretrizes não publicadas. Nos *websites* dos ministérios da saúde e dos governos, a busca foi feita por meio dos ícones de pesquisa e pela visualização de todos os demais ícones da página eletrônica (Quadro 2).

Quadro 2 – Estratégias de busca

Base de dados	Estratégia de busca	Data da última atualização
MEDLINE (via PubMed)	((("budgets"[MeSH Terms] OR "budgets"[All Fields] OR "budget"[All Fields]) AND ("Impact (Am Coll Physicians)"[Journal] OR "impact"[All Fields]) AND ("analysis"[Subheading] OR "analysis"[All Fields])) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields]))	11/01/2018
EMBASE	budget impact analysis AND guideline	12/01/2018
Cochrane Library	(budget impact analysis) AND (guideline)	14/01/2018
LILACS	Inglês: (budget impact analysis) AND (guideline) Espanhol: (análisis de impacto presupuestario) AND (directrices); Português: (análise de impacto orçamentário) AND (diretriz)	14/01/2018
HTA (via CDR)	(budget impact analysis) AND (guideline)	17/01/2018
NHS EED	(budget impact analysis) AND (guideline)	17/01/2018
INAHTA	(budget impact analysis) AND (guideline)	17/01/2018
ISPOR	página específica de diretrizes para farmacoeconomia: “Pharmacoeconomic guidelines around the world” (https://tools.ispor.org/peguidelines/)	20/01/2018
Websites: Google; Google Scholar; e ministérios da Saúde / governos	(budget impact analysis) AND (guideline); (budget impact analysis); (guideline); (health technology assessment); (economic evaluation)	31/01/2018

NOTA: Todas as pesquisas foram realizadas em inglês ou no idioma oficial do país.

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; EMBASE: *Excerpta Medica dataBASE*; HTA: *Health Technology Assessments*; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*; BVS: *Biblioteca Virtual em Saúde*; NHS EED: *National Health Services Economic Evaluation Database*; INAHTA: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; e ISPOR: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.

Foi enviado *e-mail* à ISPOR para obter o contato de Jaksa A, autor principal do pôster “Icer’s generalized budget impact modelling methodology is contrary to ISPOR Task Force guidelines and the methods of other HTA agencies”, apresentado na *ISPOR 22nd Annual International Meeting*, realizada na cidade de Boston (Estados Unidos), em maio de 2017.

Em dezembro de 2017, instituições da Argentina, Colômbia, Alemanha, Países Baixos e Espanha foram contatadas por *e-mail*, para a obtenção de informações sobre a descrição das diretrizes de AIO. Também foi enviado *e-mail*, em maio de 2018, para Giampiero Favato, autor do artigo “*OP72 Adherence of Budget Impact Analyses to Principles of Good Practice, January 2017, International Journal of Technology Assessment in Health*” (Anexo B).

3.3.3 Documentação das buscas

Todas as datas das buscas, em cada uma das bases de dados e nas outras fontes, bem como o número de registros recuperados, foram registradas em uma planilha do *Microsoft Excel*. A última atualização foi realizada entre os dias 19/11/2017 e 31/01/2018.

3.3.4 Gerenciamento dos dados

Os registros recuperados nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, NHS EED, HTA Database e LILACS; nos sites da INAHTA e da ISPOR; e na literatura cinzenta

foram armazenados em planilhas do *Microsoft Excel*, onde foi realizada a conferência manual para a remoção completa das duplicatas.

3.3.5 Seleção dos estudos

Após realizar a busca das diretrizes e artigos, conforme citado, dois revisores (RFR e DRS) realizaram de forma independente a seleção dos estudos. No caso de discordância não resolvida por consenso, um terceiro revisor mais experiente (PCS) foi responsável pela arbitragem. Os pesquisadores da equipe de revisão têm experiência em métodos de revisão sistemática, recuperação de informações, avaliação de tecnologias em saúde, avaliação econômica em saúde e/ou métodos de pesquisa quantitativa. Não houve possibilidade de cegamento quanto à origem das diretrizes por haver citação do país e/ou instituição no texto. Para minimizar o viés e o erro, pelo menos dois pesquisadores participaram de todas as etapas da revisão. No início do processo perguntou-se explicitamente sobre a existência de qualquer conflito de interesses, a fim de garantir que estes não tivessem impacto no processo de revisão.

A seleção foi feita em duas etapas: (1) leitura dos títulos e dos resumos (ou sumários, no caso de diretrizes) de todos os registros identificados na busca eletrônica; e (2) leitura do artigo ou diretriz na íntegra.

Criou-se uma lista de artigos e diretrizes incluídos no estudo (Anexo C). Foram considerados registros duplicados as diferentes versões do mesmo país ou publicação de artigo em bases de dados com disponibilidade da diretriz na íntegra. Neste último caso, optou-se por avaliar a diretriz por ela ser mais detalhada.

3.3.6 Extração dos dados

A extração dos dados das diretrizes e artigos foi realizada por dois revisores de forma independente. No caso de discordância, quando os dois revisores não chegaram ao consenso, um terceiro revisor realizou a arbitragem. Os dados foram extraídos por meio de um formulário de extração desenvolvido em uma planilha do *Microsoft Excel*. O formulário foi validado em uma amostra aleatória de cinco estudos. Realizou-se treinamento para uso do formulário e codificação das respostas (Anexo D, E e F).

Os seguintes dados gerais foram coletados: ano de publicação ou atualização, país/região, geral/específica para uma tecnologia, organização responsável pelo desenvolvimento da diretriz (governo, sociedade médica, universidade, indústria, consultoria), organização responsável pela tomada de decisão para a incorporação da tecnologia e financiamento.

3.3.7 Avaliação de instrumento da ISPOR

A recomendação de boas práticas para a elaboração de AIO da ISPOR foi escolhida para avaliar a concordância das diretrizes. Seu uso é justificado por ser uma recomendação de metodologia para AIO com atualização recente (2014); pelo fato de que participaram de seu desenvolvimento profissionais experientes e usuários (gestores do orçamentos de saúde) de AIO da América do Norte, Europa, América Latina e Ásia; por orientar uma estrutura analítica de trabalho, fontes e uso de dados e oferecer uma proposta de apresentação dos resultados em um formato útil para o tomador de decisão; bem como por ser a recomendação mais abrangente disponível na literatura. Ela apresenta limitações

por ser denominada, pelos próprios autores, como um relatório com orientações para a elaboração de AIO, tratando-se assim, portanto, de uma referência, não de uma ferramenta para a avaliação da qualidade metodológica. Ela é considerada um padrão de referência na literatura, visto que das cinco revisões sobre estudos de AIO [28-31,37], quatro utilizaram as recomendações da ISPOR [28-31].

Os dados extraídos relacionados aos itens das recomendações da ISPOR foram descritos no Quadro 3:

- recomendações para estrutura analítica: características do sistema de saúde, perspectiva, população elegível, intervenções atuais, aceitação da nova intervenção e efeitos no mercado, uso de *off-label* para a nova intervenção, custos da nova intervenção e da atual, custos relacionados à condição de saúde, custos indiretos, horizonte temporal, taxas e descontos, escolha da estrutura de computação, análises de incerteza e de cenário e validação;
- recomendações para entradas e fontes de dados: tamanho e características da população elegível, intervenções nova e atual, custos da intervenção nova e da atual, uso e custo de outras condições relacionadas aos serviços de saúde e valores alternativos para análises de incerteza e de cenário;
- recomendações para formato de relatório: objetivos, epidemiologia e gestão do problema de saúde, impacto clínico, impacto econômico, população de pacientes, conjunto de intervenção, horizonte temporal, perspectiva, descrição da estrutura analítica, dados de entrada, fontes de dados, coleta de dados (métodos e processos de obtenção), dados primários ou não publicados, análises de incertezas, incertezas, resultados, conclusões e limitações, inclusão de gráficos e tabelas, e apêndices e referências.

Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]

Item de recomendação	Definição
1 Análise da estrutura de trabalho	
Características do sistema de saúde	São aquelas que influenciam o orçamento e podem ser afetadas pela decisão de cobertura.
Perspectiva	É o ponto de vista do tomador de decisão.
População elegível	Pacientes elegíveis para a nova intervenção durante o horizonte temporal, atendendo a quaisquer restrições de acesso.
Intervenções atuais	O cenário inicial deve ser o <i>mix</i> de intervenção atual para a população elegível. O <i>mix</i> de intervenção atual pode incluir nenhuma intervenção, bem como intervenções que podem ser substituídas por novas.
Aceitação da nova intervenção e efeitos no mercado	A introdução de uma nova intervenção impacta em várias dinâmicas no mercado, incluindo três mudanças importantes: (1) substituição, onde a nova intervenção substitui uma ou mais intervenções atuais; (2) combinação, a nova intervenção é adicionada às intervenções atuais; e (3) suporte/expansão, a nova intervenção é utilizada em situações nas quais não houve intervenção ou em casos de pacientes que pararam ou não usariam intervenções disponíveis devido a qualquer razão.
Uso <i>off-label</i> para nova intervenção	A não ser que o gestor do orçamento solicite sua inclusão, o uso <i>off-label</i> para a nova intervenção deve ser evitado para AIO, por haver pouca ou nenhuma eficácia ou dados de segurança.
Custo do <i>mix</i> de intervenções atuais ou novas	O custo do <i>mix</i> de intervenções atuais ou novas é calculado multiplicando-se o preço no orçamento do tomador de decisão por cada intervenção, na proporção da população elegível que utiliza essa intervenção, e pelo número de pessoas na população elegível.

continua

Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]

continuação

Item de recomendação	Definição
1 Análise da estrutura de trabalho	
Custos relacionados à condição	Novas intervenções podem resultar em mudanças nos sintomas, na duração, nos resultados ou na progressão da doença, nas taxas associadas à condição de saúde; portanto, podem resultar em mudanças no uso de serviços de saúde relacionados à condição.
Custos indiretos	O impacto da nova intervenção sobre a produtividade, serviços e outros custos fora do sistema de saúde não deve ser incluído rotineiramente em uma AIO. Pode haver uma exceção: quando a AIO se destina a informar seguradoras de saúde privadas ou empregadores.
Horizonte temporal	A AIO deve ser apresentada considerando horizontes temporais de relevância para o tomador de decisão do orçamento, de acordo com o processo orçamentário e períodos (mensal, trimestral e anual).
Taxas e desconto	A AIO deve apresentar os fluxos financeiros em cada período orçamentário como custos não descontados.
Escolha da estrutura de computação	A estrutura de computação para uma AIO pode ser uma simples calculadora de custo programada em uma planilha eletrônica.
Análises de incertezas e de cenários	As análises de cenários devem ser realizadas por alteração dos valores de parâmetros de entrada selecionados e por suposições para produzir cenários alternativos plausíveis.
Validação	A estrutura da computação e os dados de entrada usados devem ser suficientemente válidos para informar com credibilidade as decisões para o tomador de decisão. Duas das etapas padrão na validação devem ser aplicadas na AIO: (1) determinação de sua validade de face, por meio de concordância com os tomadores de decisão sobre a estrutura da computação, os aspectos incluídos e sobre como eles serão abordados; e (2) verificação da implementação da calculadora ou modelo de custo, incluindo todas as fórmulas.

continua

Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]

continuação

Item de recomendação	Definição
2 Recomendações para entradas e fontes de dados	
Tamanho e características da população elegível	Obter estimativas sobre o tamanho e as características da população elegível diretamente do tomador de decisão. Se esses dados não estiverem disponíveis, obter dados nacionais ou regionais sobre a incidência ou a prevalência da condição de interesse.
<i>Mix</i> de intervenções atuais e novas	A fonte recomendada é aquela do próprio tomador de decisão. Informações publicadas sobre os padrões de registros atuais de intervenção, bancos de dados de sinistros, pesquisas locais, pesquisas de mercado ou outras fontes secundárias podem ser usadas.
Custo do <i>mix</i> de intervenções atuais e novas	As estimativas de custos devem ter como base o custo real de aquisição da intervenção do tomador de decisão. No caso de aquisição sem os custos disponíveis, deve-se usar preços públicos.
Uso e custo de outros serviços de saúde relacionados à condição	É necessário estimar mudanças nos resultados de saúde; identificar o uso de recursos relevantes que podem ser alterados; estimar o tamanho das alterações e atribuir-lhes valor. Os dados dos estudos clínicos devem ser usados para estimar mudanças em resultados de saúde. As ACE podem fornecer uma fonte adicional. O uso associado de serviços de saúde ao longo do horizonte de tempo da AIO deve ser estimado por meio de dados locais. Se os dados locais não estiverem disponíveis, deve-se consultar os médicos que tratam regularmente pacientes com a condição. Custos unitários do tomador de decisão devem ser aplicados para calcular o impacto orçamentário das mudanças nos resultados de saúde. Os custos de oportunidade reais são os relevantes. Se os custos de oportunidade reais não estiverem disponíveis, o custo de abordagens de contabilidade pode ser usado.
Intervalos e valores alternativos para análises de incerteza e de cenário	O intervalo de valores a ser usado nas análises de incerteza deve ser obtido dos tomadores de decisão, a partir de uma revisão de estudos publicada ou de consultas com médicos que tratam pacientes com a condição de interesse.

continua

Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]

continuação

Item de recomendação	Definição
3 Recomendações para o formato do relatório	
Objetivos	O objetivo da AIO deve ser claramente declarado e vinculado às perspectivas do estudo.
Epidemiologia e gestão do problema de saúde	Para estimar o impacto orçamentário, deve-se apresentar informações sobre a prevalência e a incidência da doença específica; a gravidade e a progressão da doença; os casos não diagnosticados ou subtratados; e os fatores de risco pertinentes.
Impacto clínico	Breve descrição da população elegível e das opções de gestão, sua eficácia e segurança.
Impacto econômico	Incluir uma breve descrição de AIO anteriores, para a condição de interesse de outra intervenção, e dos padrões de tratamentos específicos à condição e estudos de custo do tratamento.
População de pacientes	Deve-se especificar claramente a população elegível para a nova intervenção.
Mix de intervenção	Descrever o uso e as características de cada intervenção no <i>mix</i> de intervenção atual; a expectativa no <i>mix</i> de intervenção nova após a introdução; os pressupostos assumidos das taxas. Os tratamentos combinados devem ser registrados separadamente. Fornecer as características relevantes de cada <i>mix</i> de intervenção (indicação aprovada, dose, eficácia, eventos adversos e problemas de aderência).
Horizonte temporal	Deve ser apresentado e justificado.
Perspectiva	Identificar claramente a(s) perspectiva(s) da AIO, as categorias de custos incluídos e o público-alvo (órgão decisório ou o titular do orçamento para quem o estudo é realizado).

continua

Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]

continuação

Item de recomendação	Definição
3 Recomendações para o formato do relatório	
Descrição da estrutura analítica	Descrever completamente a estrutura da calculadora de custos da AIO ou coorte específica da condição, ou ainda, o modelo de simulação individual. Uma representação gráfica do modelo, como um fluxograma, deve ser incluída.
Dados de entrada	Os valores de entrada usados para a análise, incluindo cenários alternativos com nível de detalhamento para que o leitor possa replicar todos os cálculos do modelo.
Fontes de dados	As fontes das entradas de dados e transformações ou cálculos que são aplicados aos dados devem ser descritos em detalhes suficientes para replicação.
Coleta de dados	Os métodos e processos para coleta de dados primários e as tarefas de abstração de dados não relatados em outro lugar devem ser descritos e explicados. Os formulários de coleta de dados ou questionários devem ser incluídos no apêndice do relatório.
Análises	Descrever os cálculos usados para a AIO. A escolha de todos os cenários apresentados nos resultados deve ser documentada e justificada.
Análises de incertezas	Os métodos de análise de incerteza devem ser descritos e justificados.
Resultados	Devem ser apresentados de maneira desagregada para apoiar a flexibilidade exigida pelo tomador de decisão e outras partes interessadas. O impacto orçamentário deve ser apresentado para cada período no horizonte temporal. Tanto o uso de recursos do período de orçamento quanto os custos devem ser apresentados. Mudanças nos resultados anuais de saúde também podem ser relatadas. Os resultados das análises de incerteza e de cenários analisados devem ser descritos e apresentados em figuras ou tabelas.
Conclusões e limitações	Informar a situação das principais conclusões com base nos resultados da AIO. Relatar as principais limitações.

continua

Quadro 3 – Descrição das recomendações para AIO – ISPOR [2]

conclusão

Item de recomendação	Definição
3 Recomendações para o formato do relatório	
Inclusão de gráficos e tabelas	Gráficos da estrutura e dados da AIO podem ser úteis para os usuários que desejam reproduzir. É recomendada a inclusão de figura do quadro analítico, tabela de suposições, tabelas de entradas, tabelas de saídas e figura da representação esquemática da análise de incertezas.
Apêndices e referências	Recomenda-se a utilização de apêndices relevantes ao relatório (por exemplo: estratégias de pesquisa bibliográfica, resumos de evidências, resultados intermediários e nomes e endereços de especialistas e pesquisadores participantes). As referências são recomendadas pela metodologia científica.

FONTE: ISPOR [2].

O item relatório de AIO junto com ACE não foi avaliado por não interferir na qualidade e na interpretação de uma AIO. Não há uma recomendação formal da ISPOR para relatórios com os dois tipos de análises [2]. Destaca-se que, recentemente, foram publicados artigos com as duas análises juntas, porém, existem algumas ressalvas em relação à publicação em um único artigo [38].

Foi acrescentada à análise dos itens a definição de AIO, devido a sua importância para a orientação dos pesquisadores em cada país que a desenvolve.

3.3.8 Avaliação do instrumento AGREE II

O instrumento AGREE II é uma ferramenta usada para avaliar a qualidade metodológica das diretrizes clínicas [22,24]. O AGREE II é composto por 23 itens, agrupados em seis domínios, e um item de avaliação global (Quadro 4) [24]. A pontuação de cada domínio é determinada pela porcentagem do total da pontuação do domínio em relação ao máximo de pontos possíveis para aquele domínio [24]. Para obter a porcentagem total de cada domínio efetuou-se o cálculo conforme o Quadro 5. A avaliação geral do AGREE II (recomendar, recomendar com modificações ou não recomendar cada diretriz) não foi realizada por causa da subjetividade dessa análise e pelo fato dessa revisão avaliar apenas dois domínios do instrumento [21,39]. No entanto, foi considerada a proposta de Hoffmann-Eßer et al. [40] para uma avaliação global, onde é considerada uma nota de corte de 60% para uma diretriz de alta qualidade.

Quadro 4 – Descrição dos domínios e critérios avaliados pelo AGREE II

Domínio 1. Escopo e finalidade

1. O(s) objetivo(s) geral(is) da(s) diretriz(es) está(ão) especificamente descrito(s).
2. A(s) questão(ões) de saúde coberta(s) pela diretriz está(ão) especificamente descrita(s).
3. A população (pacientes, público etc.) a quem a diretriz se destina está especificamente descrita.

Domínio 2. Envolvimento das partes interessadas

4. A equipe de desenvolvimento da diretriz inclui indivíduos de todos os grupos profissionais relevantes.
5. Procurou-se conhecer as opiniões e preferências da população-alvo (pacientes, público etc.).
6. Os usuários-alvo da diretriz estão claramente definidos.

continua

Quadro 4 – Descrição dos domínios e critérios avaliados pelo AGREE II

conclusão

Domínio 3. Rigor do desenvolvimento

- 7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.
- 8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.
- 9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos.
- 10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.
- 11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações.
- 12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte.
- 13. A diretriz foi revisada externamente por *experts* antes da sua publicação.
- 14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.

Domínio 4. Clareza da apresentação

- 15. As recomendações são específicas e sem ambiguidade.
- 16. As diferentes opções de abordagem da condição ou do problema de saúde estão claramente apresentadas.
- 17. As recomendações-chave são facilmente identificadas.

Domínio 5. Aplicabilidade

- 18. A diretriz descreve os fatores facilitadores e as barreiras para a sua aplicação.
- 19. A diretriz traz aconselhamento e/ou ferramentas sobre como as recomendações podem ser colocadas em prática.
- 20. Foram consideradas as potenciais implicações quanto aos recursos decorrentes da aplicação das recomendações.
- 21. A diretriz apresenta critérios para o seu monitoramento e/ou auditoria.

Domínio 6. Independência editorial

- 22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.
- 23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz.

FONTE: AGREE II [24]

Quadro 5 – Descrição do cálculo da porcentagem total de cada domínio

$\frac{\text{Pontuação obtida} - \text{Pontuação mínima}^{**}}{\text{Pontuação máxima}^{*} - \text{Pontuação mínima}^{**}} \times 100$
--

Onde,

* Pontuação máxima: 7 (concordo totalmente) *versus* Número de itens no Domínio *versus* Número de avaliadores;

** Pontuação mínima: 1 (discordo totalmente) *versus* Número de itens no Domínio *versus* Número de avaliadores [88];

FONTE: AGREE II [24]

3.3.8.1 Avaliação da qualidade metodológica das diretrizes

Esta revisão foi realizada de acordo com as recomendações do manual do AGREE II, com dois avaliadores de forma independente – um com experiência na avaliação da qualidade de diretrizes clínicas e outro com experiência em AIO, pontuando, independentemente cada diretriz, por meio do instrumento AGREE II [24]. Os dois avaliadores receberam um treinamento pela plataforma do AGREE II, que incluiu educação sobre os métodos de desenvolvimento de diretrizes e o processo e aplicação do AGREE II. Para melhorar a qualidade da avaliação das diretrizes, a avaliação foi testada com os revisores. Discutiu-se as dúvidas entre os dois avaliadores e com outros especialistas.

O Domínio 3 (rigor do desenvolvimento) foi priorizado por ser o mais relevante para a confiabilidade das recomendações listadas nas diretrizes e o Domínio 6 (independência editorial), por ser informação recomendada para a avaliação de conflitos de interesse (Quadro 6) [21,24]. Os itens 9 (os pontos fortes e limitações do corpo de

evidências estão claramente descritos) e 11 (benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações) do Domínio 3 não foram avaliados por serem considerados não aplicáveis às diretrizes para a elaboração de AIO.

Quadro 6 – Descrição dos domínios e critérios avaliados pelo instrumento AGREE II

Domínio 3. Rigor do desenvolvimento

- 7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.
- 8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos.
- 9. Os pontos fortes e limitações do corpo de evidências estão claramente descritos*.
- 10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.
- 11. Os benefícios, efeitos colaterais e riscos à saúde foram considerados na formulação das recomendações*.
- 12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte.
- 13. A diretriz foi revisada externamente por *experts* antes da sua publicação.
- 14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.

Domínio 6. Independência editorial

- 22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.
- 23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz.

FONTE: Appraisal of guidelines for research & evaluation II, The AGREE II Instrument [24]

NOTA: *Não se aplica.

Após o término das avaliações das diretrizes, foram identificadas as discordâncias obtidas entre as notas dos avaliadores. A classificação da qualidade de cada diretriz que

obtivesse um valor de ± 2 foi considerada divergente e foi discutida. Após a discussão das questões que geraram essas discordâncias, cada avaliador, de forma independente, revisou suas notas para as diretrizes.

Com as notas médias obtidas para cada diretriz, estas foram classificadas de acordo com a proposta Hoffmann-Eßer et al. [40]: uma pontuação maior de 60% para alta qualidade; 30% – 60% para moderada; e menos de 30% para baixa.

3.3.8.2 Análise da concordância entre os avaliadores

Para avaliar a concordância entre os dois avaliadores utilizou-se o Coeficiente de Kappa ponderado, que expressa o resultado da concordância entre -1 e 1. O resultado máximo 1 representa a melhor concordância; os resultados próximos de 0 representam nenhuma concordância ou concordância esperada pelo acaso; já os valores negativos representam a menor concordância esperada pelo acaso (Quadro 7) [41-45]. O Kappa ponderado visa distinguir as discordâncias/concordâncias, atribuindo pesos diferentes para cada tipo de discordância/concordância. A literatura sugere pesos específicos que correspondem ao coeficiente de correlação intraclass, medida utilizada para avaliar concordância quando a resposta é quantitativa [43,44].

A interpretação da concordância do teste estatístico foi realizada de acordo com os critérios de Landis e Koch [45], descritos no Quadro 7. Dois avaliadores deram notas de 1 a 7 (escala de Likert) para oito itens dessas diretrizes, segundo a clareza do conteúdo do item. Quando os dois avaliadores discordaram do item para determinada diretriz, eles entravam em consenso posteriormente. Foram analisados os itens por diretriz, segundo o consenso, a concordância e o Coeficiente de Kappa entre os avaliadores para cada diretriz.

Quadro 7 – Critérios de Landis e Koch para avaliação de concordância do Coeficiente de Kappa [45]

Resultado Kappa	Classificação
0,8 a 1,0	Quase perfeita
0,6 a 0,8	Substancial
0,4 a 0,6	Moderada
0,2 a 0,4	Regular
0 a 0,2	Discreta
0 a -1,0	Pobre

3.3.8.3 Análise dos dados

Os dados obtidos da avaliação realizada pelos dois avaliadores, por meio do instrumento AGREE II, foram apresentados graficamente ou por tabelas com o uso do *Microsoft Excel 2010*.

As análises foram realizadas com auxílio do *software R 3.4.2*. Os resultados foram apresentados por tabelas de frequência para a distribuição da nota final de cada item pós-consenso; a concordância e o coeficiente de Kappa foram apresentados entre os avaliadores em cada diretriz [44-46].

3.3.9 Avaliação do risco de viés

As diretrizes foram avaliadas de acordo com a concordância aos itens recomendados pela ISPOR [2]. Considerou-se os itens mencionados dentro do capítulo

de AIO nas diretrizes de AES e ATS; os itens externos foram avaliados apenas quando havia referência a eles no capítulo sobre AIO.

Sendo o instrumento AGREE II genérico para avaliar a metodologia em diretrizes clínicas e ainda sem um papel formal para avaliação de AES, foram utilizados apenas dois domínios que poderiam ser aplicados em diretrizes para a elaboração de AIO.

3.3.10 Medidas de sumarização

Utilizou-se como medida a porcentagem de concordância das diretrizes e dos artigos incluídos nos itens da diretriz da ISPOR [2]. Para a avaliação por meio do instrumento AGREE II, foi utilizada a porcentagem total de cada domínio e a classificação de acordo com a proposta de Hoffmann-Eßer et al [24,40].

3.3.11 Síntese dos dados

A síntese qualitativa foi a metodologia de síntese utilizada para a apresentação dos resultados. As características metodológicas foram apresentadas em figuras, tabelas e quadros-resumo.

3.3.12 Aspectos éticos

Este projeto faz parte de um projeto maior, intitulado “Análise de impacto orçamentário no Sistema Único de Saúde (SUS) da introdução das vacinas de hepatite A

e varicela no Programa Nacional de Imunizações (PNI)”, sob a responsabilidade da docente Patrícia Coelho de Soárez, professora doutora do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em parceria com a Universidade Federal de Goiás, e conta com apoio financeiro do Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. Apresenta Certificado de Apresentação para Apreciação Ética n. 64868717.0.0000.0065 e parecer n. 1.938.262, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP. Este projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP e foi aprovado *Ad referendum*, com o Protocolo de Pesquisa n. 312/2017 (Anexo G).

3.3.13 Declaração de conflito de interesses

Os pesquisadores envolvidos no delineamento e na condução desta revisão sistemática não possuem conflitos de interesses a declarar.

3.3.13 Financiamento

Nenhum financiamento direto foi recebido para este estudo. No entanto, PCS recebe uma bolsa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico; Auxílio à Pesquisa nº 304580 / 2016–3); e DRS é bolsista do CNPq (Bolsa nº 144725 / 2016-9). PCS e RFR são pesquisadoras do IATS, Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologias em Saúde (IATS) - CNPq / Brasil.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição dos estudos

4.1.1 Resultados da busca

Foram recuperados 218 registros de bases de dados eletrônicas e 128 publicações adicionais nos *websites*, nas listas de referências das publicações primárias e secundárias relevantes e na literatura cinzenta. Identificou-se um total de 20 diretrizes elegíveis, e 17 foram incluídas nesta revisão (Figura 2). Nos *websites* dos ministérios da saúde dos países membros da ONU não foi encontrada nenhuma diretriz.

Das 17 diretrizes que orientaram a realização de AIO para a incorporação de tecnologias no sistema de saúde incluídas nesta revisão, 15 têm abrangência nacional (Canadá [47], Reino Unido[48], Argentina [49], Brasil [4], Bélgica [50], Colômbia [51], México [52], Alemanha [53], Irlanda [54], França [55], Holanda [56], Austrália [57], Polônia [58], Espanha [59] e Coreia do Sul [60]), uma diretriz é regional (Catalunha [61]) e uma foi elaborada por empresa privada (Estados Unidos [62]). Ainda do total de diretrizes incluídas, 16 foram avaliadas na forma de documento completo e apenas uma na forma de artigo [49]; três diretrizes além de disponibilizar um documento completo, também foram publicadas na forma de artigo em revistas indexadas [4,47,50].

Figura 2 – Fluxograma da seleção dos estudos incluídos na revisão

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*; EMBASE: *Excerpta Medica dataBASE*; HTA: *Health Technology Assessments*; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: *Latin American and Caribbean Health Sciences Literature*; BVS: *Biblioteca Virtual em Saúde*; NHS EED: *National Health Services Economic Evaluation Database*; INAHTA: *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; ISPOR: *International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.

4.1.2 Estudos incluídos

A maioria das diretrizes encontradas (9 de 17) foi publicada e desenvolvida por países europeus [48,50,53-56,58,59,61]. O período de publicação ocorreu de 2006 a 2016 e observou-se uma tendência de crescimento da publicação e/ou atualização de diretrizes para a elaboração de AIO ao longo desse período. O ano com maior número de publicações foi 2016 com cinco publicações [55-59] (Figura 3). Das diretrizes incluídas, 10 [50-54,56-59,61] eram atualizações. Mais da metade (10 de 17) fazia parte de documentos para estudos de avaliação econômica ou avaliação de tecnologias em saúde [51-53,56-62]. Apenas sete diretrizes [4,47-49,51,54,55] eram documentos específicos para AIO (Figura 4).

Figura 3 – Ano de publicação das diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário – 2006 a 2018

Figura 4 – Tipos de diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário

AIO: Análise de Impacto Orçamentário; AES: Avaliação Econômica em Saúde; e ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde.

O Quadro 8 descreve as características das diretrizes incluídas destacando ano de publicação, localidade, tipo de diretriz, forma de apresentação, tecnologia avaliada, organização responsável pela elaboração da diretriz; organização responsável pela incorporação de tecnologia e financiamento. Para completar as informações ausentes nas diretrizes foi realizada uma busca por meio de consultas em *websites* ou solicitações por *e-mail*. (Anexo B).

Quadro 8 – Descrição das diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário (n = 17)

Diretriz	Ano	País / região	Tipo de diretriz	Pulicada em artigo	Tipo de tecnologia	Organização responsável pela elaboração da diretriz	Organização responsável pela decisão de incorporação	Financiamento
Diretrizes para Avaliação Econômica de Medicamentos [60]	2006	Coreia do Sul	AES	N	Medicamentos	<i>Health Insurance Review Agency</i> (Ministério da Saúde)	NI	Ministério da Saúde
<i>Guidelines for Conducting Pharmaceutical Budget Impact Analyses for Submission to Public Drug Plans in Canada</i> [47]	2007	Canadá	AIO	S	Medicamentos	i3 Innovus (Empresa de consultoria)	Autoridades de saúde das províncias e territórios	<i>Patented Medicine Prices Review Board</i> (agência governamental)
<i>Health technology assessment guidelines drug submission guidelines for new products, new indications, and new formulations</i> [62]	2008	Estados Unidos	ATS	N	Medicamentos	WellPointNextRx (empresa privada)	Empresa de planos de saúde	Empresa privada
<i>Assessing cost impact Methods guide</i> [48]	2011	Reino Unido	AIC	N	Geral	NICE (órgão público não departamental)	Autoridade regional de saúde do NHS	Departamento de Saúde
<i>El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta Al día con un modelo de abordaje genérico</i> [49]	2011	Argentina	AIO	S	Geral	IECS (instituição acadêmica independente)	NI	Setor público e privado

continua

Quadro 8 – Descrição das diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário (n = 17)

continuação

Diretriz	Ano	País / região	Tipo de diretriz	Publicada em artigo	Tipo de tecnologia	Organização responsável pela elaboração da diretriz	Organização responsável pela decisão de incorporação	Financiamento
Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [4]	2012	Brasil	AIO	S	Fármacos e dispositivos terapêuticos	DECIT (Departamento de Ciência e Tecnologia - Ministério da Saúde)	Ministério da Saúde	Ministério da Saúde
<i>Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del Catsalu [61]</i>	2014	Catalunha	AES/AIO	N	Medicamentos	CRES-UP e CatSalut (academia e serviço de saúde público)	Ministério da Saúde	Governo federal
<i>Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal [51]</i>	2014	Colômbia	AIO	N	Geral	IETS (empresa sem fins lucrativos, com participação mista e privada)	NI	<i>Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud – Colciencias</i>
<i>Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition [50]</i>	2015	Bélgica	AES/AIO	S	Geral	KCE (organismo paraestatal de Tipo B financiado pelo governo federal)	CTG–CRM (agência de ATS pública)	Governo federal

Quadro 8 – Descrição das diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário (n = 17)continua
continuação

Diretriz	Ano	País / região	Tipo de diretriz	Pulicada em artigo	Tipo de tecnologia	Organização responsável pela elaboração da diretriz	Organização responsável pela decisão de incorporação	Financiamento
<i>Guía para la Conducción de Estudios de Evaluación Económica para la Actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México</i> [52]	2015	México	AES	N	Medicamentos e insumos para saúde	<i>Consejo de Salubridad General - Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud (órgão governamental)</i>	<i>Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud</i>	Ministério da Saúde
<i>General Method</i> [53]	2015	Alemanha	ATS	N	Geral	IQWiG (agência de ATS pública)	G-BA	<i>German Statutory Health Insurance funds</i> (instituição pública)
<i>Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS</i> [55]	2016	França	AIO	N	Intervenções	HAS (agência de ATS pública)	CEESP	HAS (agência de ATS pública)
<i>Guideline for economic evaluations in healthcare</i> [56]	2016	Holanda	AES	N	Geral	<i>National Health Care Institute (órgão governamental)</i>	Ministério da Saúde	NI

continua

Quadro 8 – Descrição das diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário (n = 17)

conclusão

Diretriz	Ano	País / região	Tipo de diretriz	Publicada em artigo	Tipo de tecnologia	Organização responsável pela elaboração da diretriz	Organização responsável pela decisão de incorporação	Financiamento
<i>Guidelines for preparing submissions to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee [57]</i>	2016	Austrália	ATS	N	Geral	<i>Australian Government – Department of Health</i> (órgão governamental)	PBAC (agência de ATS pública)	<i>Australian Government – Department of Health</i> (órgão governamental)
<i>Health Technology Assessment Guidelines Version 3.0[58]</i>	2016	Polônia	ATS	N	Geral	AOTMiT (agência de ATS pública)	Ministério da Saúde	AOTMiT (agência de ATS pública)
<i>Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos [59]</i>	2016	Espanha	AES/AIO	N	Medicamentos	GÉNESI - SEFH (organização científica privada, sem fins lucrativos)	Ministério da Saúde	Governo central
<i>Guidelines for the Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland [54]</i>	2018	Irlanda	AIO	N	Geral	HIQA (agência de ATS pública)	Ministério da Saúde	Ministério da Saúde

AIO: Análise de Impacto Orçamentário; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; AIC: Avaliação Impacto de Custo; AES: Avaliação Econômica em Saúde; NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*; NHS: *National Health Service*; IECS: *El Instituto de*

Efectividad Clínica y Sanitaria; KCE: Belgian Health Care Knowledge Centre; CTG–CRM: Drug Reimbursement Committee; CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; CRES-UPF: Centre de Recerca en Economia i Salut de la Universitat Pompeu Fabra; CatSalut: el Servei Català de la Salut; IQWiG: The Institute for Quality and Efficiency in Health Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss (the Federal Joint Committee); HIQA: Health Information and Quality Authority; ACP: Adviescommissie Pakket; HAS: Haute autorité de santé; CEESP: Commission évaluation économique et de santé publique; PBAC: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; AOTMiT: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; GÉNESIS: Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; N: não; S: sim; NI: não identificado.

*Informação pessoal de Prof. Dr. Federico Augustovski

O tipo de tecnologia avaliada pelas diretrizes incluiu: geral (9 de 17) [48-51,53,54,56-58], medicamentos (5 de 17) [47,59-62], medicamentos e insumos/dispositivos para saúde (2 de 17) [4,52] e intervenções (1 de 17) [55] (Figura 5). As diretrizes da Holanda e da Austrália apresentaram informação sobre vacinas [56,57].

Figura 5 – Tipo de tecnologia avaliada nas diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário

Em relação à organização responsável pela elaboração das diretrizes, 11 delas foram elaboradas por órgãos públicos [4,48,50,52-58,60]; seguidos por empresa sem fins lucrativos, com duas diretrizes [51,59]; academia [49], academia e serviço de saúde público [61], empresa de consultoria [47] e empresa privada [62] cada um com uma diretriz. (Figura 6) Em 13 das 17 diretrizes, o serviço público [4,47,48,50,52-59,61] foi a organização responsável pela decisão sobre a incorporação de tecnologia, três diretrizes não foram identificados os responsáveis pela incorporação [49,51,60]. A maioria das organizações foi financiada por serviços públicos (15 de 17) [4,47-55,57-61]; apenas uma, por instituição privada [62] e uma não identificada [56].

Figura 6 – Organização responsável pela elaboração da diretriz de Análise de Impacto Orçamentário

4.1.3 Estudos excluídos

Após a leitura na íntegra, três diretrizes foram excluídas por apresentarem informação insuficiente para elaborar uma AIO, ou seja, com menos de três itens descritos para a concepção dos itens que compõe a estrutura analítica da AIO (Quadro 9).

Quadro 9 – Diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário excluídas

Título	País	Ano	Base de dados / websites	Motivo
<i>Guidelines of Methodological Standards for Pharmacoeconomic Evaluations in Taiwan (Version 1.0)</i>	Taiwan	2006	ISPOR	Informação insuficiente
<i>Pharmacoeconomic Guideline For Malaysia 2012</i>	Malásia	2012	ISPOR	Informação insuficiente
<i>Prescription for Pharmacoeconomic Analysis: Methods for Cost-utility Analysis Version 2.2 (August 2015)</i>	Nova Zelândia	2015	ISPOR	Não apresenta recomendação para AIO

ISPOR: *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*.

4.1.4 Avaliação da concordância dos estudos em relação às recomendações da ISPOR

A avaliação da concordância das diretrizes incluídas foi realizada extraindo-se os dados referentes aos itens metodológicos recomendados nas respectivas diretrizes e comparado-os com as recomendações de boas práticas para a elaboração de AIO da ISPOR (Anexo I). O número de diretrizes que descreve cada item de recomendação é apresentado na Figura 7.

A concordância das diretrizes às recomendações da ISPOR variou de 18,9% a 91,9%, cinco diretrizes apresentaram concordância maior que 50% com as recomendações da ISPOR [4,47,48,54,61]. Nos itens que compõe a estrutura analítica, apenas uma diretriz apresentou concordância de 100% [4] e uma, concordância menor que 50% (43%) [56]. Nos itens de recomendações para entradas e fontes de dados, quatro

concordaram em 100% dos itens [4,47,48,54], três concordaram menos de 50% [49,53,59] e três não recomendaram [56,60,62]. Nas recomendações para o formato de relatório, três diretrizes apresentaram concordância maior que 50% [4,47,61] e quatro diretrizes não apresentaram recomendações para esses itens [49,51,60,61]. Após a última atualização das recomendações da ISPOR em 2014, observou-se que apenas uma diretriz apresentou concordância acima de 50% (51%) [54] e, quatro diretrizes publicadas anteriormente a essa atualização, apresentaram maior grau de concordância comparadas às publicações posteriores [4,47,48,61] (Anexo I).

A análise da concordância das diretrizes às boas práticas para elaboração de AIO da ISPOR por meio do número de diretrizes que recomendou cada item apresentou variação entre uma a 17 (Figura 7).

Figura 7 – Relato dos itens da recomendação de boas práticas para a elaboração de Análise de Impacto Orçamentário da ISPOR nas diretrizes incluídas nesta revisão sistemática.

No grupo das recomendações para uma estrutura analítica completa, a ISPOR propõe 14 itens. Dentro das 17 diretrizes estudadas, dois itens foram recomendados em todas as diretrizes: população elegível e horizonte temporal [4, 47-62]; pelo menos oito itens foram recomendados em mais da metade das diretrizes: perspectiva [4,47-59,61,62], custo do *mix* de intervenções atuais e novas [4,47-52,54-59,61,62], análises de incerteza e cenário [4,47-52,54,55,57-62], intervenções atuais [4,47,48,50-61], aceitação da nova intervenção e efeitos no mercado [4,47-53,57-62], custos relacionados com a condição [4,48-51,54,55,57,59-62], taxas e descontos [4,47-50,53-55,57-59,61], custos indiretos [4,48-50,52-55,61]; e os outros quatro itens foram recomendados em menos da metade das diretrizes: validação [4,47-49,55,57,59,62], escolha da estrutura de computação [4,47-49,57,60,62], uso *off-label* da nova intervenção [4,47,53,55,56] e características do sistema de saúde [4,47,52] (Figura 7). A recomendação desses itens por diretriz foi de 7 a 14 itens (50 a 100%), as diretrizes com maior concordância recomendaram de 12 a 14 itens (86 a 100%) [4,47,48] e apenas uma recomendou todos os itens [4] (Anexo I).

As recomendações da ISPOR para o grupo de entradas e fontes de dados propõem cinco itens. Desses cinco itens, tamanho e característica da população foi o mais recomendado (14 diretrizes) [4,47-55,57-59,61] sendo o item uso e custos de outros serviços de saúde relacionados à condição, o menos recomendado (5 diretrizes) [4,47,48,54,57]. Todos os itens desse grupo foram recomendados por quatro diretrizes específicas para AIO [4,47,48,54] (Anexo I).

O grupo das recomendações para o formato de relatório é composto por 18 itens. Deste total, o item incertezas foi o item mais recomendado (8 diretrizes) [4,47,48,50,54,56,57,61], e os itens menos recomendados foram impacto clínico [4], coleta de dados [47] e apêndices e referências [47]. A concordância de itens para

recomendação do relatório apresentou variabilidade de concordância entre as diretrizes de zero a 17 (0% a 94%) itens (Anexo I).

A análise da concordância das diretrizes às boas práticas para elaboração de AIO da ISPOR por meio do número de itens concordantes por diretriz demonstrou uma variação entre sete a 34 (19 a 92%) itens recomendados (Tabela 1 e Anexo I).

Tabela 1. Concordância com os itens de recomendação da ISPOR [2] por diretriz

Países	Tipo de diretriz	Itens recomendados pela ISPOR (n = 37)	Concordância (%)
Canadá [47]	AIO	34	92
Brasil [4]	AIO	33	89
Catalunha [61]	AES/AIO	26	70
Reino Unido [48]	AIO	25	70
Irlanda [54]	AIO	19	51
França [55]	AIO	18	49
Austrália [57]	AES	18	49
Bélgica [51]	AES/AIO	17	46
Espanha [59]	AES/AIO	15	41
México [52]	AES	14	38
Polônia [58]	AES	13	35
Argentina [49]	AIO	12	32
Colômbia [50]	AIO	11	30
Alemanha [53]	AES	11	30
Holanda [56]	AES	9	24
Estados Unidos*[62]	ATS	9	24
Coréia do Sul [51]	AES	7	19

AIO: Análise de Impacto Orçamentário; AES: Avaliação Econômica em Saúde; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; n: número absoluto

*Wellpoint

A concordância das diretrizes específicas para AIO foi maior se comparada com as diretrizes descritas em documentos para outros tipos de AES. As diretrizes específicas para AIO apresentaram de 11 a 34 (30% a 92%) itens recomendados pela ISPOR [4,47-49,51,54,55] e, as demais diretrizes recomendaram de sete a 26 (19% a 70%) itens [50,52,53,56-62] (Tabela 1). O número de diretrizes que recomendou cada item também foi maior nas diretrizes específicas para AIO, onde 31 itens apresentaram maior concordância nas diretrizes específicas para AIO e quatro itens, nas diretrizes para outros tipos de avaliação econômica (Tabela 2).

Tabela 2. Comparação da concordância dos itens de recomendação da ISPOR [2] entre diretrizes específicas para AIO (N =7) e diretrizes para AES/ATS (N = 10)

Itens	AIO	AE/ATS
	n = 7 (%)	n = 10 (%)
1. Análise da estrutura de trabalho		
Características do sistema de saúde	2 (29)	1 (10)
Perspectiva	7 (100)	9 (90)
População elegível	7 (100)	10 (100)
Intervenções atuais	6 (86)	9 (90)
Aceitação da nova intervenção e efeitos no mercado	5 (71)	9 (90)
Uso de <i>off-label</i> para a nova intervenção	3 (43)	2 (20)
Custo do <i>mix</i> de intervenções atuais e novas	7 (100)	8 (80)
Custos relacionados com a condição	6 (86)	6 (60)
Custos indiretos	5 (71)	4 (40)
Horizonte temporal	7 (100)	10 (100)
Taxa e desconto	6 (86)	6 (60)
Escolha da estrutura de computação	4 (57)	3 (30)

continua

Tabela 2. Comparação da concordância dos itens de recomendação da ISPOR [2] entre diretrizes específicas para AIO (N =7) e diretrizes para AES/ATS (N = 10)

continuação

Itens	AIO	AIE/ATS
	n = 7 (%)	n = 10 (%)
Análises de incerteza e de cenário	7 (100)	8 (80)
Validação	5 (71)	3 (30)
2. Recomendações para entradas e fontes de dados		
Tamanho e características da população elegível	7 (100)	7 (70)
<i>Mix</i> de intervenções atuais e novas	6 (86)	3 (30)
Custo do <i>mix</i> de intervenções atuais e novas	6 (86)	7 (70)
Uso e custo de outros serviços de saúde relacionados à condição	4 (57)	1 (10)
Intervalos e valores alternativos para análises de incerteza e de cenário	5 (71)	3 (30)
3. Recomendações para formato de relatório		
Objetivos	1 (14)	1 (10)
Epidemiologia e gestão do problema de saúde	3 (43)	0 (0)
Impacto clínico	1 (14)	0 (0)
Impacto econômico	2 (29)	0 (0)
População de pacientes	5 (71)	2 (20)
<i>Mix</i> de intervenção	3 (43)	1 (10)
Horizonte temporal	3 (43)	3 (30)
Perspectiva	3 (43)	2 (20)
Descrição da estrutura analítica	3 (43)	2 (20)
Dados de entrada	3 (43)	1 (10)
Fontes de dados	3 (43)	1 (10)
Coleta de dados	1 (14)	0 (0)

Continua

Tabela 2. Comparação da concordância dos itens de recomendação da ISPOR [2] entre diretrizes específicas para AIO (N =7) e diretrizes para AES/ATS (N = 10)

Itens	conclusão	
	AIO n = 7 (%)	AES/ATS n = 10 (%)
Análises	4 (57)	3 (30)
Análises de incertezas	4 (57)	4 (40)
Resultados	2 (29)	4 (40)
Conclusões e limitações	2 (29)	4 (40)
Inclusão de gráficos e tabelas	2 (29)	1 (10)
Apêndices e referências	1 (14)	0 (0)

AIO: Análise de Impacto Orçamentário; AES: Avaliação Econômica em Saúde; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; n: número absoluto

4.1.5 Avaliação metodológica das diretrizes – AGREE II

4.1.5.1 Avaliação dos domínios: rigor do desenvolvimento e independência editorial

A pontuação média para o domínio rigor do desenvolvimento foi de 18% (DP $\pm 12\%$). As diretrizes específicas para AIO obtiveram 20% (DP $\pm 17\%$) e as diretrizes com mais de um tipo de AES, 16% (DP $\pm 9\%$). As diretrizes com maior pontuação atingiram 56% [55], 33% [50] e 28% [53] (Tabela 3). A avaliação dos itens por domínios foi descrita no Anexo J.

No domínio rigor do desenvolvimento, a diretriz da França obteve a maior pontuação entre as diretrizes (56%), com os itens métodos sistemáticos para a busca de evidências e os critérios para a seleção de evidências claramente descritos, apresentando a maior pontuação no instrumento AGREE II (pontuação = 7) [55]. Os métodos sistemáticos para buscar as evidências foram descritos em cinco diretrizes

[4,47,50,55,60]. A diretriz da Bélgica apresentou a segunda maior pontuação no item métodos sistemáticos para a busca de evidências (pontuação = 3) [50]. Os critérios para a seleção de evidências foram descritos em apenas uma diretriz [55].

Tabela 3 – Pontuação dos domínios do instrumento AGREE II para as diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário

Domínios AGREE II	Pontuação %	
	Domínio 3 (Rigor do Desenvolvimento)	Domínio 6 (Independência Editorial)
França [55]	56	0
Bélgica [50]	33	25
Alemanha [53]	28	38
Brasil [4]	25	0
Reino Unido [48]	22	0
Austrália [57]	17	4
Polônia [58]	17	0
Coréia do Sul [60]	15	0
Colômbia [51]	14	71
Catalunha [61]	13	0
Irlanda [54]	13	0
México [52]	10	0
Espanha [59]	10	13
Canadá [47]	7	29
Estados Unidos*[62] (Wellpoint)	7	0
Argentina [49]	7	58
Holanda [56]	7	0
Média	18	15
Desvio Padrão	± 12	± 23

O item métodos para a formulação das recomendações foi descrito por cinco diretrizes [4,51,52,53,55]. A maioria das diretrizes demonstrou a associação entre as

evidências e as recomendações, por meio de citações e de referências; três diretrizes [48,52,62] não apresentaram evidências ou recomendações.

Nove diretrizes informaram ter realizado uma revisão externa por *experts* antes da publicação [4,50,51,53,55,57,58,60,61]. Doze diretrizes trataram da atualização: apenas duas delas forneceram uma periodicidade e critérios para a atualização [48,53]; uma declarou apenas a periodicidade [62]; uma apresentou histórico e os critérios desencadeantes das atualizações [57]; quatro declararam que as atualizações são feitas quando surgem novas evidências importantes ou outros critérios desencadeantes [4,52,54,60]; e cinco informaram que eram ou são atualizações [50,56,58,59]. A diretriz da Alemanha apresentou as maiores pontuações nos itens de procedimento para a atualização da diretriz disponível e de revisão externa por *experts* antes da publicação (pontuações = 6 e 5, respectivamente) [53].

Os resultados do domínio independência editorial estão descritos na Tabela 3 e no Anexo J. A pontuação média foi de 15% (DP $\pm$ 23%). Para as diretrizes específicas para AIO foi de 26% (DP $\pm$ 32%) e para as diretrizes para AE, 8% (DP $\pm$ 13%). As diretrizes com maior pontuação nesse domínio obtiveram 71% [51], 58% [49] e 38% [53] (Tabela 3).

Sete diretrizes declararam sobre o domínio independência editorial [47,49-51,53,57,59] e apenas quatro diretrizes declararam os possíveis conflitos de interesses dos desenvolvedores das diretrizes [47,49-51] (Anexos J). Das quatro diretrizes que descreveram o item registros e abordagem dos conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz, três foram publicadas em periódicos revisados por pares [47,49,51]. A diretriz da Colômbia [51] apresentou maior clareza nos dois itens do domínio 6 (independência editorial), seguida da diretriz da Argentina [49], sendo o item registros e abordagem dos conflitos de interesses dos membros da equipe que

desenvolveu a diretriz o de maior pontuação para ambas as diretrizes (pontuação = 6) [49,60].

4.1.5.2 Concordância entre avaliadores

A Tabela 4 descreve a avaliação dos itens por diretriz, segundo o consenso, a concordância e o Coeficiente de Kappa entre os avaliadores para cada diretriz. Nota-se que concordância e o Coeficiente de Kappa, em alguns casos, apresentaram valores bem distintos, pois o segundo leva em consideração a frequência das categorias na escala de Likert.

Tabela 4 – Distribuição absoluta dos itens por consenso, concordância e Kappa entre os avaliadores por diretriz

Diretriz	Definição dos itens no consenso								Entre os avaliadores	
	1	2	3	4	5	6	7	Média ± DP	Concordância [IC 95%]	Kappa [IC 95%]
Coreia	4	1	3	0	0	0	0	1,9 ± 1,0	0,50 [0,22; 0,78]	0,22 [-0,15; 0,59]
Canadá	5	2	0	1	0	0	0	1,6 ± 1,1	0,75 [0,41; 0,93]	0,60 [0,14; 1,00]
EUA (Wellpoint)	7	0	0	0	1	0	0	1,5 ± 1,4	0,88 [0,53; 0,98]	*
Reino Unido	7	0	0	0	0	1	0	1,6 ± 1,8	0,62 [0,31; 0,86]	0,31 [-0,15; 0,77]
Argentina	5	0	1	1	0	1	0	2,2 ± 1,9	0,88 [0,53; 0,98]	0,78 [0,43; 1,00]
Brasil	3	2	2	1	0	0	0	2,1 ± 1,1	0,62 [0,31; 0,86]	0,45 [0,01; 0,90]
Catalunha	6	0	1	1	0	0	0	1,6 ± 1,2	0,88 [0,53; 0,98]	0,69 [0,29; 1,00]
Colômbia	3	2	1	1	0	1	0	2,5 ± 1,8	0,38 [0,14; 0,69]	0,20 [-0,15; 0,55]
Bélgica	3	1	1	1	1	1	0	2,9 ± 2,0	0,50 [0,22; 0,78]	0,36 [-0,04; 0,76]
México	6	0	2	0	0	0	0	1,5 ± 0,9	0,75 [0,41; 0,93]	0,24 [-0,09; 0,57]
Alemanha	3	1	0	1	1	2	0	3,2 ± 2,3	0,38 [0,14; 0,69]	0,18 [-0,15; 0,52]
França	3	0	1	2	0	0	2	3,5 ± 2,5	0,62 [0,31; 0,86]	0,52 [0,19; 0,85]
Holanda	6	2	0	0	0	0	0	1,2 ± 0,5	0,88 [0,53; 0,98]	0,69 [0,29; 1,00]
Austrália	5	1	1	1	0	0	0	1,8 ± 1,2	0,62 [0,31; 0,86]	0,35 [-0,09; 0,79]
Polônia	5	1	2	0	0	0	0	1,6 ± 0,9	0,75 [0,41; 0,93]	0,60 [0,19; 1,00]
Espanha	5	1	1	1	0	0	0	1,8 ± 1,2	0,75 [0,41; 0,93]	0,52 [0,09; 0,94]
Irlanda	6	0	2	0	0	0	0	1,5 ± 0,9	0,88 [0,53; 0,98]	0,69 [0,29; 1,00]

NOTA: *Um avaliador respondeu consistentemente 1 para todos os itens; o coeficiente de Kappa não pode ser calculado.

Na Tabela 5, os resultados são apresentados por item. Aparentemente os itens 7 e 23 foram os mais divergentes nas avaliações. Nota-se que mesmo os itens 12 e 14, que apresentam consensos bem variados e a princípio poderiam causar maior divergência, ainda assim, concordaram em 62% das diretrizes.

Tabela 5 – Distribuição absoluta dos itens por consenso, concordância entre os avaliadores por diretriz, por item.

Item	Definição dos itens no consenso							Entre os avaliadores	
	1	2	3	4	5	6	7	Média ± DP	Concordância [IC 95%]
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências	13	2	1	0	0	0	1	1,6 ± 1,5	0,50 [0,22; 0,78]
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos	16	0	0	0	0	0	1	1,4 ± 1,5	0,75 [0,41; 0,93]
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos	12	3	1	1	0	0	0	1,5 ± 0,9	0,88 [0,53; 0,98]
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte	3	3	7	3	1	0	0	2,8 ± 1,1	0,62 [0,31; 0,86]
13. A diretriz foi revisada externamente por <i>experts</i> antes da sua publicação	8	1	4	2	1	1	0	2,4 ± 1,6	0,88 [0,53; 0,98]
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível	5	4	4	1	1	2	0	2,7 ± 1,7	0,62 [0,31; 0,86]
22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz	12	1	1	2	0	1	0	1,8 ± 1,5	0,88 [0,53; 0,98]
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveu a diretriz	13	0	0	2	0	2	0	1,9 ± 1,8	0,38 [0,14; 0,69]

A Tabela 6 descreve a frequência absoluta e relativa de respostas dos dois avaliadores e a resposta em consenso, assim como a concordância e o coeficiente Kappa global (considerando todos os itens e diretrizes). Aparentemente, o avaliador dois sugeriu valores mais altos do que o avaliador um na escala.

Tabela 6 – Distribuição dos conceitos dos avaliadores para todas as repetições de itens e diretrizes, concordância e coeficiente Kappa global

Avaliador		1	2	3	4	5	6	7	Média ± DP
Avaliador 1	N	81	22	15	9	4	3	2	1,9 ± 1,4
	%	59,6	16,2	11	6,6	2,9	2,2	1,5	
Avaliador 2	N	81	12	14	16	5	6	2	2,1 ± 1,6
	%	59,5	8,8	10,3	11,8	3,7	4,4	1,5	
Consenso	N	82	14	18	11	3	6	2	2,0 ± 1,5
	%	60,3	10,3	13,2	8,1	2,2	4,4	1,5	
Concordância: IC 95%									0,68 [0,60; 0,76]
Kappa: IC 95%									0,48 [0,38; 0,59]

O grau de concordância entre os avaliadores foi substancial (ponderação quadrática 0,82, DP ±0,05) [45].

4.1.5.3 Avaliação global

A avaliação dos domínios individuais e as pontuações gerais, segundo Hoffmann-Eßer et al. [40], podem ser classificadas como alta qualidade geral quando a nota de corte for > 60%; qualidade moderada (30% a 60%); ou qualidade baixa (< 30%). De acordo com essa classificação, e considerando que foram avaliados somente sete itens de 23 dos dois domínios aplicáveis às diretrizes para a elaboração de AIO, apenas duas diretrizes

obtiveram classificação moderada no domínio rigor metodológico com 33% e 56%, cada uma [50,55] e apenas uma diretriz apresentou alta qualidade metodológica no domínio independência editorial [51].

5 DISCUSSÃO

O presente estudo identificou 17 diretrizes para a elaboração de AIO disponíveis na literatura e avaliou a concordância destas diretrizes em relação às recomendações de boas práticas para a elaboração de AIO da ISPOR e à metodologia para o desenvolvimento de diretrizes por meio do instrumento AGREE II.

A análise realizada identificou os itens mais frequentes e de maior relevância, por atribuírem informações imprescindíveis para a tomada de decisão. Este estudo apresentou a prática atual dos países e/ou instituições que desenvolveram uma diretriz para a elaboração de AIO para o seu sistema de saúde, bem como os itens considerados por cada diretriz. Na avaliação referente à metodologia para o desenvolvimento de diretrizes, foram identificados os itens que podem contribuir para uma maior qualidade da descrição metodológica destas diretrizes.

A atualização das recomendações da ISPOR, em 2014, não contribuiu para aumentar o grau de concordância, visto que, apenas uma diretriz apresentou concordância maior de 50% (51%) [54].

As diretrizes apresentaram maior grau de concordância nos itens propostos pela ISPOR para a estrutura analítica, apontando os itens de maior relevância por fornecerem informações para a concepção dos cenários a serem comparados em uma AIO. Em sua maioria, estes itens também foram recomendados para ACE (perspectiva, população elegível, análises de incerteza e de cenário, tamanho e características da população elegível e horizonte temporal), porém, os objetivos diferem entre as análises de AIO e ACE [63-66].

Os itens menos citados sinalizam uma necessidade de discussão, para sua maior difusão e aplicabilidade (características do sistema de saúde, uso *off-label* da nova intervenção, escolha da estrutura de computação e validação). Desses itens, apenas características do sistema de saúde e validação foram avaliados por uma revisão sistemática em estudos de AIO [31].

Um novo item incluído nas recomendações para a elaboração de AIO da ISPOR foi características do sistema [2]. Faleiros et al, encontraram 92 estudos, destes, 22 (24%) descreveram alguma característica do sistema de saúde [31] e, Loze et al, oito artigos (36%) [30].

O uso *off-label* da nova intervenção pode apresentar impacto significativo no orçamento, porém, raramente existem dados disponíveis para estimar seu impacto [2]. Uma revisão avaliou o item *off-label*, *ele foi* agrupado com outros itens para avaliação (aspectos relacionados ao projeto, uso *off-label*, premissas de adesão e qualidade e integridade das entradas e fontes de dados) e os itens agrupados apresentaram o resultado de 19 (86%) [30].

A estrutura de computação (modelo) recomendada é a mais simples e disponível para que os gestores possam analisar e alterar os dados para simulações de cenários [2]. Alguns modelos criados para uma única finalidade inicialmente, podem ser expandidos posteriormente para outros, o que precisa é avaliar a precisão dos resultados de interesse calculados [66]. O item estrutura de computação foi avaliado em duas revisões sistemáticas: Loze, et al. [30] identificaram a descrição desse item em 68% dos estudos revisados; e Faleiros et al. [31], encontraram em 50% dos estudos, onde 28% utilizaram métodos de cálculos simples e, em 13%, métodos de cálculos com maior complexidade (planilha eletrônica e árvore de decisão do tipo Markov) [31].

A validação é definida como um conjunto de métodos para julgar a precisão de um modelo, ao fazer previsões relevantes, e pode ajudar a entender como o modelo foi executado [66]. A validação ainda é pouco realizada para os estudos de AIO, duas revisões avaliaram esse item [30,31]. Uma identificou apenas um estudo (5%) [30] que apresentou algum tipo de validação de AIO e, a outra, encontrou cinco estudos (5%) [31], sendo a validade de face encontrada em quatro estudos e a verificação de cálculos matemáticos, em um estudo [31]. Os dois tipos de validação são recomendados pela ISPOR [2]. Uma revisão sistemática de diretrizes para pesquisa em modelagem analítica de decisão, apenas quatro artigos (4 de 33) descreveram métodos para avaliar a validade e a transparência de modelos [67]. A incerteza está sempre presente em um modelo e, para aumentar a sua credibilidade e confiabilidade, a validação é recomendada [66-68]. Observa-se que mesmo em diretrizes específicas para modelos a validação ainda é pouco realizada [66-68].

Os itens para entradas e fontes de dados devem ser adequados para responder à questão do estudo de AIO e devem ser relevantes para o gestor do orçamento [2]. As recomendações para entradas e fontes de dados se mostram imprescindíveis para obter uma AIO de qualidade, por permitirem reprodutibilidade e maior confiabilidade [2]. Os nossos resultados reforçam a importância desses itens, pois quatro diretrizes específicas para AIO recomendaram todos os itens (100%) (Anexo I) [4,47,48,54]. Duas revisões avaliaram um ou mais itens referentes aos itens para entradas e fontes de dados onde uma encontrou 34 (100%) dos estudos incluídos informando esses itens [29] e, a outra, 9 (41%) estudos [30].

Os itens uso e custo de outros serviços de saúde relacionados à condição e intervalos e valores alternativos para análises de cenários e incertezas foram os menos

recomendados. Uso e custo de outros serviços de saúde relacionados à condição foi avaliado em apenas uma revisão sobre os estudos de AIO e encontrou um (5%) artigo com descrição [30]. Segundo a ISPOR, o item uso e custo de outros serviços não é obrigatório, sendo os custos de oportunidade os mais relevantes para um estudo de AIO; no entanto, esses dados são difíceis de serem estimados [2]. O item intervalos e valores alternativos para análises de cenários e incertezas foi avaliado como descrição do método de análise de incerteza por Loze et al, que encontraram em 11 (50%) estudos [30].

O grupo das recomendações para o formato de relatório apresenta o maior número de itens, porém com menor número de recomendações entre as diretrizes. O formato de relatório apesar de ter as recomendações mais direcionadas para a compreensão do tomador de decisão, é semelhante às recomendações da metodologia científica, mesmo assim, houve grande variabilidade de concordância das diretrizes (0% a 94%). A literatura vai ao encontro dos resultados desta revisão, pois apenas duas revisões avaliaram algum item da recomendação para o formato de relatório. Orlewska et al, 2009, avaliaram o formato de relatório por agrupamento dos itens: cálculos do modelo, impacto total e incremental do orçamento para cada ano do horizonte de tempo, uso anual de recursos e custos anuais – e mostraram que, dos 34 estudos avaliados, oito (24%) apresentaram estimativas de impacto orçamentário por mês para cada ano do horizonte temporal, como é recomendado pela ISPOR [2,29]. Loze et al, avaliaram 22 estudos de AIO para vacinas e encontraram os seguintes itens relatados: limitações (86%), objetivos (82%), custos totais desagregados e categorizados por horizonte temporal (27%) e uso de recursos categorizados e por período de tempo (9%) [30].

A concordância das diretrizes específicas para AIO (30% a 92%) foi maior do que as diretrizes descritas em documentos para outros tipos de AES (19% a 70%). Isso sugere

que uma diretriz, quando específica para um determinado tipo de análise, pode conter itens mais objetivos, claros e de fácil localização para os pesquisadores e tomadores de decisão, conforme recomendação do instrumento de avaliação crítica de diretrizes clínicas desenvolvido para abordar a variabilidade na qualidade das diretrizes [24].

Essa revisão é a primeira a examinar a qualidade metodológica das diretrizes para a elaboração de AIO usando a ferramenta de avaliação AGREE II. Os domínios avaliados (rigor no desenvolvimento de diretrizes e independência editorial) têm maior influência na qualidade de uma diretriz. Segundo Hoffmann-Eßer et al. [40], o domínio 3 (rigor de desenvolvimento) demonstra uma influência estatisticamente significativa na qualidade geral das diretrizes, maior do que a de outros domínios [40]. Armstrong J et al. [69], demonstraram que o domínio rigor de desenvolvimento tem correlação significativa com a avaliação final do revisor (coeficiente de Pearson, $r = 0,62$; $P < 0,05$). Já o item independência editorial não mostrou efeito significativo na recomendação final de uma diretriz. Os pesquisadores também destacaram que as pontuações em todos os domínios cresceram significativamente ao longo do tempo e que os maiores aumentos foram registrados nos domínios independência editorial (90%) e rigor de desenvolvimento (45%) [69].

A declaração da independência editorial para a formulação das recomendações demonstra um processo transparente e com menor risco de viés decorrente de interesses conflitantes [24]. As inúmeras fontes de financiamento para todo ou parte do processo de desenvolvimento de uma diretriz devem estar explícitas, bem como a influência nas recomendações finais dos pontos de vista ou interesses do órgão financiador [24]. O escore baixo, nesse domínio, não significa necessariamente conflito de interesses, mas

sim, a necessidade de que as instituições sejam mais transparentes em relação a isso, que descrevam adequadamente o processo de elaboração das diretrizes.

Uma vez que nenhum outro estudo avaliou a qualidade de diretrizes metodológicas para a elaboração de AIO com o AGREE II, a comparação fica prejudicada. No entanto, para diretrizes clínicas, a literatura mostra que há ampla variação nos escores para esses dois domínios e que, apesar de seus escores apresentarem melhora ao longo do tempo, ainda estão aquém do desejado [11,69-71]. Choi, T-Y et al [11] avaliaram oito diretrizes clínicas sobre a medicina tradicional na Coreia do Sul, onde, a média para o domínio rigor de desenvolvimento foi 42,7% (23,48% - 61,92%) e para o domínio independência editorial, 4,58% (10,78% - 78,38%). Sabharwal, S et al [71] avaliaram diretrizes clínicas na área de cardiologia, onde a qualidade metodológica foi altamente variável e, o domínio rigor do desenvolvimento apresentou média 45.99% (16.70% – 83.30%) e independência editorial, as pontuações foram mais baixas, média 28.84 (0% – 62.50%). Unnicliffe, DJ et al [72] incluíram nove diretrizes clínicas e cinco consensos para lúpus eritematoso, onde a média para os domínios rigor do desenvolvimento foi 44% (17% – 83%) e independência editorial 55% (8% – 92%).

Observa-se uma qualidade metodológica menor nas diretrizes para a elaboração de AIO, exceto no estudo de Shawyer A. C. et al [70], que avaliou 10 diretrizes de cirurgia pediátrica e obteve pontuação e variação menores do que os resultados desta revisão, o que pode ter ocorrido pelo baixo número de diretrizes incluídas. A pontuação mais baixa foi para o domínio independência editorial com média de 2% (DP $\pm$ 3,7%) e o domínio rigor de desenvolvimento apresentou 10% (DP $\pm$ 7,5%), enquanto que os nossos resultados apresentaram uma média de 15% (DP $\pm$ 23%) e 18% (DP $\pm$ 12%), respectivamente [70].

Informações importantes a respeito do processo de desenvolvimento das diretrizes para a elaboração de AIO não estão disponíveis, o que não significa que essas etapas não foram realizadas. A disponibilidade dessas informações de forma clara, objetiva e de fácil localização pode tornar o processo mais confiável, reproduzível, transparente e, conseqüentemente, pode aumentar as chances de sua utilização [24,39-41]. Após esta revisão, é possível que os desenvolvedores de diretrizes para a elaboração de AIO explicitem todo o processo realizado, contribuindo para uma maior transparência e maior qualidade metodológica.

Os resultados encontrados nesta revisão poderão contribuir para aumentar a padronização, transparência e qualidade metodológica de futuros estudos e diretrizes de AIO, bem como melhorar as decisões no âmbito da incorporação de tecnologias em saúde nos sistemas de saúde. Para alcançar tais efeitos nos estudos de AIO é necessário iniciar a melhoria pela qualidade metodológica de desenvolvimento de diretrizes, visto que, elas têm como finalidade orientar a elaboração e avaliação dos estudos de AIO. Outras estratégias devem ser implantadas com foco na disseminação da metodologia de AIO, como por exemplo, criação de plataforma de registro dos estudos já desenvolvidos ou em desenvolvimento, com discussões entre os usuários e análise dos resultados após a incorporação da tecnologia por meio de uma decisão subsidiada pelos estudos de AIO, banco de dados de melhores práticas, parceria entre as instituições e ou governos para disponibilização dos relatórios de AIO já realizados e não publicados em periódicos revisados por pares, grupos de estudo continuado *on line*, entre outras possibilidades.

5.1 Pontos fortes

Com esta revisão, é possível conhecer os itens de maior relevância recomendados para o desenvolvimento dos estudos de AIO, bem como os itens com menor recomendação. A observação das recomendações pode contribuir para a melhoria da concordância das diretrizes com as recomendações da ISPOR.

A avaliação da qualidade metodológica das diretrizes para a elaboração de AIO, por meio da ferramenta de avaliação AGREE II, pode contribuir para a identificação dos itens a serem melhorados no relato do processo de elaboração das diretrizes para AIO de forma objetiva, clara, de fácil localização e reproduzível.

5.2 Limitações

As limitações desta revisão incluíram a possibilidade de não se localizar todas as diretrizes e as limitações dos instrumentos utilizados para avaliar a concordância e a qualidade metodológica para a elaboração das diretrizes. Mesmo com uma busca abrangente, chegou-se a um número pequeno de diretrizes. No entanto, é possível que alguma diretriz não tenha sido localizada, por não estar publicada na forma de artigo científico ou por não estar disponível para avaliação, visto que não foi encontrada nenhuma diretriz por meio de buscas nos *websites* dos ministérios da saúde ou dos governos federais, até mesmo nas diretrizes dos países incluídas nesta revisão.

O fato de o termo “análise de impacto orçamentário” ainda não ser um vocabulário oficial nas bases de dados também pode ter limitado esta revisão. Além disso, foram excluídas as diretrizes referenciadas em literatura que não estavam disponíveis no momento da análise, como, por exemplo, nos casos de *websites* indisponíveis (Chile, Cuba e Uruguay).

Outra limitação importante relaciona-se com os instrumentos para avaliar a concordância com as recomendações para a elaboração de AIO da ISPOR e a qualidade metodológica na elaboração das diretrizes (AGREE II). O instrumento da ISPOR é considerado pelos próprios autores como um relatório de orientação para a elaboração de AIO e não como uma diretriz ou um instrumento para a avaliação da qualidade metodológica. Por essa razão, optou-se em utilizar concomitantemente o instrumento AGREE II, mesmo não sendo específico para AIO ou AES. Ambos instrumentos foram utilizados por não haver na literatura nenhum outro com maior especificidade para esses objetivos.

5.3 Implicações para pesquisas futuras

Devido à necessidade de adequação à jurisdição local da diretriz para a elaboração de AIO e de se conhecer o contexto no qual essas diretrizes serão aplicadas, uma avaliação metodológica de tais diretrizes precisaria ser analisada dentro do cenário do sistema de saúde para o qual foi desenvolvida. Uma pesquisa para avaliar estudos de AIO comparando as diretrizes locais pode contribuir para uma maior elucidação dos aspectos que diferenciam essas diretrizes e seus respectivos motivos.

6 CONCLUSÃO

A revisão sistemática para conhecer e comparar a concordância das diretrizes para a elaboração de AIO em relação ao instrumento da ISPOR e para avaliar a qualidade metodológica por meio do instrumento AGREE II identificou 17 diretrizes disponíveis que constavam tanto nas diretrizes específicas para AIO como nas diretrizes para outras AES, e apontou que a maioria delas não foi publicada em revistas revisadas por pares.

Os resultados obtidos na comparação das diretrizes com as recomendações da ISPOR apresentaram diversos graus de concordância, sendo os itens de maior concordância aqueles relacionados à concepção da estrutura de trabalho para AIO e para entradas e fontes de dados; e os itens de menor concordância foram aqueles referentes ao relatório da AIO. As diretrizes específicas para AIO apresentaram maior grau de concordância em comparação com as diretrizes para outras AES.

Na análise da metodologia do desenvolvimento de diretrizes para a elaboração de AIO por meio do instrumento AGREE II apenas duas diretrizes apresentaram moderada qualidade metodológica no domínio rigor metodológico e apontou a necessidade de melhor transparência, descrevendo melhor o processo de elaboração desses documentos para que os profissionais tenham maior confiança para segui-los. O principal ponto a ser melhorado na elaboração da diretriz é a disponibilização das informações relevantes sobre o rigor metodológico utilizado.

7 ANEXOS

Anexo A – PRISMA: Itens a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise [35,36]

Seção/Tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página número
Título			
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, metanálise ou ambas.	Capa
Resumo			
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fontes de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.	Resumo Summary
Introdução			
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	13,14
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).	14-16
Métodos			
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão; se e onde pode ser acessado (por exemplo, endereço eletrônico); e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.	17
Crítérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (por exemplo, PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (por exemplo, anos considerados, idioma, se está publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.	17,18
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (por exemplo, bases de dados com datas de cobertura, contatos com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.	18-22 Anexo B

continua

Anexo A – PRISMA: Itens a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise [35,36]

continuação

Seção/Tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página número
Métodos			
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.	21
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática e, se aplicável, os incluídos na metanálise).	23
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (por exemplo, formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos dos pesquisadores para a obtenção e a confirmação de dados.	24
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (por exemplo, PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer referências ou simplificações realizadas.	25-36 Anexos C-F
Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos utilizados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo se a especificação foi feita durante o estudo ou no nível de resultados) e como esta informação foi usada na análise de dados.	NA
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (por exemplo, risco relativo, diferença média).	38
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I^2) para cada metanálise.	38
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação de risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (por exemplo, viés de publicação, relato seletivo nos estudos).	NA
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (por exemplo, análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.	NA

continua

Anexo A – PRISMA: Itens a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise [35,36]

continuação

Seção/Tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página número
Resultados			
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão; razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente, por meio de gráfico de fluxo.	40 Figura 1
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para a extração dos dados (por exemplo, tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.	40-50
Risco de viés em cada estudo	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).	NA
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os resultados considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (1) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (2) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.	NA
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.	NA
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).	NA
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (por exemplo, análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).	NA

continua

Anexo A – PRISMA: Itens a serem incluídos no relato de revisão sistemática ou metanálise [35,36]

conclusão

Seção/Tópico	N.	Item do <i>checklist</i>	Relatado na página número
Discussão			
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (por exemplo, profissionais de saúde, usuários e formuladores de políticas).	66-72
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (por exemplo, risco de viés) e no nível da revisão (por exemplo, obtenção incompleta de pesquisas identificadas, viés de relato).	73
Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.	76
Financiamento			
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (por exemplo, suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.	39

FONTE: Moher³⁶.

NA: não se aplica

Anexo B – Websites, e-mails e artigos consultados para a obtenção de informações indisponíveis nas diretrizes.

Instituição / pesquisador / artigo	País	Data da consulta	<i>E-mail e/ou website</i>
NICE	Reino Unido	12/12/2017	nice@nice.org.uk
IECS (instituição acadêmica independente)	Argentina	12/12/2017	faugustovski@iecs.org.ar e https://www.sssalud.gob.ar/?page=contenido&id=5504
KCE	Bélgica	09/12/2017 e 14/01/2018	info@kce.fgov.be
IETS (empresa sem fins lucrativos, com participação mista e privada)	Colômbia	12/12/2017 e 21/12/2017 e 14/01/2018	subdireccion.etes@iets.org.co ; contacto@colciencias.gov.co ; http://www.colciencias.gov.co/node/1113 ; edmcalderon@colciencias.gov.co
CRES-UP e CatSalut (academia e serviço de saúde público)	Catalunha	12/12/2017 e 14/01/2018	jaume.puig@upf.edu
IQWiG	Alemanha	12/12/2017 e 14/01/2018	methoden@iqwig.de

continua

Websites, e-mails e artigos consultados para a obtenção de informações indisponíveis nas diretrizes.

continuação

Instituição / pesquisador / artigo	País	Data da consulta	<i>E-mail e/ou website</i>
CEESP	França	16/12/2017 e 14/01/2018	https://www.ispor.org/HTARoadMaps/France.asp#Diagram ; s.ghabri@has-sante.fr
Instituição / pesquisador / artigo	País	Data da consulta	<i>E-mail e/ou website</i>
<i>National Health Care Institute</i>	Holanda	21/12/2017	https://english.zorginstituutnederland.nl/contact?_csrf=c0713701-8b71-468a-a6ec-5441db714673
<i>Australian Government – Department of Health</i>	Austrália	12/12/2017	copyright@health.gov.au .
GÉNESI - SEFH (organização científica, privada, sem fins lucrativos)	Espanha	12/12/2017	atpacientecun@unav.es ; https://www.ispor.org/HTARoadMaps/Spain.asp ; http://gruposedetrabajo.sefh.es/genesis
Everton Silva	Brasil	11/05/2018	evertonsilva@unb.br

continua

Websites, e-mails e artigos consultados para a obtenção de informações indisponíveis nas diretrizes.

conclusão

Instituição / pesquisador / artigo	País	Data da consulta	E-mail e/ou website
<i>A Critical Systematic Review of Budget Impact Analyses on Drugs in the EU Countries</i>	Itália	12/04/2018 e 14/05/2018	lgarattini@marionegri.it
<i>OP72 Adherence of Budget Impact Analyses to Principles of Good Practice</i>	Inglaterra	30/0/2018	https://www.researchgate.net/publication/322432377_OP72_Adherence_Of_Budget_Impact_Analyses_To_Principles_Of_Good_Practice_(Giampiero_Favato)

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; NHS: National Health Service; IECS: El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; KCE: Belgian Health Care Knowledge Centre; IETS: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud; CRES-UPF: Centre de Recerca en Economia i Salut de la Universitat Pompeu Fabra; CatSalut: el Servei Català de la Salut; IQWiG: The Institute for Quality and Efficiency in Health Care; CEESP: Commission évaluation économique et de santé publique; GÉNESIS: Grupo de Evaluación de Novedades, Estandarización e Investigación en Selección de Medicamentos

Anexo C – Planilha de seleção das diretrizes de análise de impacto orçamentário

ID	Base de dados	Ano	Periódico	Autor	Título	Incluir/ Excluir	Motivo	Incluir/ Excluir	Justificativa	Resumo

FONTE: Autoria própria, 2018.

[illegible]

Anexo E – Planilha de extração de dados “Itens em conformidade com a diretriz da ISPOR [2]

	País/instituição				
	Revisores/divergências	Revisor 1	Revisor 2	Divergências	Revisor 3
	Ano de publicação				
	Tipo de avaliação				
	Definição de AIO:				
1. Estrutura analítica	Características do sistema de saúde				
	Perspectiva				
	Uso e custo das novas intervenções e atuais				
	População elegível				
	Intervenções atuais				
	Aceitação da nova intervenção e produção de efeitos (no mercado)				
	Uso de <i>off-label</i> para nova intervenção				
	Custo da nova intervenção e atual				
	Impacto de outros custos				
	Custos relacionados com a condição				
	Custos indiretos				
	Horizonte temporal				
	Taxas e descontos				
	Escolha da estrutura de computação				
	Análises de incertezas e de cenário				
	Validação				

continua

Planilha de extração de dados “Itens em conformidade com a diretriz da ISPOR [2]

continuação

	País/instituição				
	Revisores/divergências	Revisor 1	Revisor 2	Divergências	Revisor 3
	Ano de publicação				
	Tipo de avaliação				
	Definição de AIO:				
2. Recomendações para entradas e fontes de dados	Tamanho e características da população elegível				
	Intervenção nova e atual				
	Custo da intervenção nova e atual				
	Uso e custo de outras condições relacionadas aos serviços de saúde				
	Intervalos e valores alternativos para análises de incertezas e de cenário				
3. Recomendações para formato de relatório	Introdução				
	Objetivos				
	Epidemiologia e gestão do problema de saúde				
	Impacto clínico				
	Impacto econômico				
	Desenho do estudo e métodos				
	População de pacientes				
	Conjunto de intervenção				
	Horizonte temporal				
	Perspectiva				

continua

Planilha de extração de dados “Itens em conformidade com a diretriz da ISPOR [2]

conclusão

	País/instituição				
	Revisores/divergências	Revisor 1	Revisor 2	Divergências	Revisor 3
	Ano de publicação				
	Tipo de avaliação				
	Definição de AIO:				
3. Recomendações para formato de relatório	A descrição da estrutura analítica				
	Dados de entrada				
	Fontes de dados				
	Coleta de dados (métodos e processos de obtenção), dados primários ou não publicados				
	Análises de incertezas				
	Incerteza				
	Resultados				
	Conclusões e limitações				
	Inclusão de gráficos e tabelas				
	Apêndices e referências				

FONTE: ISPOR [2].

Anexo F – Planilha de extração de dados “Avaliação metodológica – AGREE II”

País/instituição	<i>Task Force</i> Revisor 1	<i>Task Force</i> Revisor 2	Divergências
Ano	2012	2012	
Domínios – AGREE II			
3 - Rigor do desenvolvimento			
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.			
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos			
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.			
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhes dão suporte.			
13. A diretriz foi revisada externamente por <i>experts</i> antes da sua publicação.			
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.			
6 - Independência editorial			
22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.			
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesses dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.			

Anexo G – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa **APROVAÇÃO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, APROVOU Ad referendum o Protocolo de Pesquisa nº 312/17 intitulado: “Revisão sistemática das diretrizes de análise de impacto orçamentário”. apresentado pelo Departamento de MEDICINA PREVENTIVA.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Dra. Patrícia Coelho Soárez

Pesquisador (a) Executante: Dra. Roseli Fernandes Rodrigues Leandro

CEP-FMUSP, 20 de Setembro de 2017.

Profa. Dra. Maria Aparecida Azevedo Koike Folgueira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo H – Referências das diretrizes incluídas

1. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, Macleod S, Manti O, Cheruvu L, Corvari R. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics*. 2008;26:477-95.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Assessing cost impact: methods guide* [Internet]. London: NHS; 2011 [cited 2017 Oct 19]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Into-practice/Costing_Manual_update_050811.pdf
3. Garay OU, Caporale JE, Pichón-Riviere A, Martí SG, Mac Mullen M, Augustovski F. El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2011;28:540-7. doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2011.283.536>.
4. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. *Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition* [Internet]. Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre. 2012 [cited 2017 Oct 19]. Disponível em: <https://kce.fgov.be/publication/report/belgian-guidelines-for-economic-evaluations-and-budget-impact-analyses-second-edition>
5. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil. 1a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
6. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal* [Internet]. Bogotá (DC): IETS; 2014 [cited 2017 Oct 19]. Disponível em: http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20AIP%20web_30%20sep.pdf
7. Consejo de Salubridad General Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud México, D.F. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico y Catálogo de

- Insumos del Sector Salud en México D.R [Internet]. 2015 Febrero [cited 2017 Oct 19]; Disponible em: https://www.ispor.org/PEguidelines/source/Mexico_GCEEE_2015.pdf.
8. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *General methods*: version 4.2 [Internet]. Cologne (Germany): IQWiG; 2015 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332872/>
 9. Health Information and Quality Authority. *Guidance on Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland* [Internet]. Dublin: HIQA; 2018 [cited 2018 Oct 19]. Disponible em: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-01/HIQA_BIA_Guidelines_2018_0.pdf.
 10. *Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS*. Saint-Denis: HAS; 2016 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf
 11. Zorginstituut Nederland. *Guideline for economic evaluations in healthcare* [Internet]. Diemen: ZIN; 2016 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: https://www.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf
 12. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*: version 5.0 [Internet]. [place unknown]: Australian Government Department of Health; 2016 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>
 13. The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Health technology assessment guidelines version 3.0*. [Internet]. Warsaw: AOTMiT; 2016 [cited 2017 Oct 19]; Disponible em: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20161104_HTA_Guidelines_AOTMiT.pdf
 14. Orlewska A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre, F. *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos*. Madrid: SEFH; 2016.

15. *Health Insurance Review Agency. South Korea. 2006 January* [cited 2018 apr 19];
Disponível em:
https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Korean_PE_Guidelines_Korean_Version.pdf.
16. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M, Servei Català de la Salut. *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut* [Internet]. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2014 [cited 2017 Oct 29]. Disponível em:
http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf
17. *Health technology assessment guidelines: drug submission guidelines for new products, new indications, and new formulations* [Internet]. USA: Wellpoint; 2008 [cited 2017 Oct 19]; Disponível em:
https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Images/Publications/Archive/The%20Pink%20Sheet/70/043/00700430001/wellpoint_formulary_guidelines.pdf

Anexo I – Itens em concordância com as recomendações da ISPOR [2]

	Países	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL	Nº Guideline
	Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018	-
	Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AIO	AES	AES	AES	AES AIO	AIO	-
1. Estrutura analítica	Características do sistema de saúde	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	3
	Perspectiva	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	16
	Uso e custo das atuais e novas intervenções																		
	População elegível	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	17
	Intervenções atuais	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	15
	Aceitação da nova intervenção e efeitos no mercado	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	✓	✓	-	14
	Uso de off-label para nova intervenção	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	-	-	-	-	5
	Custo do mix de intervenções atuais e novas	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	15

continua

Itens em concordância com as recomendações da ISPOR [2]

continuação

	Países	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL	Nº Guideline
	Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018	
	Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AIO	AES	AES	AES	AES AIO	AIO	
1. Estrutura analítica	Impacto de outros custos																		
	Custos relacionados com a condição	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	✓	-	✓	-	✓	✓	12
	Custos indiretos	-	-	-	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	✓	9
	Horizonte temporal	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	17
	Taxas e desconto	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	12
	Escolha da estrutura de computação	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	7
	Análises de incertezas e de cenário	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	15
	Validação	-	✓	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	✓	-	✓	-	✓	-	8
Total	Subtotal itens concordantes	7	12	9	12	11	14	10	8	10	9	8	11	6	11	8	10	9	-
	% de itens concordantes	50	85,7	64,3	85,7	78,6	100	71,4	57,1	71,4	64,3	57,1	78,6	42,9	78,6	57,1	71,4	64,3	-

continua

Itens em concordância com as recomendações da ISPOR [2]

continuação

	Países	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL	Nº Guideline
	Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018	
	Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AIO	AES	AES	AES	AES AIO	AIO	
2. Recomendações para entradas e fontes de dados	Tamanho e características da população elegível	-	Y	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	-	Y	Y	Y	Y	14
	Mix de intervenções atuais e novas	-	Y	-	Y	-	Y	Y	Y	Y	Y	-	Y	-	-	-	-	Y	9
	Custo do mix de intervenções atuais e novas	-	Y	-	Y	-	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	-	Y	Y	Y	Y	13
	Uso e custo de outros serviços de saúde relacionados à condição	-	Y	-	Y	-	Y	-	-	-	-	-	-	-	Y	-	-	Y	5
	Intervalos e valores alternativos para análises de incertezas e de cenário	-	Y	-	Y	-	Y	Y	-	-	-	-	Y	-	Y	Y	-	Y	8
	Subtotal de itens concordantes	0	5	0	5	1	5	4	3	3	3	2	4	0	4	3	2	5	-
	% de itens concordantes	0	100	0	100	20	100	80	60	60	60	40	80	0	80	60	40	100	-

continua

Itens em concordância com as recomendações da ISPOR [2]

continuação

	Países	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL	Nº Guideline
	Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018	
	Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AIO	AES	AES	AES	AES AIO	AIO	
3. Recomendações para formato de relatório	Introdução																		
	Objetivos	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	Epidemiologia e gestão do problema de saúde	-	✓	-	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
	Impacto clínico	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Impacto econômico	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2
	Desenho do estudo e métodos																		
	População de pacientes	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-	✓	✓	7
	Mix de intervenção	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	4
	Horizonte temporal	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	✓	-	-	✓	✓	6
	Perspectiva	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	✓	5
	Descrição da estrutura analítica	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	5
	Dados de entrada	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	Fontes de dados	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4
	Coleta de dados	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

continua

Itens em concordância com as recomendações da ISPOR [2]

conclusão

	Países	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL	Nº Guideline
	Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018	-
	Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AIO	AES	AES	AES	AES AIO	AIO	-
3. Recomendações para formato de relatório	Análises	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	-	-	-	7
	Incertezas	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	-	✓	8
	Resultados	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-	-	-	-	7
	Conclusões e limitações	-	✓	-	-	-	✓	✓	-	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-	6
	Inclusão de gráficos e tabelas	-	✓	-	✓	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	✓	-	-	4
	Apêndices e referências	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	Subtotal de itens concordantes	0	17	0	8	0	14	12	0	4	2	1	3	4	3	2	3	5	-
	% de itens concordantes	0	94	0	44	0	78	67	0	22	11	6	17	22	17	11	17	28	-
Total	Total de itens concordantes	7	34	9	25	12	33	26	11	17	14	11	18	9	18	13	15	19	-
	% de itens concordantes	18,9	91,9	24,3	67,6	32,4	89,2	70,3	29,7	45,9	37,8	29,7	48,6	24,3	48,6	35,1	40,5	51,4	-

ROK: Coreia do Norte; CAN: Canadá; USA: Estados Unidos; UK: Reino Unido; ARG: Argentina; BRA: Brasil; CT: Catalunha; COL: Colômbia; BEL: Bélgica; MEX: México; GER: Alemanha; FRA: França; NED: Holanda; AUS: Austrália; POL: Polônia; ESP: Espanha; IRL: Irlanda; AES: Avaliação Econômica em Saúde; AIO: Análise de Impacto Orçamentário; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde; ✓: sim; -: não.

Anexo J - Avaliação por meio do instrumento AGREE II, de dois avaliadores independentes, para diretrizes de AIO

Países	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL
Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018
Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AIO	AES	AES	AES	AES AIO	AIO
DOMÍNIO 3: RIGOR DO DESENVOLVIMENTO																	
7. Foram utilizados métodos sistemáticos para a busca de evidências.	2	2	1	1	1	2	1	1	3	1	1	7	1	1	1	1	1
8. Os critérios para a seleção de evidências estão claramente descritos	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	7	1	1	1	1	1
10. Os métodos para a formulação das recomendações estão claramente descritos.	1	1	1	1	1	2	1	2	1	3	2	4	1	1	1	1	1
12. Existe uma relação explícita entre as recomendações e as evidências que lhe dão suporte.	3	2	1	1	4	3	4	2	5	1	4	3	2	3	3	3	3
13. A diretriz foi revisada externamente por experts antes da sua publicação	3	1	1	1	1	4	3	3	6	1	5	4	1	2	3	1	1
14. Um procedimento para atualização da diretriz está disponível.	3	1	5	6	1	3	1	1	2	3	6	1	2	4	2	2	3
Avaliação em %	15	7	7	22	7	25	13	14	33	10	28	56	7	17	17	10	13

continua

Avaliação por meio do instrumento AGREE II, de dois avaliadores independentes, para diretrizes de AIO

conclusão

Países/instituições	ROK	CAN	USA*	UK	ARG	BRA	CT	COL	BEL	MEX	GER	FRA	NED	AUS	POL	ESP	IRL
Ano de publicação	2006	2007	2008	2011	2011	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2016	2016	2016	2018
Tipo de diretriz	AES	AIO	ATS	AIO	AIO	AIO	AES AIO	AIO	AES AIO	AES	AES	AES	AES	AES	AES	AIO AIO	AIO
DOMÍNIO 6: INDEPENDÊNCIA EDITORIAL																	
22. O parecer do órgão financiador não exerceu influência sobre o conteúdo da diretriz.	1	2	1	1	3	1	1	4	1	1	6	1	1	1	1	4	1
23. Foram registrados e abordados os conflitos de interesse dos membros da equipe que desenvolveram a diretriz.	1	4	1	1	6	1	1	6	4	1	1	1	1	1	1	1	1
Avaliação em %	0	29	0	0	58	0	0	71	25	0	38	0	0	4	0	13	0

ROK: Coreia do Norte; CAN: Canadá; USA: Estados Unidos; UK: Reino Unido; ARG: Argentina; BRA: Brasil; CT: Catalunha; COL: Colômbia; BEL: Bélgica; MEX: México; GER: Alemanha; IRL: Irlanda; FRA: França; NED: Holanda; AUS: Austrália; POL: Polônia; ESP: Espanha; AES: Avaliação Econômica em Saúde; AIO: Análise de Impacto Orçamentário; ATS: Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Notas 1 a 2 – vermelho, Notas 3 – 5 – amarelo, Notas 6 a 7 – verde

REFERÊNCIAS

1. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, Caro J, Mullins CD, Nuijten M, Orlewska E, Watkins J, Trueman P. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices — budget impact analysis. *Value Health* 2007;10:336-47. doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x>.
2. Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Jaime Caro J, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Rodriguez Barrios JM, Shau WY. Budget impact analysis-principles of good practice: report of the ISPOR 2012 budget impact analysis good practice II Task Force. *Value Health*. 2014;17:5-14. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.08.2291>
3. Trueman P, Drummond M, Hutton J. Developing guidance for budget impact analysis. *Pharmacoeconomics*. 2001;19:609-21.
4. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o sistema de saúde do Brasil*. 1a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>
5. Garattini L, van de Vooren K. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. *Eur J Health Econ*. 2011;12:499-502. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-011-0348-5>.
6. Brasil. Ministério da Saúde. *Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica*. 2a ed. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014.
7. Silva Marcus Tolentino, Silva Everton Nunes da, Pereira Maurício Gomes. Budget impact analysis. *Epidemiol. Serv. Saúde* [Internet]. 2017 Jun [citado 2018 Maio 02]; 26(2):421-424. Disponível em: http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742017000200421&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742017000200020>.
8. Mauskopf J. Prevalence-based economic evaluation. *Value Health*. 1998;1:251-9.
9. Graham ID, Harrison MB. Evaluation and adaptation of clinical practice guidelines. *Evid Based Nurs*. 2005;8:68-72. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/ebn.8.3.68>.
10. World Health Organization. *Guidelines for WHO guidelines*. Geneva: WHO; 2003.

11. Choi T-Y, Choi J, Lee JA, Jun JH, Park B, Lee MS. The quality of clinical practice guidelines in traditional medicine in Korea: Appraisal using the AGREE II instrument. *Implement Sci.* 2015;10:1-10. Disponível em: doi: <http://dx.doi.org/10.1186/s13012-015-0294-1>
12. Woolf SH, Grol R, Hutchinson A, Eccles M, Grimshaw J. Potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ.* 1999;318:527-30.
13. Field MJ, Lohr KN, editors. *Clinical practice guidelines* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 1990. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235751/>
14. Graham R, Mancher M, Wolman DM, Greenfield S, Steinberg E, editors. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press; 2011. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209539/>
15. Palda VA, Davis D, Goldman J. A guide to the Canadian Medical Association Handbook on clinical practice guidelines. *CMAJ.* 2007;177:1221-6. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/10.1503/cmaj.070880>
16. Busse R, Blümel M, Scheller-Kreinsen D, Zentner A. *Tackling chronic disease in Europe: strategies, interventions and challenges*. Copenhagen: WHO; 2010. Observatory Studies no. 20. Disponível em: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/96632/E93736.pdf
17. McQueen MJ. Overview of evidence-based medicine: Challenges for evidence-based laboratory medicine. *Clin Chem.* 2001;47:1536-46.
18. Boluyt N, Lincke CR, Offringa M. Quality of evidence-based pediatric guidelines. *Pediatrics.* 2005;115:1378-91. doi: <http://dx.doi.org/10.1586/10.1542/peds.2004-0575>.
19. Delgado-Noguera M, Tort S, Bonfill X, Gich I, Alonso-Coello P. Quality assessment of clinical practice guidelines for the prevention and treatment of childhood overweight and obesity. *Eur J Pediatr.* 2009;168:789-99. <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-008-0836-5>.
20. Vlayen J, Aertgeerts B, Hannes K, Sermeus W, Ramaekers D. A systematic review of appraisal tools for clinical practice guidelines: multiple similarities and one common deficit. *Int J Qual Heal Care.* 2005;17:235-42. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/intqhc/mzi027>.
21. Alonso-Coello P, Irfan A, Solà I, Gich I, Delgado-Noguera M, Rigau D, Tort S, Bonfill

- X, Burgers J, Schunemann H. The quality of clinical practice guidelines over the last two decades: a systematic review of guideline appraisal studies. *Qual Saf Heal Care*. 2010;19:e58. <http://dx.doi.org/10.1136/qshc.2010.042077>.
22. AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project. *Qual Saf Health Care*. 2003;12:18-23. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/qhc.12.1.18>.
 23. Burgers J, Grol R, Klazinga N, van der Bij A, Mäkelä M, Zaat J. [International comparison of 19 clinical guideline programs--a survey of the AGREE Collaboration]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. 2003;97:81-8. [German]
 24. Brouwers M, et al. *Appraisal of guidelines for research & evaluation II*. [place unknown]: AGREE; 2009 (Update 2017). Disponível em: <https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2017/12/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument-2009-Update-2017.pdf>.
 25. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157:408-16.
 26. Grimshaw J, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342:1317-22.
 27. MEDLINE. United States of America: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online. "Results by year" [citado 2019 Fevereiro 04]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=budget+impact+analysis>.
 28. Mauskopf JA, Earnshaw S, Mullins CD. Budget impact analysis: review of the state of the art. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2005;5:65-79. doi: <https://doi.org/10.1586/14737167.5.1.65>
 29. Orlewska E, Gulácsi L. Budget-impact analyses: a critical review of published studies. *Pharmacoeconomics*. 2009;27:807-27. doi: 10.2165/11313770-000000000-00000.
 30. Loze PM, Nasciben LB, Sartori AMC, Itria A, Novaes HMD, de Soárez PC. Vaccines are different: A systematic review of budget impact analyses of vaccines. *Vaccine*. 2017;35:2781-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.088>
 31. Faleiros DR, Álvares J, Almeida AM, Araújo VE, Andrade EIG, Godman BB, Acurcio FA, Guerra Júnior AA. Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2016;16:257-66.

32. Centre for Reviews and Disseminations. *Systematic reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care* [Internet]. New York: CDR; 2008 [citado 10 ago. 2017]. Chap. 5, p.199-218, Systematic reviews of economic evaluations. Disponível em: https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf.
33. Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011; Internet]. [place unknown]: Cochrane; 2011 [cited 2017 Aug 10].
34. Institute of Medicine (US). *Finding what works in health care: standards for systematic reviews*. Editing by J Eden J, L Levit, ASM Berg. Washington (DC): The National Academies Press, 2011.
35. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647. doi: 10.1136/bmj.g7647.
36. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises: a recomendação PRISMA. Tradução de Taís Freire Galvão, Thais de Souza Andrade Pansani, David Harrad. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24:335-42.
37. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. A Critical Systematic Review of Budget Impact Analyses on Drugs in the EU Countries. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013;12: 33–40. Doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0064-7>
38. Carvalho N, Jit M, Cox S, Yoong J, Hutubessy RCW. Capturing Budget Impact Considerations Within Economic Evaluations: A Systematic Review of Economic Evaluations of Rotavirus Vaccine in Low- and Middle-Income Countries and a Proposed Assessment Framework. *Pharmacoeconomics*. 2017;36(1):79–90. doi: <https://doi.org/10.1007/s40273-017-0569-2>.
39. Knai C, Brusamento S, Legido-Quigley H, Saliba V, Panteli D, Turk E, Car J, McKee M, Busse R. Systematic review of the methodological quality of clinical guideline development for the management of chronic disease in Europe. *Health Policy*. 2012;107:157-67. doi: <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2012.06.004>.
40. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, McGauran N, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Online survey of the potential influence of AGREE II items on overall assessment of guideline quality and

- recommendation for use. *BMC Health Serv Res.* 2018;18:143. doi: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2954-8>.
41. Hoffmann-Eßer W, Siering U, Neugebauer EAM, Brockhaus AC, Lampert U, Eikermann M. Guideline appraisal with AGREE II: Systematic review of the current evidence on how users handle the 2 overall assessments. *PLoS One.* 2017;12: e0174831. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174831>.
 42. Sim J, Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther.* 2005;85:257-68.
 43. Fleiss JL, Cohen J. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educ Psychol Meas.* 1973;33:613-9 . doi: <https://doi.org/10.1177/001316447303300309>.
 44. Jakobsson U, Westergren A. Statistical methods for assessing agreement for ordinal data. *Scand J Caring Sci.* 2005;19:427-31. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2005.00368.x>
 45. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33:159-74.
 46. Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. *Educ Psychol Meas.* 1960;20:37-46. doi: <https://doi.org/10.1177/001316446002000104>.
 47. Marshall DA, Douglas PR, Drummond MF, Torrance GW, Macleod S, Manti O, Cheruvu L, Corvari R. Guidelines for conducting pharmaceutical budget impact analyses for submission to public drug plans in Canada. *Pharmacoeconomics.* 2008;26:477-95.
 48. National Institute for Health and Clinical Excellence. *Assessing cost impact: methods guide* [Internet]. London: NHS; 2011 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Into-practice/Costing_Manual_update_050811.pdf
 49. Garay OU, Caporale JE, Pichón-Riviere A, Martí SG, Mac Mullen M, Augustovski F. El análisis de impacto presupuestario en salud: puesta al día con un modelo de abordaje genérico. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2011;28:540-7. doi: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2011.283.536>.
 50. Cleemput I, Neyt M, Van de Sande S, Thiry N. *Belgian guidelines for economic evaluations and budget impact analyses: second edition* [Internet]. Brussels: Belgian

- Health Care Knowledge Centre. 2012 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: <https://kce.fgov.be/publication/report/belgian-guidelines-for-economic-evaluations-and-budget-impact-analyses-second-edition>
51. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. *Manual para la elaboración de análisis de impacto presupuestal* [Internet]. Bogotá (DC): IETS; 2014 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: http://www.iets.org.co/Manuales/Manuales/Manual%20AIP%20web_30%20sep.pdf
 52. Consejo de Salubridad General Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud México, D.F. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud en México D.R [Internet]. 2015 Febrero [cited 2017 Oct 19]; Disponible em: https://www.ispor.org/PEguidelines/source/Mexico_GCEEE_2015.pdf.
 53. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. *General methods: version 4.2* [Internet]. Cologne (Germany): IQWiG; 2015 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332872/>
 54. Health Information and Quality Authority. *Guidance on Budget Impact Analysis of Health Technologies in Ireland* [Internet]. Dublin: HIQA; 2018 [cited 2018 Oct 19]. Disponible em: https://www.hiqa.ie/sites/default/files/2018-01/HIQA_BIA_Guidelines_2018_0.pdf.
 55. *Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS*. Saint-Denis: HAS; 2016 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf
 56. Zorginstituut Nederland. *Guideline for economic evaluations in healthcare* [Internet]. Diemen: ZIN; 2016 [cited 2017 Oct 19]. Disponible em: https://www.ispor.org/PEguidelines/source/Netherlands_Guideline_for_economic_evaluations_in_healthcare.pdf
 57. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. *Guidelines for preparing a submission to the Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: version 5.0* [Internet]. [place unknown]: Australian Government Department of Health; 2016 [cited 2017 Oct 19].

- Disponível em: <https://pbac.pbs.gov.au/content/information/files/pbac-guidelines-version-5.pdf>
58. The Agency for Health Technology Assessment and Tariff System. *Health technology assessment guidelines version 3.0*. [Internet]. Warsaw: AOTMiT; 2016 [cited 2017 Oct 19]: Disponível em: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20161104_HTA_Guidelines_AOTMiT.pdf
 59. Orlewska A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre, F. *Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos*. Madrid: SEFH; 2016.
 60. *Health Insurance Review Agency. South Korea. 2006 January* [cited 2018 apr 19]; Disponível em: https://tools.ispor.org/PEguidelines/source/Korean_PE_Guidelines_Korean_Version.pdf.
 61. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán-Perpiñán JM, Brosa-Riestra M, Servei Català de la Salut. *Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut* [Internet]. Barcelona: Servei Català de la Salut; 2014 [cited 2017 Oct 29]. Disponível em: http://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf
 62. *Health technology assessment guidelines: drug submission guidelines for new products, new indications, and new formulations* [Internet]. USA: Wellpoint; 2008 [cited 2017 Oct 19]: Disponível em: https://www.pharmamedtechbi.com/~media/Images/Publications/Archive/The%20Pink%20Sheet/70/043/00700430001/wellpoint_formulary_guidelines.pdf
 63. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, Augustovski F, Briggs AH, Mauskopf J, Loder E. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health*. 2013;16:231-50.

64. van de Vooren K, Duranti S, Curto A, Garattini L. A Critical Systematic Review of Budget Impact Analyses on Drugs in the EU Countries *Appl Health Econ Health Policy*. 2014;12:33-40. doi: <https://doi.org/10.1007/s40258-013-0064-7>.
65. Nuijten MJC, Mittendorf T, Persson U. Practical issues in handling data input and uncertainty in a budget impact analysis. *Eur J Heal Econ*. 2011;12:231-41. doi: <https://doi.org/10.1007/s10198-010-0236-4>.
66. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task Force-7. *Value Health*. 2012;15:843-50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2012.04.012>.
67. Peñaloza Ramos MC, Barton P, Jowett S, Sutton AJ. A Systematic Review of Research Guidelines in Decision-Analytic Modeling. *Value Health*. 2015;18:512-29 . doi: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.12.014>.
68. Philips Z, Bojke L, Sculpher M, Claxton K, Golder S. Good practice guidelines for decision-analytic modelling in health technology assessment: a review and consolidation of quality assessment. *Pharmacoeconomics*. 2006;24:355-71.
69. Armstrong JJ, Goldfarb AM, Instrum RS, MacDermid JC. Improvement evident but still necessary in clinical practice guideline quality: a systematic review. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:13-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.08.005>.
70. Shawyer AC, Livingston MH, Manja V, Brouwers MC. The quality of guidelines in pediatric surgery: Can we all AGREE? *Pediatr Surg Int*. 2015;31:61-8. doi: <https://doi.org/10.1007/s00383-014-3623-6>.
71. Sabharwal S, Patel V, Nijjer SS, Kirresh A, Darzi A, Chambers JC, Malik I, Kooner JS, Athanasiou T. Guidelines in cardiac clinical practice: evaluation of their methodological quality using the AGREE II instrument. *J R Soc Med*. 2013;106:315-22. doi: <https://doi.org/10.1177/0141076813486261>.