

5

Análise de Custo-Efetividade

Objetivos

Ao concluir este capítulo, o leitor será capaz de:

- Definir e descrever uma análise de custo-efetividade (ACE).
 - Abordar as vantagens e desvantagens da ACE.
 - Discutir os diferentes métodos de apresentação de resultados de custo-efetividade.
 - Ilustrar a utilização de uma matriz de custo-efetividade e de um plano de custo-efetividade.
 - Comparar medidas intermediárias com medidas de desfechos (*outcomes*) finais.
 - Comparar os termos “eficácia” e “efetividade”.
 - Fazer a análise crítica de um artigo compilado sobre ACE.
-

Panorama da análise de custo-efetividade

Uma análise de custo-efetividade (ACE) mede custos em dólares e desfechos em unidades naturais de saúde que indicam melhoras de saúde como curas, vidas salvas ou reduções de pressão sanguínea. Esse é o tipo mais comum de análise farmacoeconômica encontrado na literatura farmacêutica. Uma vantagem da utilização da ACE é que unidades de saúde são desfechos comuns que costumam ser medidos em ensaios clínicos, dessa forma, os profissionais da saúde as conhecem bem. Os desfechos não precisam ser convertidos para valores monetários. Uma desvantagem da ACE é que os desfechos das alternativas utilizadas na comparação devem ser medidos nas mesmas unidades clínicas. Não se pode utilizar a ACE para comparar os desfechos de um produto que combata a hipertensão (que poderá medir mudanças em mmHg para determinar o desfecho) com os de um produto para o tratamento da asma (que poderá medir o volume expiratório forçado [VEF] para a determinação do desfecho). Além disso, mesmo que produtos para doenças ou condições semelhantes sejam comparados, mais de um tipo de desfecho clínico poderá ser importante. Por exemplo, ao se medir os efeitos de terapias que utilizam reposição hormonal, o efeito sobre os sintomas da menopausa e sobre as medidas de densidade mineral óssea poderão ficar em evidência. Isso poderá justificar o cálculo de diversas razões custo-efetividade para a comparação.

Para vários medicamentos, tanto a efetividade no tratamento da doença como os efeitos colaterais do tratamento poderão ser significativamente diferentes entre tratamentos alternativos. Por exemplo, um regime de quimioterapia poderá ser mais efetivo que outro regime de quimioterapia se prolongar o tempo até que a doença avance, mas o regime mais efetivo também poderá causar efeitos colaterais mais tóxicos. Com o método da ACE, é difícil fazer com que desfechos diferentes se encerrem em uma única unidade de medida.

Alguns pesquisadores consideram que a análise de custo-utilidade (ACU) seja um subconjunto especial da ACE, que utiliza unidades como anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ; em inglês, *quality-adjusted life years* – QALYs) para fazer com que diferentes tipos de desfechos se encerrem em uma única unidade de medida. Contudo, a ACU também apresenta desvantagens, as quais serão discutidas no Capítulo 6.

Apresentação de custos e efetividade

A Tabela 5.1 ilustra diversas maneiras pelas quais custos e efetividade são apresentados na literatura. Quando os pacientes têm sintomas que indicam uma úlcera estomacal, o prestador de tratamento de saúde poderá fazer seu diagnóstico com base na entrevista com o paciente ou com base nos resultados de uma endoscopia (durante a qual um escópio é utilizado para procurar alguma evidência de ulcerações na parede do estômago). De maneira correspondente, o ato de medir os resultados ou desfechos de medicamentos utilizados para o tratamento de úlceras estomacais pode se basear nos relatos que os pacientes fazem das reduções dos sintomas ou em endoscopias de acompanhamento. Os dados da tabela correspondem aos custos e aos desfechos de tratamento de úlceras estomacais utilizando-se três opções de terapia (medicamentos A, B, ou C) e utilizando-se duas medidas de desfechos, dias livres de sintomas (DLs, ou quantos dias, em média, os pacientes não apresentaram sintomas gastrintestinais ao longo do ano) e porcentagem de cura (pacientes em quem a endoscopia indicou que a úlcera foi curada). Conforme mencionado

TABELA 5.1 Exemplos de maneiras para apresentar resultados de custo e efetividade

	Medicamento A	Medicamento B	Medicamento C
Método 1: Análise de custo-consequência (ACC)			
Custo	\$600 por ano	\$210 por ano	\$530 por ano
Desfechos			
DLSs GI	130	200	250
% cura	50%	70%	80%
Método 2: Razões médias de custo-efetividade			
	$\$600/130 = \$4,61$ por DLS	$\$210/200 = \$1,05$ por DLS	$\$530/250 = \$2,12$ por DLS
	$\$600/0,5 = \1200 por cura	$210/0,7 = \$300$ por cura	$\$530/0,8 = \662 por cura
Método 3: Razões custo-efetividade incremental			
	B comparado com A = Dominante tanto para DLSs GI quanto para % cura		
	C comparado com A = Dominante tanto para DLSs GI quanto para % cura		
	$C \text{ comparado com } B = (\$530 - \$210)/(250 - 200 \text{ DLSs GI}) = \$6,40 \text{ por DLS GI extra}$		
	$C \text{ comparado com } B = (\$530 - \$210)/(0,8 - 0,7) = \$3200 \text{ por úlcera curada extra}$		
	GI = gastrointestinal; DLS = dias livres de sintomas		

no Capítulo 1, às vezes, para cada alternativa, os custos e desfechos diversos são listados, mas não se realiza nenhuma relação. Isso é o que se chama de análise de custo-consequência (ACC).

O segundo método de apresentação de resultados inclui o cálculo da **razão custo-efetividade (RCE)** média para cada alternativa. A RCE é a relação de recursos utilizados por unidade de benefício clínico, o que significa que esse cálculo é feito em relação a “não fazer nada” ou nenhum tratamento. A Tabela 5.1 mostra esses cálculos representando custo por DLSs e custo por úlcera curada. Na prática clínica, a pergunta raramente é: “Será que devemos tratar o paciente ou não?” ou “Quais são os custos e os desfechos dessa intervenção em comparação ao uso de nenhuma intervenção?”. Mais frequentemente, a pergunta é a seguinte: “Como um tratamento é comparado com outro em termos de custos e desfechos?”. Para responder a essa pergunta mais comum, calcula-se uma razão custo-efetividade incremental (RCEI). Conforme mencionado no Capítulo 2, a RCEI é a *diferença* em custos dividida pela *diferença* em desfechos. Se cálculos incrementais produzirem números negativos, isso indicará que um tratamento, a opção dominante, será tanto mais efetiva como mais barata que a outra opção, a dominada. A magnitude da relação negativa é de difícil interpretação, então sugere-se que os autores indiquem qual tratamento é o dominante. Quando uma das alternativas for ao mesmo tempo mais cara e mais efetiva que outra, utiliza-se a RCEI para determinar a magnitude do custo agregado para cada unidade na melhora da saúde.

Matriz de custo-efetividade

Uma matriz de custo-efetividade pode ser utilizada para ilustrar a definição de “custo-efetividade” (Figura 5.1). Para determinar se uma terapia ou um serviço é efetivo em termos de custo, tanto os custos como a efetividade deverão ser levados em consideração. Pense em comparar um novo medicamento com o tratamento-padrão atual. Se o novo tratamento for 1) tanto mais efetivo quanto mais barato (célula G), 2) mais efetivo com o mesmo preço (célula H) ou 3) tiver a mesma efetividade por um preço mais baixo (célula D), a nova terapia será considerada efetiva em termos de custo (*células com sombreamento mais escuro* na Figura 5.1). No entanto, se o novo medicamento for 1) menos efetivo e mais caro (célula C), 2) tiver a mesma efetividade, mas custar mais (célula F) ou 3) tiver menos efetividade pelos mesmos custos (célula B), então o novo produto não será efetivo em termos de custo (*células com sombreamento claro* na Figura 5.1). Existem três outras possibilidades (*células sem nenhum sombreamento* na Figura 5.1): o novo medicamento é mais caro e mais efetivo (célula I) (uma descoberta bastante comum), 2) mais barato, mas menos efetivo (célula A) ou 3) tem o mesmo preço e a mesma efetividade que o produto-padrão (célula E). Para a célula central E, outros fatores poderão ser levados em consideração para determinar qual medicamento poderá ser o melhor. Para as outras duas células, calcula-se uma RCEI para a determinação do custo marginal de cada unidade extra de desfecho. Cabe aos leitores determinar se acham que o novo produto é “efetivo em termos de custo” com base em um julgamento de valor. A subjetividade subjacente sobre se o benefício agregado compensa o custo agregado é uma desvantagem da ACE.

CUSTO-EFETIVIDADE	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A Realiza RCEI	B	C Dominado
Mesma efetividade	D	E Arbitrário	F
Efetividade mais alta	G Dominante	H	I Realiza RCEI

Figura 5.1 Matriz de custo-efetividade. As células representam resultados possíveis quando se comparam duas alternativas no que diz respeito a custos e efetividade. Se alguém comparar uma nova alternativa com uma alternativa-padrão, as *células com sombreamento claro* (B, C e F) representarão quando a nova alternativa não será considerada efetiva em termos de custo (ou seja, seria dominada pela alternativa-padrão), e as *células com sombreamento escuro* (D, G e H) representarão quando a nova alternativa será considerada efetiva em termos de custo (ou seja, a escolha dominante). Se a comparação cair nas *células sem nenhum sombreamento* A ou I, serão necessárias mais informações (por exemplo, de quanto será o custo extra por unidade extra de desfecho, o que é determinado realizando-se uma razão custo-efetividade incremental). Se a comparação mostrar efetividade e custos semelhantes (célula E), outros fatores poderão ser levados em consideração.

CUSTO-EFETIVIDADE	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G Medicamento B – Medicamento A Medicamento C – Medicamento A	H	I Medicamento C – Medicamento B

Figura 5.2 Matriz de custo-efetividade para o exemplo da úlcera. No exemplo da úlcera, ao se comparar o medicamento B ou o medicamento C com o medicamento A, tanto o medicamento B quanto o medicamento C são dominantes em relação ao medicamento A (célula G), por serem mais efetivos a um custo menor. No entanto, ao se comparar o medicamento C com o medicamento B, o medicamento C é mais efetivo, mas a um custo maior, então será necessário o cálculo de uma razão custo-efetividade incremental.

De acordo com o exemplo anterior de tratamento de úlcera, ao se comparar o medicamento B com o medicamento A e ao se comparar o medicamento C com o medicamento A, as comparações cairiam na célula G da matriz, indicando custo-efetividade dominante tanto para o medicamento B como para o medicamento C, em comparação com o medicamento A. No entanto, ao se comparar o medicamento C com o medicamento B, a comparação cairia na célula I da matriz, indicando que se deveria calcular uma RCEI (Figura 5.2). Nesse exemplo, a utilização do medicamento C em detrimento do medicamento B custaria \$6,40 a mais para cada DLS extra, ou \$3.200 a mais para cada úlcera curada extra (Tabela 5.1). O medicamento C é efetivo em termos de custo em comparação com o medicamento B? Isso depende de se quem está avaliando acredita que o custo extra compensa o benefício extra à saúde.

Plano de custo-efetividade

Por vezes, representações gráficas de comparações de custo-efetividade também são observadas na literatura. A Figura 5.3 é um plano de custo-efetividade. O ponto do plano em que os eixos x e y se cruzam indica o ponto de partida de custos e efetividade para o fator-padrão de comparação. Um ponto é colocado no plano para cada alternativa ao fator-padrão de comparação ao indicar o quanto ele custa a mais ou a menos em relação ao ponto de partida (eixo y) e o quanto ele é mais ou menos efetivo que o ponto de partida (eixo x). Se uma alternativa for mais cara e mais efetiva que o fator-padrão de comparação, esse ponto cairá no quadrante I, e o *trade-off* do aumento de custos pelo aumento de benefícios deve ser levado em consideração. Se uma alternativa for mais barata e mais efetiva, o ponto cairá no quadrante II, e a alternativa **dominaria** o fator-padrão de comparação. Se uma alternativa for mais barata e menos efetiva, o ponto cairá no quadrante III, e, novamente, um *trade-off* terá de ser levado em consideração. (Seria a economia de custos da alternativa mais importante que a

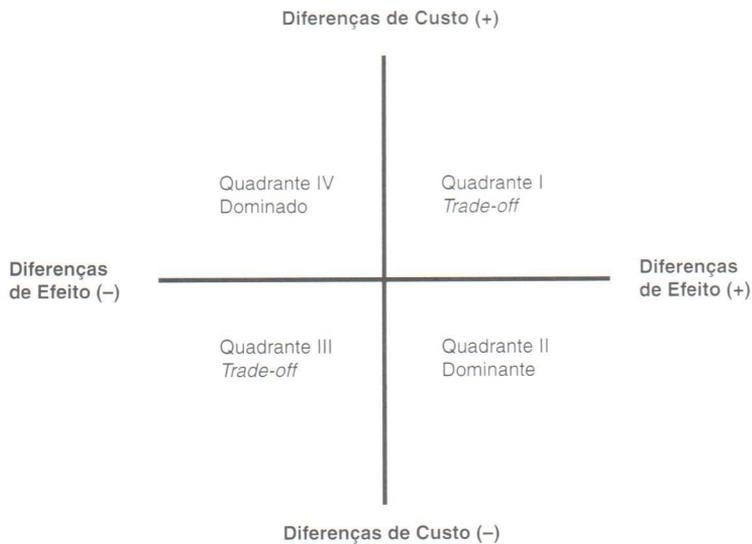


Figura 5.3 Plano de custo-efetividade. Este plano de custo-efetividade é um método visual de representação da comparação de alternativas. Por exemplo, ao se comparar uma nova alternativa com a alternativa-padrão, se a nova alternativa for mais efetiva, mas tiver um custo maior, essa comparação cairá no quadrante I, que indica que o tomador de decisão deverá decidir se a efetividade maior compensa o custo maior. Se a nova alternativa for menos efetiva, mas a um preço menor (quadrante III), o tomador de decisão deverá novamente tomar uma decisão: o preço menor será suficiente para compensar a efetividade menor? Se a nova alternativa for mais efetiva a um custo menor (quadrante II), então ela "dominará" o padrão e será considerada efetiva em termos de custo. Se a nova alternativa for menos efetiva a um custo maior (quadrante IV), ela será "dominada" pelo padrão e não será considerada efetiva em termos de custo.

diminuição de sua efetividade?) Se uma alternativa for mais cara e menos efetiva, o ponto cairá no quadrante IV, e a alternativa será **dominada** pelo fator-padrão de comparação.

Dando seguimento ao exemplo da úlcera, os pontos do plano de custo-efetividade cairão no quadrante II (dominante) tanto para o medicamento B em comparação com o medicamento A como para o medicamento C em comparação com o medicamento A. Se o fator de comparação para o medicamento B for modificado (agora representado como 0,0 no gráfico), como o medicamento C é ao mesmo tempo mais caro e mais efetivo que o medicamento B, o ponto de custo-efetividade aparecerá no quadrante I (*trade-off*).

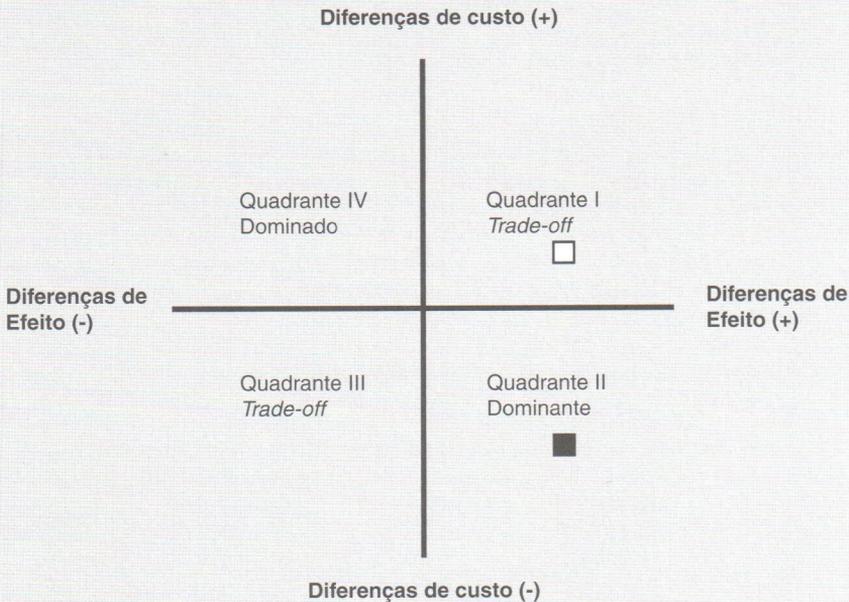
Uma representação mais complicada de comparações de custo-efetividade, a qual é utilizada quando várias opções de tratamento são comparadas, é chamada de "fronteira de custo-efetividade". A explicação desse tipo de técnica de ilustração e de sua utilidade para os tomadores de decisão pode ser encontrada no artigo escrito por Bala e Zarkin.¹

Conforme já mencionado, existem algumas limitações associadas ao cálculo e à interpretação de razões custo-efetividade. Já se sugeriu que uma técnica mais nova, a análise do **benefício líquido incremental** (BLI; em inglês, *incremental net benefit* – INB), poderá vir a superar algumas dessas restrições. O Exemplo 5.1 resume as vantagens e as desvantagens da técnica BLI; o Exemplo 5.2 ilustra como utilizar esse método para calcular resultados por meio dos dados do artigo compilado.

EXEMPLO 5.1 Benefício líquido incremental (BLI)

Conforme já mencionado, existem desvantagens em se utilizar **análises de custo-efetividade**. Já se sugeriu que uma técnica mais nova, chamada de análise de **benefício líquido incremental (BLI)** poderá superar algumas dessas limitações. Esse método também pode ser observado na literatura sob os termos “estrutura de benefício líquido” ou **benefício monetário líquido (BML)**. Os resultados de análises de custo-efetividade (e custo-utilidade) costumam ser apresentados como **razões custo-efetividade incremental (RCEIs)**, as quais são calculadas dividindo-se a diferença de custos pela diferença em benefícios à saúde (desfechos). Existem preocupações de interpretação e estatística ao se utilizarem essas razões. Este exemplo discute principalmente as preocupações de interpretação.

Uma RCEI utilizada isoladamente para a tomada de decisão pode ser ambígua. Resultados que ocorrem em diferentes quadrantes do plano de custo-efetividade podem ter RCEIs numéricas idênticas, apesar de as conclusões da análise terem sido o oposto (ver a figura a seguir). Quando a RCEI for positiva e estiver no quadrante I (ver *quadrado sem sombreado*); o resultado mais comum em artigos publicados), ela indicará que a intervenção de interesse é tanto mais efetiva quanto mais cara que o padrão de comparação. Ainda assim, ela não diz se a intervenção é mais efetiva em termos de custo, ou seja, se o benefício agregado compensa o custo agregado. Quando a RCEI for negativa e estiver no quadrante II (ver *quadrado sombreado*), uma grande magnitude é desejável tanto para o numerador (grande redução de custos) como para o denominador (grande aumento de efeitos). No entanto, essas duas características desejáveis impulsionam a RCEI em direções opostas, então uma RCEI negativa não permite uma interpretação significativa. Essas razões não têm propriedades lineares. Uma pequena mudança no denominador (medição de mudança no desfecho da saúde) pode causar um grande impacto sobre a relação, especialmente quando a diferença de desfechos for próxima de zero.



Exemplo de plano de custo-efetividade

(Continua)

EXEMPLO 5.1 Benefício líquido incremental (BLI) (Continuação)

Uma alternativa à RCEI é a técnica BLI. Em suma, a estimativa do valor de benefícios à saúde (desfechos) é substituída na análise incremental. O valor estimado, ou a máxima disponibilidade aceitável a pagar, é representado por λ , sendo que um intervalo próximo de λ é utilizado para a realização de análises de sensibilidade. O BLI é calculado multiplicando-se λ pelas unidades adicionais de benefício à saúde a partir da intervenção e, após, subtraindo-se o custo adicional da intervenção. Veja a equação a seguir:

$$\text{BLI} = (\lambda * \text{Efeitos}) - \Delta \text{Custos}$$

Se o BLI for positivo, a intervenção será considerada como efetiva em termos de custo. Se for negativo, ela não será efetiva em termos de custo. Isso é semelhante aos cálculos fornecidos em análises de custo-benefício (ACBs), a não ser pelo fato de que, em vez de se medir o valor da intervenção exata pelo grupo de pacientes que está sendo estudado, se pressupõe que o λ represente a **disposição a pagar** (*willingness to pay*) da sociedade por uma unidade de saúde (p. ex., um **dia livre de sintomas** ou **ano de vida ajustado pela qualidade**) que é constante ao longo de categorias de doenças e de populações de pacientes. Apesar de essa estrutura ter sido criada para reduzir restrições estatísticas de RCEI (p. ex., a dificuldade de se avaliar estimativas de incerteza ou intervalos de confiança para essas razões), ela também tem outras vantagens. Os resultados dos cálculos de BLI são menos ambíguos que os das RCEIs. Um resultado positivo do BLI é favorável à intervenção e um resultado negativo do BLI não o é. Os valores do BLI tornam-se cada vez mais favoráveis em uma escala linear à medida que os resultados de BLI aumentam e menos favoráveis à medida que o número diminui. A principal desvantagem da estrutura de BLI (semelhante aos cálculos da ACB) é que é preciso atribuir um valor monetário a um benefício à saúde (nesse caso, utilizando-se λ). Alguns pesquisadores não consideram isso um grande empecilho, pois esse fato obriga a consideração explícita desse valor. Os mesmos pesquisadores recomendam que **análises de sensibilidade** sejam realizadas para um intervalo de valores λ .

SUGESTÕES DE LEITURA

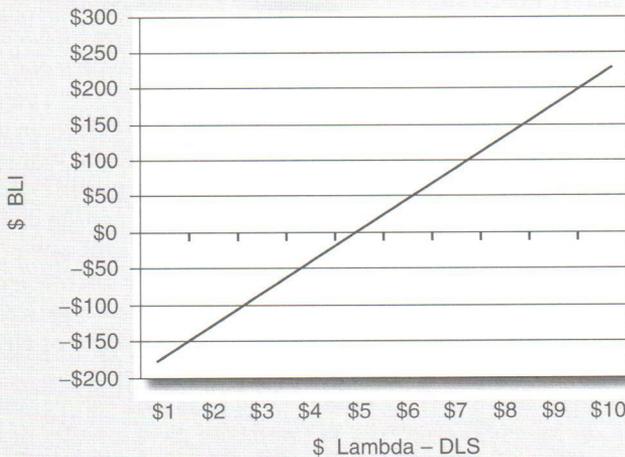
- Hoch JS, Briggs AH, Willan AR. Something old, something new, something borrowed, something blue: A framework for the marriage of health econometrics and cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 11(5):415–430, 2002.
- Laska EM, Meisner M, Siegel C, Stinnett AA. Ratio-based and net benefit-based approaches to health care resource allocation: Proofs of optimality and equivalence. *Health Economics* 8(2):171–174, 1999.
- Sculpher MJ, Price M. Measuring costs and consequences in economic evaluation in asthma. *Respiratory Medicine* 97(5):508–520, 2003.
- Stinnett AA, Mullahy J. Net health benefits: A new framework for the analysis of uncertainty in cost-effectiveness analysis. *Medical Decision Making* 18(suppl):S68–S80, 1998.
- Willan AR. Analysis, sample size, and power for estimating incremental net health benefit from clinical trial data. *Controlled Clinical Trials* 22(3):228–237, 2001
- Willan AR, Chen EB, Cook RJ, Lin DY. Incremental net benefit in randomized clinical trials with quality-adjusted survival. *Statistics in Medicine* 22(3):353–362, 2003
- Willan AR, Yin DY. Incremental net benefit in randomized clinical trials. *Statistics in Medicine* 20(11):1563–1574, 2001
- Zethraeus N, Johannesson M, Jonsson B, et al. Advantages of using the net-benefit approach for analyzing uncertainty in economic evaluation studies. *Pharmacoeconomics* 21(1):39–48, 2003.

EXEMPLO 5.2 Cálculos e interpretação do benefício líquido incremental

No Quadro 5.4, custos e desfechos do BreatheAgain foram comparados com corticosteroides inalados (COIs). O BreatheAgain teve custos totais de \$537 e proporcionou 90 dias livres de sintomas (DLSs) em comparação com \$320 e 45 DLSs para os COIs. A razão custo-efetividade incremental (RCEI) foi de \$4,82 por DLS extra [(\$537 - \$320 = \$217)/(90 DLSs - 45 DLSs = 45 DLSs)]. Será o BreatheAgain efetivo em termos de custo? Isso depende do valor atribuído a um DLS. Já se sugeriu que um dia sem sintomas de asma vale pelo menos \$5 (Rutten-van Molken et al.¹) Se os \$5,00 forem utilizados como referência, os cálculos serão os seguintes:

$$\begin{aligned} \text{BLI} &= (\lambda * \Delta\text{DLSs}) - \Delta\text{Custos} \\ \text{BLI}_{\lambda\$5} &= (\$5 * 45 \text{ DLSs}) - \$217 \\ \text{BLI}_{\lambda\$5} &= + \$8 \end{aligned}$$

Como o BLI é positivo, o BreatheAgain é mais efetivo em termos de custo que os COIs a \$5,00. Algumas pessoas poderão argumentar que os \$5,00 por DLS foram estimados há mais de 10 anos e que, devido à inflação, seu valor seria maior. (Como observação paralela, pesquisas mais recentes estimaram o valor do alívio da depressão em \$10 por DLS [Katon et al.²].) A figura a seguir mostra que, para um intervalo de λ entre \$1 e \$10, o intervalo do BLI é entre -\$172 e + \$233, indicando que os resultados são **sensíveis** a esse intervalo utilizado para atribuir um valor sobre um DLS (λ). Embora a vantagem desse método possa não ser aparente imediatamente a partir desse gráfico (se o valor de um DLS for acima de \$4,82, o BreatheAgain será efetivo em termos de custo, sendo a mesma conclusão para a RCEI), existem outras vantagens atribuídas a esse método. Se, em vez disso, o BreatheAgain tivesse um custo de \$217 a menos e proporcionasse 45 DLSs a menos que os COIs, a RCEI (- \$217/- 45 DLSs) teria sido matematicamente idêntica (\$4,82 por DLS), mas o BLI teria sido negativo (BLI = [\$5 * -45] - [-217] = -\$8), indicando que o BreatheAgain não é efetivo em termos de custo em comparação com os COIs.



Cálculo do benefício líquido incremental (BLI) para intervalo de valores de lambda para dias livres de sintomas

REFERÊNCIAS

1. Rutten-van Molken M, Van Doorslaer E, et al. Costs and effects of inhaled corticosteroids and bronchodilators in asthma and chronic pulmonary disease. *American Journal of Respiratory Critical Care Medicine* 151:975-982, 1995.
2. Katon W, Unutzer J, Fan M, et al. Cost-effectiveness and net benefit of enhanced treatment of depression for older adults with diabetes and depression. *Diabetes Care* 29(2):265-270, 2006.

Desfechos intermediários *versus* desfechos primários

Embora a captura de efeitos completos sobre a morbidez e a mortalidade, ao se comparar terapias alternativas, seja o ideal, nem sempre é prático realizar-se isso. Os desfechos primários, ou finais, como a cura de uma doença, a erradicação de uma infecção ou anos de vida salvos, são as unidades de medida preferidas. Quando é inviável a obtenção de desfechos primários devido a recursos temporais ou monetários, os desfechos intermediários, ou substitutos, como medidas de laboratório ou marcadores de doenças (por exemplo, níveis de colesterol ou mensurações de pressão sanguínea) são utilizados como procurações (*proxies*) ou pontos finais substitutos. A limitação de se utilizar desfechos intermediários é reduzida à medida que a força da associação entre as medidas do desfecho intermediário e do primário aumenta.

Eficácia *versus* efetividade

Muitos estudos farmacoeconômicos utilizam dados de **ensaios clínicos randomizados** (ECRs). Esses estudos às vezes são chamados de análises de custo-eficácia. Os ECRs são o padrão-ouro para determinar se um medicamento é eficaz, sendo exigidos pela Food and Drug Administration (FDA) antes que um medicamento possa ser aprovado para uso nos Estados Unidos. Os ECRs são utilizados para determinar a *eficácia* – “se o medicamento pode funcionar” – sob condições relativamente ideais. Os estudos farmacoeconômicos estão mais interessados na avaliação de *efetividade* – “se o medicamento efetivamente funciona” – na prática. Apesar de os ECRs serem fundamentais para o desenvolvimento do medicamento, resultados obtidos a partir deles devem ser usados com cautela em análises farmacoeconômicas. Tanto os custos como os desfechos podem ser diferentes sob condições de ERC em comparação a quando são utilizados na população geral. Em ECRs, grupos específicos de pacientes são recrutados para os estudos. Os critérios de recrutamento de pacientes podem excluir pacientes fora de uma faixa etária específica e com comorbidades que possam gerar confusão. Os pacientes em ECRs são monitorados rotineiramente de maneira mais próxima que na prática médica geral (o que pode aumentar os custos do monitoramento); eles têm maior tendência a aderirem a medicamentos, pois sabem que estão sendo monitorados (o que pode aumentar o custo do medicamento e a dimensão dos desfechos). Conforme mencionado no Capítulo 3, os ECRs capturam dados por um período curto, até mesmo para condições crônicas. Além disso, apesar de um medicamento ser aprovado pela FDA para um diagnóstico específico que foi utilizado para recrutar participantes de ECR, muitas vezes ele é utilizado para outros diagnósticos e condições (utilização sem rótulo) depois de se tornar disponível para os pacientes.

Quando os dados de ECRs forem utilizados para estimar custos e desfechos na população de pacientes em geral, as limitações mencionadas deverão ser abordadas. Os pesquisadores deverão ter a certeza de terem excluído **custos gerados por protocolo**, como por meio de monitoramento frequente de pacientes ou testes de laboratório realizados com mais frequência que na prática usual. Eles também deverão realizar análises de sensibilidade para se responsabilizarem por possíveis diferenças entre resultados de ECR e resultados que possam ser observados em um espectro mais amplo de pacientes. As diferenças entre eficácia e efetividade são mencionadas novamente no Capítulo 11, que discute a utilização de **bases de dados retrospectivos**.

Consenso e debate

Embora haja um acordo geral por parte de pesquisadores sobre vários aspectos da realização de ACEs (por exemplo, o *discounting* [desconto] de custos e a *análise de sensibilidade* devem ser realizados quando for adequado), não existe nenhum acordo sobre outros aspectos (por exemplo, qual taxa de *discounting* deve ser selecionada, qual método deve ser utilizado para estimar a produtividade). Em 1995, um artigo escrito por Luce e Simpson² abordou as áreas de consenso e debate. Por exemplo, apesar de haver acordo sobre a necessidade de realizar o *discounting* no que diz respeito à medição de custos ou desfechos em valores em dólares, não existe um acordo universal sobre se deve haver *discounting* para desfechos não monetários. Um lado argumenta que, da mesma maneira que com ganhos monetários, as pessoas preferem receber ganhos de assistência à saúde hoje em vez de no futuro, então os ganhos com saúde no futuro devem ser descontados para seu valor atual. Outros observam que, com alguns desfechos de saúde (ou seja, anos de vida), não se pode trocar ganhos futuros (estar vivo em 10 anos) por ganhos presentes (estar vivo hoje). Além disso, se os pesquisadores decidirem descontar ganhos com a saúde, haverá um debate ainda maior sobre se se deve descontar ganhos com a saúde na mesma taxa que os custos monetários ou não. Em razão desse debate contínuo, muitos pesquisadores fornecem resultados utilizando análises de sensibilidade que usam diversas taxas de *discounting* (inclusive 0%, refletindo nenhum *discounting*).

Por causa da utilização de diversos métodos e da falta de acordo em relação a algumas questões, já se disse o seguinte: “Se você já viu uma ACE, você já viu ACE”.² Apesar de alguns estudiosos exigirem a utilização de um conjunto-padrão de regras e procedimentos ao realizarem estudos de ACE, outros se preocupam com o fato de que isso possa abafar novas pesquisas sobre métodos melhores em um campo em evolução. Em 1993, o US Public Health Service (PHS) contratou o Painel sobre Custo-Efetividade em Saúde e Medicina. O painel foi composto de um grupo multidisciplinar de especialistas e teve a responsabilidade de desenvolver um consenso sobre métodos adequados para a realização de análises de custo-efetividade relacionadas à saúde. Um livro escrito por Gold e colaboradores³ foi publicado em 1996 como resultado dessa jornada e incluiu um exemplo de “caso de referência” – utilizando métodos-padrão sugeridos esboçados pelo painel. Os Capítulos 13 e 14 discutem de maneira mais aprofundada a utilização de diretrizes por pesquisadores e tomadores de decisão.

Resumo

A *análise de custo-efetividade* (ACE) é o tipo mais comum de pesquisa farmacoeconômica observado na literatura. A vantagem de utilizar a ACE é que os desfechos são medidos em unidades clínicas, que são conhecidas e aceitas pelos clínicos. As desvantagens são que apenas um desfecho de cada vez pode ser comparado e, apesar de uma *razão custo-efetividade incremental* (RCEI) poder fornecer uma estimativa do custo adicional para o benefício clínico adicional, os leitores devem julgar se o custo adicional compensa o benefício adicional. Os custos e os desfechos podem ser apresentados independentemente, sem cálculos de razões que utilizem a *análise de custo-consequência* (ACC), ao calcularem o custo médio por desfecho, utilizando uma *razão custo-efetividade* (RCE), ou ao calcularem o custo incremental por desfecho, utilizando uma RCEI. Para ilustrar graficamente os resultados de uma ACE, pode-se utilizar uma *matriz de custo-efetividade*, um *plano de custo-efetividade* ou

uma fronteira de custo-efetividade. Apesar de se preferir a medida de desfechos primários, ou finais, os desfechos intermediários podem ser uma medida mais prática para algumas doenças e condições. Se dados de ensaios controlados randomizados (ECRs) forem utilizados, o termo **análise de custo-eficácia** pode ser mais adequado, pois os resultados podem não ser semelhantes aos da prática clínica cotidiana. Embora haja consenso sobre muitos dos métodos utilizados para a ACE, ainda existe debate sobre outros, o que leva à falta de regras-padrão para a pesquisa de ACE.

ARTIGO COMPILADO: ACE

Nota: O artigo compilado compara tratamentos de asma. Duas análises críticas excelentes de artigos publicados que tratam da economia do tratamento de asma estão disponíveis:

Persson U, Ghatnekar O. Cost-effectiveness analysis of inhaled corticosteroids in asthma: A review of the analytical standards. *Respiratory Medicine* 97(1):1-11, 2003.

Sculpher MJ, Price M. Measuring costs and consequences in economic evaluation in asthma. *Respiratory Medicine* 97(5):508-520, 2003.

TÍTULO: ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO ACRÉSCIMO DE UM SEGUNDO AGENTE A CORTICOSTEROIDES INALADOS PARA PACIENTES COM ASMA

INTRODUÇÃO: A asma é um distúrbio crônico caracterizado pela constrição dos brônquios e pela inflamação das vias aéreas. Os corticosteroides inalados (COIs) são utilizados rotineiramente em pacientes com asma, mas às vezes a utilização isolada dos COIs não é suficiente para controlar os sintomas dessa condição efetivamente. Dois novos medicamentos que podem ser utilizados, além de COIs, BreatheAgain e AsthmaBeGone, tornaram-se disponíveis [referências clínicas sobre a eficácia desses medicamentos seriam incluídas aqui]. O objetivo deste estudo foi comparar os custos e a eficácia de duas novas terapias adjuntas, BreatheAgain e AsthmaBeGone, com a utilização dos COIs, isoladamente.

MÉTODOS: Pacientes adultos com asma (18 anos de idade) foram cadastrados e randomizados em três grupos: COIs + placebo, COIs + BreatheAgain e COIs + AsthmaBeGone, por seis meses. Os dois novos medicamentos foram administrados por inalação, uma vez de manhã e uma vez à noite. A utilização dos COIs foi permitida à medida que houvesse necessidade ao longo do dia. Por protocolo, os pacientes voltaram à clínica uma vez por mês, durante seis meses. Nessas visitas, o VEF1 (volume expiratório forçado em 1 se-

gundo) foi medido 2 a 4 horas após as doses matinais do medicamento de asma. Os pacientes mantiveram diários e registraram a utilização de todos os medicamentos de asma que fizeram, todas as visitas à sala de emergência relacionadas à asma, as internações ou visitas não protocolares a consultórios ou clínicas, as medidas de fluxo expiratório de pico noturno (FEPN) e os sintomas relacionados à asma (por exemplo, chiado, falta de ar, aperto no peito ou despertares noturnos decorrentes da doença).

Os custos foram estimados de acordo com todos os recursos médicos diretos utilizados que não tenham sido gerados por protocolo relacionados à asma. Isso incluiu os medicamentos em estudo e quaisquer visitas não protocolares ao médico (consultório, clínica, departamento de emergência ou internação) relacionadas à asma. Cobranças comuns (em dólares norte-americanos de 2005) realizadas pela clínica do estudo foram utilizadas para estimar os custos de cada uma dessas visitas.

Dois desfechos clínicos foram avaliados: a melhora em seis meses do VEF1 de pelo menos 12% a partir da referência e o número de dias livres de sintomas (DLSs) durante o estudo de seis meses, definido como sendo

qualquer dia em que determinado paciente registrou em um diário que não teve nenhum dos seguintes sintomas: aperto no peito, chiado, falta de ar ou despertar noturno.

RESULTADOS: O Quadro 5.1 mostra as comparações de referência dos três grupos de pacientes. O Quadro 5.2 lista os custos e os desfechos de cada grupo. Apenas uma pessoa foi hospitalizada devido a exacerbações de asma durante o ensaio de seis meses. A maioria dos custos de tratamento foi relativa a custos de medicamentos. O Quadro 5.3 mostra os custos médios por desfecho clínico, e o Quadro 5.4 mostra as razões custo-efetividade incremental para as três comparações. Com base na análise, embora o grupo que usou

COIs + placebo tenha sido o mais barato, ele também foi o menos efetivo. O grupo que usou COIs + AsthmaBeGone foi comparável ao que usou COIs + BreatheAgain em termos de efetividade, mas foi mais barato.

CONCLUSÕES: A adição de qualquer um desses novos tratamentos adjuntos aos COIs foi relacionada à melhora clínica, conforme mostrado tanto pela melhora nas medidas de VEF1 como pelo aumento de DLSs registrados por essa população de pacientes, com um aumento relativamente baixo de custo (< \$5 por DLS adicional; > \$900 por tratamento bem-sucedido adicional). O AsthmaBeGone teve uma efetividade semelhante à do BreatheAgain, mas a um custo menor.

QUADRO 5.1 Comparações de linha de base

Variável de linha de base	COIs + Placebo (n = 220)	COIs + Breathe Again (n = 210)	COIs + AsthmaBeGone (n = 213)
Faixa etária, anos	40 (18–69)	39 (18–64)	38 (18–66)
Sexo (% feminino)	50	49	51
Raça (% brancos)	81	80	78
VEF1 previsto de referência	66%	68%	67%
Utilização média de inaladores de COIs seis meses antes da matrícula (latas/mês)	1,5	1,6	1,4

QUADRO 5.2 Comparações de eficácia e custo

Desfechos	COIs + Placebo (n = 220)	COIs + Breathe- Again (n = 210)	COIs + AsthmaBe- Gone (n = 213)
Desfechos clínicos			
Número (%) com aumento de VEF1 \geq 12%	77 (35%)	126 (60%)	130 (61%)
Número (%) de DLSs, em 6 me- ses, por paciente [N (%)]	9.900 45 (25%) por paciente	18.900 90 (50%) por paciente	19.170 90 (50%) por paciente
Custos em 6 meses			
Custos de medicamentos	\$64.900 (\$295 por paciente)	\$112.140 (\$534 por paciente)	\$80.514 (\$378 por paciente)
Visitas não agendadas ao consultório	23 visitas = \$1.380 (\$6 por paciente)	7 visitas = \$420 (\$2 por paciente)	6 visitas = \$360 (\$2 por paciente)
Visitas à sala de emergência	4 visitas = \$1.100 (\$5 por paciente)	1 visita = \$275 (\$1 por paciente)	1 visita = \$275 (\$1 por paciente)

(Continua)

QUADRO 5.2 Comparações de eficácia e custo (Continuação)

Desfechos	COIs + Placebo (n = 220)	COIs + Breathe- Again (n = 210)	COIs + AsthmaBe- Gone (n = 213)
Internações	1 = \$3.080 (\$14 por paciente)	0	0
Custos totais	\$70.460 (\$320 por paciente)	\$112.835 (\$537 por paciente)	\$81.149 (\$381 por paciente)

COIs = corticosteroides inalados; VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; DLS = dia livre de sintomas.

QUADRO 5.3 Razões médias de custo-efetividade

Medicamento(s)	Êxito*	DLSs por paciente	Custo por paciente	Custo médio por êxito	Custo médio por DLS
COIs + Placebo (I)	35%	45	\$320	\$914	\$7,11
COIs + BreatheAgain (B)	60%	90	\$537	\$895	\$5,97
COIs + AsthmaBeGone (A)	61%	90	\$381	\$625	\$4,23

*Êxito = $\geq 12\%$ de melhora no VEF1.

COIs = corticosteroides inalados; VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; DLS = dia livre de sintomas.

QUADRO 5.4 Razões custo-efetividade incremental (RCEI)

Comparação	RCEI-Êxito*	RCEI-DLSs
BreatheAgain vs. COIs (B-I)	$(\$537 - \$320)/(0,60 - 0,35) =$ \$868 por êxito extra	$(\$537 - \$320)/(90 \text{ d} - 45 \text{ d}) =$ \$4,82 por DLS extra
AsthmaBeGone vs. COIs (A-I)	$(\$381 - \$320)/(0,61 - 0,35) =$ \$235 por êxito extra	$(\$381 - \$320)/(90 \text{ d} - 45 \text{ d}) =$ \$1,35 por DLS extra
AsthmaBeGone vs. BreatheAgain (A-B)	A domina B	A domina B

*Êxito = $\geq 12\%$ de melhora no VEF1.

COIs = corticosteroides inalados; VEF1 = volume expiratório forçado em 1 segundo; DLS = dia livre de sintomas.

PLANILHA PARA ANÁLISE CRÍTICA DO ARTIGO COMPILADO SOBRE ACE

1. Título completo?

2. Objetivo claro?

3. Alternativas adequadas?

4. Alternativas descritas?

5. Perspectiva declarada?

6. Tipo de estudo?

7. Custos relevantes?

8. Desfechos relevantes?

9. Ajuste ou *discounting*?

10. Pressupostos razoáveis?

11. Análises de sensibilidade?

12. Limitações abordadas?

13. Generalizações adequadas?

14. Conclusões imparciais?

Matriz de custo-efetividade

Quais células representam as seguintes comparações?

- a) BreatheAgain + COIs em comparação com COIs + Placebo
- b) AsthmaBeGone + COIs em comparação com COIs + Placebo
- c) AsthmaBeGone + COIs em comparação com BreatheAgain + COIs

CUSTO-EFETIVIDADE	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I

ANÁLISE CRÍTICA DE ARTIGO COMPILADO SOBRE ACE

1. Título completo: o título identificou efetivamente o tipo de estudo (ACE), mas não seus medicamentos.
2. Objetivo claro: o objetivo desse estudo foi “comparar os custos e a eficácia de duas novas terapias adjuntas, BreatheAgain e AsthmaBeGone, com a utilização dos COIs, isoladamente”. Isso não ficou claro.
3. Alternativas adequadas: houve três alternativas: COIs + placebo, COIs + Breathe-Again e COIs + AsthmaBeGone. Com base na literatura clínica citada, os leitores determinariam se essas eram alternativas clínicas adequadas.
4. Alternativas descritas: o agendamento dos novos produtos e do placebo (um sopro duas vezes ao dia) foi mencionado, mas a dose dos novos inaladores não foi incluída – pode haver mais de uma dose disponível. Além disso, a utilização de COIs foi vaga. Qual COI foi utilizado, qual dosagem foi utilizada? Persson e Ghatnekar advertem que a dosagem pode ser importante para se determinar os efeitos econômicos de medicamentos de asma. Eles sustentam que, se o pesquisador dobrar a dose recomendada de um medicamento de asma, seus custos dobram, enquanto a efetividade clínica pode não aumentar tanto.
5. Perspectiva declarada: a perspectiva do estudo não foi declarada explicitamente. Como os pesquisadores só relatam que mediram custos médicos diretos, pressupõe-se que a perspectiva seja a do pagador. Como os pacientes já estavam mantendo um diário, os pesquisadores poderiam ter feito com que eles mantivessem um registro de perda de produtividade devido a exacerbações e ao tratamento da asma (por exemplo, tempo gasto para ir a uma visita médica não agendada).
6. Tipo de estudo: o estudo foi corretamente identificado como uma ACE, pois os desfechos foram avaliados em unidades clínicas (pacientes com $\geq 12\%$ de melhora em VEF₁ e DLSs). Um termo mais preciso para esse estudo poderia ser *análise de custo-eficácia*, pois se utilizaram dados coletados a partir de um ensaio clínico. Apesar de os pesquisadores terem sido cuidadosos para não incluir os custos gerados por protocolo nos cálculos, o comportamento do paciente (por exemplo, adesão a um medicamento) e, subsequentemente, os desfechos poderão ser diferentes quando os pacientes não estiverem sendo monitorados mensalmente (como por protocolo).
7. Custos relevantes: se a perspectiva for a do pagador de custos médicos, então os custos relevantes terão sido medidos, ou seja, os custos médicos diretos que não tenham sido gerados por protocolos relacionados com a asma. Algumas vezes se questiona se os custos são plenamente relacionados ao estado da doença. Por exemplo, se um paciente pegar um resfriado ou uma gripe e isso exacerbar sua asma, todos os custos de tratamento desse episódio deverão ser incluídos como sendo custos relacionados à asma? “Cobranças” à clínica foram utilizadas como uma aproximação (*proxy*) para “custos” ao pagador médio. O reembolso em si para esses serviços costuma ser menor que as cobranças, sendo assim, essas estimativas de custos poderão ser inflacionadas.
8. Desfechos relevantes: os desfechos do tratamento foram medidos de duas maneiras: melhora no VEF₁ de pelo menos 12% e número de DLSs. Mudanças de

12% seriam o ponto de corte relevante entre um tratamento com êxito e um sem êxito? Os autores precisam explicar o motivo pelo qual esse ponto de corte foi utilizado. Existem diversas definições de DLSs; os autores listaram os quatro sintomas que precisam estar ausentes (chiado, falta de ar, aperto no peito e despertar noturno por causa da asma) para que um paciente tenha um DLS. Apesar de o FEPN ter sido medido por pacientes, ele não foi utilizado na análise. Nenhum efeito colateral do tratamento foi medido e nenhum abandono ou interrupção por pacientes foi abordado. Apesar de a asma ser uma doença crônica, mudanças em desfechos de saúde podem ser observados pouco tempo depois de uma pessoa mudar de planos de tratamento. Se isso fosse prático, teria sido melhor a coleta do equivalente aos dados de um ano inteiro, pois a gravidade da asma varia conforme a temporada.

9. Ajuste ou *discounting*: todos os custos foram avaliados em dólares norte-americanos de 2005. Os dados foram coletados durante seis meses, então não foi necessário que se fizesse o *discounting*.
10. Pressupostos razoáveis: alguns pressupostos implícitos foram feitos. Um deles foi de que a melhoria de 12% no VEF1 é o ponto de corte correto para definir o êxito do tratamento e outro foi que as cobranças de uma clínica foram representativas dos custos do tratamento.
11. Análises de sensibilidade: análises de sensibilidade não foram realizadas. Um intervalo de pontos de corte de VEF1 poderia ter sido utilizado para testar se as descobertas foram robustas para esse pressuposto. Além disso, as estimativas de custo geradas a partir de listas-padrão de preço poderiam ter sido substituídas por cobranças clínicas como outra análise de sensibilidade.
12. Limitações abordadas: os autores não abordaram diretamente nenhuma limitação, apesar de algumas já terem sido discutidas nessa análise crítica (por exemplo, a utilização de pontos de corte, cobranças *versus* custos).
13. Generalizações adequadas: como os dados tanto sobre custos quanto sobre desfechos foram coletados apenas a partir de uma clínica sob regras de protocolo de estudo, deve-se ter cautela ao se extrapolar os resultados para outras populações que sejam tratadas em outros cenários e que não sejam vinculadas por restrições de estudo.
14. Conclusões imparciais (sem viés): os autores resumem que o tratamento adjunto à utilização dos COIs melhora os desfechos, mas também aumenta os custos (ver a matriz de custo-efetividade a seguir). Embora as diferenças de desfechos entre os dois novos tratamentos sejam mínimas, as diferenças entre os tratamentos combinados *versus* os COIs usados isoladamente são notáveis. Os autores indicam que o aumento de custos é compensado pelo aumento de desfechos (e, portanto, é efetivo em termos de custo). O problema com qualquer ACE é que quando uma opção é melhor, mas é mais cara, é uma questão de juízo se o benefício agregado compensa o custo agregado.

Matriz de custo-efetividade

CUSTO-EFETIVIDADE	Custo mais baixo	Mesmo custo	Custo mais alto
Efetividade mais baixa	A	B	C
Mesma efetividade	D Medicamento A – Medicamento B	E	F
Efetividade mais alta	G	H	I Medicamento B – Medicamento I Medicamento A – Medicamento I

Medicamento I = COIs+ Placebo
 Medicamento B = BreatheAgain + COIs
 Medicamento A = AsthmaBeGone + COIs

Ambos os medicamentos ativos (AsthmaBeGone e BreatheAgain) combinados com os COIs são mais efetivos que os COIs + placebo, mas também são mais caros (célula I), o que indica a necessidade de se calcular uma RCEI. O AsthmaBeGone e o BreatheAgain têm a mesma efetividade, mas o AsthmaBeGone é mais barato (célula D), dessa forma, ele seria uma alternativa em termos de custo em comparação com o BreatheAgain.

Perguntas/Exercícios

Existem três opções com duração de três meses, todas para tratar estudiantite, uma condição semelhante à depressão, na qual o estudante pensa que ficará na faculdade para sempre, sem nenhuma opção de liberdade condicional. Os resultados (efetividade) não podem ser determinados até que os estudantes tenham sido expostos aos tratamentos por um período de três meses. A opção I é a opção-padrão, que consiste em aconselhamento em grupo. A opção II consiste em um novo medicamento para estudiantite, sem nenhum efeito colateral. A opção III consiste na combinação entre o novo medicamento e o aconselhamento em grupo.

Os custos da opção-padrão, opção I (aconselhamento), são de \$100 por mês. Esse tratamento é medido isoladamente como sendo efetivo em 40% dos casos.

Os custos da opção II (medicamento) são \$50 por mês para o medicamento. Esse tratamento é medido isoladamente como sendo efetivo em 60% dos casos.

Os custos da opção III (aconselhamento e medicamento) são os custos combinados das opções I e II. A efetividade de tratamento combinado é medida como sendo de 90%.

Cada opção inclui três meses de terapia:

1. Calcule uma RCE para:
 - a) Opção I
 - b) Opção II
 - c) Opção III
2. Calcule uma RCEI, comparando a opção I (padrão) com a opção II.
3. Calcule uma RCEI, comparando a opção I (padrão) com a opção III.
4. Coloque um "II" na célula que representa a comparação entre a opção II e a opção-padrão (opção I).

<i>Custo ou desfecho (Outcome)</i>	<i>Custo menor</i>	<i>Mesmo custo</i>	<i>Custo maior</i>
Menos efetivo			
Mesma efetividade			
Mais efetivo			

5. Coloque um "III" na célula que representa a comparação entre a opção III e a opção-padrão (opção I).

<i>Custo ou desfecho (Outcome)</i>	<i>Custo menor</i>	<i>Mesmo custo</i>	<i>Custo maior</i>
Menos efetivo			
Mesma efetividade			
Mais efetivo			

REFERÊNCIAS

1. Bala MV, Zarkin GA. Application of cost-effectiveness analysis to multiple products: A practical guide. *American Journal of Managed Care* 8(3):211–218, 2002.
2. Luce BR, Simpson K. Methods of cost-effectiveness analysis: Areas of consensus and debate. *Clinical Therapeutics* 17(1):109–125, 1995.
3. Gold MR, Seigel JE, Russell LB, Weinstein MD (eds). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 1996.

SUGESTÕES DE LEITURA

- Lopert R, Lang DL, Hill SR. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: Cost-effectiveness analysis—A technique for decision-making at the margin. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 28(3):243–249, 2003.
- Willan AR and Briggs AH. *Statistical Analysis of Cost-Effectiveness Data*. Chichester UK: John Wiley and Son, 2006.