

Tese de Doutorado

**ESTUDO DE CUSTOS EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO
TRANSMISSÍVEIS: MANEJO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER HEREDITÁRIO**

Rosane Paixão Schlatter



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA
SAÚDE: CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS
CARDIOVASCULARES



**ESTUDO DE CUSTOS EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO
TRANSMISSÍVEIS: MANEJO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER HEREDITÁRIO**

Autor: Rosane Paixão Schlatter

Orientadora: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

*Tese submetida como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciência Cardiovasculares, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE: CARDIOLOGIA
E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**ESTUDO DE CUSTOS EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO
TRANSMISSÍVEIS: MANEJO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER HEREDITÁRIO**

Autor: Rosane Paixão Schlatter

Orientadora: Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk

*Tese submetida como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor ao Programa de
Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciência Cardiovasculares, da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.*

Porto Alegre

2016

CIP - Catalogação na Publicação

Schlatter, Rosane Paixão

ESTUDO DE CUSTOS EM DOENÇAS CRÔNICAS NÃO
TRANSMISSÍVEIS: MANEJO DA CARDIOPATIA ISQUÊMICA E
DIAGNÓSTICO PRECOCE DE CÂNCER HEREDITÁRIO / Rosane
Paixão Schlatter. -- 2016.

123 f.

Orientador: Carisi Anne Polanczyk.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Custos da doença. 2. Cardiopatia isquêmica. 3.
Técnicas de diagnóstico molecular. 4. Câncer
hereditário. 5. Avaliação de Tecnologias em Saúde. I.
Polanczyk, Carisi Anne, orient. II. Título.

AGRADECIMENTOS

À minha família, **Caroline, Guilherme e Gilberto Schlatter** pelo amor, por acreditarem em mim e participarem em todos os momentos do meu desenvolvimento acadêmico.

À minha mãe, **Diocicia Perez Paixão**, pelo amor e por ter me ensinado a gostar dos livros quando eu ainda não tinha aprendido a ler (*in memoriam*).

À minha orientadora, **Profa. Dra. Carisi Anne Polanczyk**, pela confiança, estímulo e orientação em todas as etapas deste trabalho. Pelo exemplo de liderança que nos inspira diariamente a buscar o crescimento intelectual e pessoal.

À **Profa. Dra. Patrícia Ashton Prolla** pelo incentivo e carinho ao longo destes anos de convivência e trabalho conjunto. Por compartilhar seus ideais e oportunizar que eu participe deles.

Ao **Prof. Dr. Maurício Guidi Saueressig** pelo incentivo e oportunidade de participar em seus projetos.

À **Vânia Naomi Hirakata** pela parceria e aulas de estatística que tornaram este trabalho possível, minha eterna gratidão.

À **Sabrina Dias** pela amizade, carinho e apoio ao longo dos anos.

Aos professores e colegas do **Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares**, em especial, **Prof. Dr. Flávio Fuchs e Profa. Dra. Sandra Fuchs**, pelo incentivo recebido ao longo desta trajetória, pela confiança e oportunidade de participar em seus projetos.

Ao **Prof. Dr. Eduardo Pandolfi Passos**, coordenador, e aos colegas do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, em especial, **Prof. Dr. José Roberto Goldim, Profa. Dra. Úrsula Matte, Eliane Reisdorfer e Rosa Maidana** pelo incentivo ao longo destes anos.

Aos colegas do **Instituto de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, em especial, **Dra. Mariana Furtado, Angélica Zanotto, Yuri Machado, Luiz Dibe Filho e Mauren Haeffner** pelo apoio e agradáveis momentos de troca de ideias.

Ao **Hospital de Clínicas de Porto Alegre**, em especial, aos dirigentes **Prof.Dr.Amarilio Vieira de Macedo Neto e Profa.Dra.Nadine Clausell**, pelo estímulo ao crescimento acadêmico.

LISTA DE ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ABC	Custeio baseado em Atividade
AGH	Aplicativo de Gestão Hospitalar
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
CCS	Classe funcional
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e de Problemas Relacionados a Saúde
CK	Creatinofosfoquinase
CK-MB	Creatinofosfoquinase Fração MB
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	Doença arterial coronariana
EQU	Exame qualitativo de urina
GLM	Modelos Lineares Generalizados
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IPCA	Índice Nacional de Preços Amplo
LPM	Lista de Procedimentos Médicos
MAPA	Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial
MS	Ministério da Saúde
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PIB	Produto Interno Bruto
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RNCF	Rede Nacional de Câncer Familiar
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Transaminase Glutâmico-Oxalacética
TGP	Transaminase Glutâmico-Pirúvica
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

LISTA DE ABREVIATURAS EM INGLÊS

ABC	Activity-Based Costing
AGH	Application for Hospital Management
ANS	National Health Agency
CADTH	The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
DNA	Deoxyribonucleic acid
FDA	Food and Drug Administration
HRM	High Resolution Melting
HTAI	Health Technology Assessment International
LFL	Li-Fraumeni-Like Syndrome
LFS	Li-Fraumeni Syndrome
MLPA	Multiplex ligation probe amplification
MSY	Microsatellite instability
NICE	National Institute for Clinical Excellence
PCR	Polymerase chain reaction
PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction followed by Restriction Fragment Length Polymorphism analysis
QALY/AVAQ	Ano de Vida Ajustado por Qualidade
SOP	Standard Operating Procedure
TaqMan	Real-time TaqMan PCR

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo 1

Tabela 1 - Características basais da população (n = 330)	44
Tabela 2 - Preços unitários do Sistema Único de Saúde.....	45
Tabela 3 - Custos totais ambulatoriais para o SUS	46
Tabela 4 - Custos médios por internação e totais cumulativos no período de seguimento	47
Tabela 5 - Custos totais por paciente considerando ambulatório e internação	48
Tabela 6 - Custo anual mediano por paciente estratificado por preditores clínicos.....	49
Figura 1 - Proporção dos custos individualizados no custo total durante o seguimento	50
Figura 2 - Custo total no Sistema Único de Saúde por ano de seguimento (em mediana)	51
Figura 3 - Custo total médio para o SUS por número de eventos maiores (cirurgia de revascularização do miocárdio, internação e óbito)	52
Figura 4 - Custo anual por paciente para o SUS considerando as probabilidades estimadas de acordo com os preditores clínicos significantes na análise bivariada (angina instável, angioplastia, cirurgia de revascularização, diabete, hipertensão e obesidade)	53
Tabela S7 - Custos com medicamentos	54
Tabela S8 - Quantitativo de exames realizados na internação no período de seguimento	55
Tabela S9 - Quantitativo total de exames realizados no seguimento	56

Artigo 2

Table 1 - Cost calculation for polymerase chain reaction (PCR) technique	72
Table 2 - Change in costs (%) according to the use of available capacity	73
Table 3 - Cost calculation for the complete analysis of the coding sequence of <i>BRCA</i> genes by Sanger sequencing using 100 % of installed capacity	74
Table S1 - DNA isolation from peripheral blood (Commercial column extraction kit – GE) for 12 samples (*)	75
Table S2 - DNA isolation from peripheral blood (Commercial kit – GENTRA Puregene) for 16 samples	76
Table S3 - DNA isolation from formalin fixed paraffin embedded tissue (Commercial kit PROMEGA) for 24 samples (*)	77
Table S4 - DNA quantification using the Nanodrop equipment for 100 samples (*)	78
Table S5 - MLPA (12 samples and 4 controls) (*)	79

Table S6 - PCR product purification for 96 samples (*)	80
Table S7 - Sanger sequencing 96 samples – unlabelled (*)	81
Table S8 - Microsatellite instability (MSI) – (94 samples + 2 controls)	82
Table S9 - Immunohistochemistry panel – 4 antibodies against MMR proteins, per patient	83
Table S10 - Preparation of formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tissue for scraping before DNA extraction	84
Table S11 - Summary Available Capacity	85
Artigo 3	
Table 1 - Features of each <i>TP53</i> -p.R337H genotyping method	104
Table 2 - Costs of the <i>TP53</i> -p.R337H analysis for one patient	105
Figure 1 - Costs of each analytical step of <i>TP53</i> -p.R337H genotyping by different methods for one patient	106
Figure 2 - (A) Cost variation of HRM analysis for screening of the <i>TP53</i> -p.R337H mutation according to estimated mutation prevalence, in comparison to costs of sanger sequencing, real-time TaqMan PCR and PCR-RFLP. (B) Expected mutation prevalence scenario	107
Table S1 - Costs of <i>TP53</i> -p.R337H genotyping for 100 patients according to expected mutation prevalence	108
Figure S1 - Representative images of results obtained with the different genotyping methodologies employed for <i>TP53</i> -p.R337H analysis	109

RESUMO

Este estudo teve como objetivo realizar estudos de custos sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde em dois temas relevantes para a saúde da população: o manejo clínico da cardiopatia isquêmica e os exames de diagnóstico molecular para rastreamento precoce de câncer hereditário. O estudo contempla a revisão teórica de avaliações econômicas e custos em saúde que consistiram no arcabouço conceitual para os dois temas. Para o estudo na área de cardiopatia isquêmica foi realizada uma coorte retrospectiva com 330 pacientes acompanhados em ambulatório especializado para os quais foram identificados e valorados os recursos utilizados em nível ambulatorial e hospitalar. Os resultados são apresentados no artigo 1.

Nos estudos para avaliação de método diagnóstico, o câncer hereditário foi o tema escolhido, realizando-se a identificação dos custos operacionais na realização de diferentes testes para verificação de mutação do gene BRCA1 no câncer de mama hereditário no artigo 2 e para a identificação da mutação do gene TP53 p.R337H relacionado à predisposição de câncer familiar no artigo 3.

Esses três estudos poderão subsidiar pesquisas em outras áreas clínicas e futuras avaliações de custo-efetividade de estratégias terapêuticas nos temas abordados.

Palavras-chave: Avaliação Econômica em Saúde. Custos da Doença. Cardiopatia Isquêmica. Técnicas de Diagnóstico Molecular. Oncogenética.

ABSTRACT

This study aimed to do direct costs analysis from the perspective of the Brazilian public health system, covering two topics which are relevant to the health of the Brazilian population: the clinical management of ischemic cardiomyopathy and of molecular diagnostic technologies for early screening in cancer genetics. The study includes a theoretical review of economic evaluations and of appropriation of costs related to health that composed the conceptual framework for the two topics. For the study of ischemic cardiomyopathy, we did a retrospective cohort with 330 patients followed in a specialized ambulatory, for whom the resources utilized in ambulatory and in-patient level were identified and valued and used as model. The results are presented in article 1.

In the studies to evaluation of diagnosis method, hereditary cancer was the chosen subject and we did the identification of operational costs involved in the testing for the mutation of the BRCA1 gene in hereditary breast cancer in article 2 and in the testing for the mutation of the TP53 p.R337H gene, which relates to the predisposition to familial cancer, in article 3.

These three studies may subsidize research in other clinical fields, as well as future cost-effectiveness evaluations of therapeutic strategies regarding the broached subjects.

Keywords: Economic Evaluation. Costs analysis. Coronary Artery Disease. Molecular Diagnostic Technologies. Oncogenetic.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 JUSTIFICATIVA	3
1.2 OBJETIVOS	4
1.2.1 Objetivo Geral	4
1.2.2 Objetivos Específicos	4
2 REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE.....	5
2.2 ANÁLISES ECONÔMICAS EM SAÚDE.....	7
2.2.1 Tipo de Análises	9
2.2.1.1 Análise de Custo-efetividade.....	10
2.2.1.2 Análise de Custo-utilidade.....	11
2.2.1.3 Análise de Custo-minimização	12
2.2.1.4 Análise de Custo-benefício.....	13
2.2.1.5 Análise de Custos da Doença	14
2.3 CUSTOS EM SAÚDE.....	15
2.3.1 Estimativas de Custos	17
2.3.2 Métodos de Custeio	18
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	20
ARTIGO 2: COSTS OF GENETIC TESTING: SUPPORTING BRAZILIAN PUBLIC POLICIES FOR THE INCORPORATING OF MOLECULAR DIAGNOSTIC TECHNOLOGIES.....	24
Erro! Indicador não definido.	

1 INTRODUÇÃO

Nas duas últimas décadas, os gastos em saúde vêm aumentando em diversos países, independente do seu nível de desenvolvimento. Representavam 7% do Produto Interno Bruto (PIB) mundial na década de 2000 e passaram para 9,5% em 2012 conforme dados da Organização Mundial de Saúde¹.

Entre os fatores que contribuem para esse aumento encontram-se o crescimento da população, as maiores taxas de expectativa de vida, a redução da mortalidade infantil, a ampliação do acesso à assistência à saúde através de políticas públicas e a introdução de novas tecnologias para a prestação de cuidados em saúde¹.

Contudo, maiores dispêndios nos gastos em saúde não garantem melhores condições de saúde coletiva, nem equidade no acesso aos serviços. Nos países desenvolvidos, as políticas públicas concentram-se em buscar eficiência, efetividade e equidade nos gastos enquanto que nos países em desenvolvimento, o foco consiste na acessibilidade, melhoria da qualidade dos serviços e na eficiência dos gastos em função da concorrência do financiamento em saúde com outras necessidades de desenvolvimento econômico e social².

As novas tecnologias mudaram o cenário da prestação de cuidados através do desenvolvimento de produtos mais eficazes para a prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, contribuindo para a melhoria de indicadores epidemiológicos de saúde pública no decorrer das décadas de 1980 e 1990. Se por um lado as novas tecnologias refletiram em avanços na prática assistencial, por outro, têm sido consideradas como um dos principais fatores do crescimento de gastos no setor saúde devido a sua rápida adoção e difusão^{3,4}.

As tecnologias em saúde incluem:

Medicamentos, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população⁵.

Característica própria das tecnologias em saúde é o caráter complementar ou cumulativo, ou seja, a nova tecnologia não substitui a anterior e sim, é utilizada concomitantemente, o que contribui para o aumento dos custos em saúde.

A alteração no perfil demográfico e epidemiológico das populações, o aumento dos gastos com a saúde, a necessidade de equilibrar os orçamentos públicos e buscar a eficiência na alocação dos recursos atendendo às demandas sociais oportunizaram o crescimento da área de Economia em Saúde que pode ser definida como:

A área de conhecimento que objetiva o estudo das condições ótimas de distribuição dos recursos disponíveis para assegurar à população a melhor assistência à saúde e o melhor estado de saúde possível, tendo em conta meios e recursos limitados⁶.

Um dos campos de atuação da Economia da Saúde consiste na realização de avaliações econômicas da introdução de novas tecnologias no setor saúde para auxílio no processo de tomada de decisão em relação à introdução ou não destas tecnologias nos Sistemas de Saúde.

Países como Austrália, Canadá, Inglaterra e Estados Unidos implantaram diretrizes próprias para avaliação de tecnologias em saúde que incluem a avaliação econômica como requisito básico para análise pelo órgão regulador que recomendará sua inserção ou não no Sistema. No Brasil, o Ministério da Saúde vem seguindo a mesma linha de conduta e desde a década de 2000 desenvolve estratégias e ações para implantar a avaliação de tecnologias em saúde como prática institucionalizada.

Parte importante para a realização de avaliações econômicas é a determinação dos custos da doença (*cost-of-illness studies*) que consistem em identificar e valorar os recursos associados a um determinado agravo de saúde a fim de avaliar o impacto econômico no Sistema de Saúde e fornecer subsídios para as decisões de alocação de recursos e definições de políticas públicas de saúde⁷. Contudo, na literatura nacional são escassas as publicações que se dedicam ao estudo dos custos das doenças talvez em parte, por serem consideradas avaliações econômicas parciais tendo em vista que não consideram segurança, efetividade e eficácia em suas análises.

Neste contexto, este projeto visa o desenvolvimento de análises de custos na área de cardiologia e oncogenética como forma de contribuir para o desenvolvimento na área de avaliações econômicas em saúde.

1.1 JUSTIFICATIVA

Devido ao impacto crescente dos custos associados à absorção de tecnologias em saúde e ao aumento da demanda dos usuários pelos serviços de assistência à saúde, cabe ao gestor público a responsabilidade pela utilização racional dos recursos de forma a atender os direitos e o bem-estar social da coletividade. A avaliação de tecnologias em saúde subsidia o gestor na tomada de decisão com base em evidências científicas abrangendo questões clínicas (segurança, eficácia, efetividade), éticas, legais e de acessibilidade (análises de custos, restrições de uso, preços, oferta pelo setor público).

Nas últimas décadas aumentaram o número de ensaios clínicos que avaliam medicamentos, dispositivos médicos e procedimentos e incluem a análise econômica como parte do estudo devido às exigências dos órgãos reguladores de alguns países.

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) definiu em 2006 a política de incorporação de novas tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) preconizando a avaliação econômica como item fundamental para a análise da incorporação de novas tecnologias⁵. Em 2007, um grupo de trabalho designado pelo MS elaborou a versão inicial das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (ATS) para o Ministério da Saúde com a finalidade de padronizar as avaliações realizadas por pesquisadores e técnicos do Ministério, permitindo a possibilidade de revisão e reprodução dos estudos⁸. E em 2011, foi criada a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do sistema⁹. Estas iniciativas propiciaram o crescimento dos estudos de ATS desenhados e conduzidos na realidade da saúde da população brasileira.

Nesse contexto, este projeto se insere na Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde, especificamente na subagenda “Avaliação de Tecnologias e Economia em Saúde” voltada ao desenvolvimento de estudos de análise econômica de novas tecnologias e do impacto da incorporação destas no SUS através da realização de três estudos de avaliação de custos na área de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). O primeiro estudo volta-se à estimativa dos custos na área de doenças cardiovasculares, especificamente o manejo da cardiopatia isquêmica e

o segundo e o terceiro estimam os custos de exames moleculares de diagnóstico para rastreamento precoce na área de oncogenética.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Realizar avaliações de custos na área da saúde abordando manejo clínico e métodos diagnósticos na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) em temas relevantes para a saúde da população brasileira.

1.2.2 Objetivos Específicos

Artigo 1: Estimar os custos diretos do manejo da cardiopatia isquêmica em coorte de pacientes do ambulatório do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 2000 a outubro de 2015 na perspectiva do Sistema Único de Saúde;

Artigo 2: Identificar os custos operacionais para testes de diagnóstico molecular de algumas doenças relacionadas a câncer hereditário e priorizadas pela Rede Nacional de Câncer Familiar (RNCF);

Artigo 3: Identificar os custos operacionais de diferentes métodos de genotipagem para identificação de predisposição à câncer através da mutação p.R337H em TP53 considerando a capacidade instalada do laboratório.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A abordagem conceitual que embasa os métodos de avaliação econômica surgiu por volta de 1935 quando Lionel Robbins sistematizou a economicidade das ações humanas ao considerar que o homem age economicamente quando faz uma escolha entre opções para atingir um determinado estágio de prosperidade e bem-estar individual ou coletivo. Desta forma, qualquer decisão para alocar recursos implica em uma relação entre custos que são os meios utilizados e benefícios que são os fins alcançados, bem como na ocorrência de custos de oportunidade que se referem a outros fins que poderiam ter sido alcançados com os mesmos recursos¹⁰.

Qualquer que seja o nível de desenvolvimento de uma sociedade, ela enfrentará o dilema de como aplicar os recursos escassos de forma a obter o máximo aproveitamento e atingir o fim desejado. Este dilema fundamenta a avaliação econômica em dois pontos principais, a escassez de recursos e a determinação de prioridades. Avaliações econômicas podem, também, ser utilizadas para prover informações sobre os custos dos serviços destinados ao bem-estar social em diferentes perspectivas, como por exemplo, do prestador do serviço, do órgão financiador e dos usuários e para avaliar a relação entre custos e eficácia dos serviços e direcionar o planejamento de políticas públicas¹¹.

Na área da saúde, o conceito econômico de escassez foi introduzido a partir do alto custo de incorporação de novas tecnologias e frente à necessidade de atender uma demanda por serviços cada vez maior com o mesmo nível de recursos. A necessidade permanente de decidir em qual alternativa os recursos seriam aplicados possibilitou a introdução da avaliação econômica como instrumento de apoio à tomada de decisão e o surgimento da Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) como um campo específico.

A ATS é:

Uma área multidisciplinar que tem como objetivo fornecer aos tomadores de decisão as informações sobre os possíveis impactos e consequências de uma nova tecnologia ou de mudanças em uma tecnologia estabelecida de forma hierarquizada e considerando as implicações econômicas, sociais, políticas, ambientais e legais para a sociedade¹².

No contexto internacional, a ATS é centrada no Modelo de Medicina Baseada em Evidências e abrange procedimentos, equipamentos e medicamentos considerando diversos aspectos como segurança, eficácia, efetividade, custo-efetividade e consequências sociais, econômicas e éticas. Desta forma, a ATS coleta informações sistematizadas sobre as novas tecnologias e avalia o impacto micro e macroeconômico. No campo microeconômico, a avaliação considera os benefícios e os custos da nova tecnologia comparando-os com alternativas existentes e no macroeconômico, avalia os impactos da nova tecnologia nos programas de saúde, nas políticas públicas e no sistema de saúde.

Atualmente, diversos países adotam a ATS como item obrigatório para a inclusão de novas tecnologias no sistema de saúde, como por exemplo, Austrália, Canadá, Estados Unidos e Inglaterra. Na Inglaterra, o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) fornece orientações, estabelece normas de qualidade, seleciona e avalia tecnologias médicas que tenham potencial para oferecer benefícios substanciais para os pacientes ou para o sistema, incluindo em seus estudos avaliações econômicas sobre a tecnologia. Na tomada de decisão, são considerados os fatores de eficácia, efetividade, custo-efetividade, benefícios clínicos e questões éticas. Desta forma, algumas tecnologias que tragam resultados econômicos desfavoráveis podem ser incluídas no sistema em funções das questões clínicas ou éticas¹³.

No Canadá, a *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) apoia avaliações baseadas em evidências em temas de interesse para o sistema público de saúde. Os relatórios da CADTH avaliam tecnologias de saúde, incluindo medicamentos, dispositivos, sistemas e serviços, em geral, que tenham evidências disponíveis, considerando eficácia clínica, custo-efetividade e impacto social e econômico no sistema. Com um sistema de saúde descentralizado, mais recentemente tem havido críticas às avaliações realizadas em nível local, à burocratização do processo e à falta de informação sobre a influência que as avaliações econômicas têm na decisão¹⁴. Desde 1998, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) exige a apresentação de avaliações econômicas dos produtos para os quais a indústria solicita registro, contudo, estas informações ficam restritas a agência.

Iniciativas do Ministério da Saúde brasileiro, a partir da década de 2000, vêm tentando introduzir a avaliação econômica para as novas tecnologias propostas ao SUS. Em 2002, foram estabelecidos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas para a lista de medicamentos excepcionais do SUS, considerando eficácia e efetividade e em 2003, o processo de registro de medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos no país passa a exigir informações econômicas sobre o produto. Outras iniciativas governamentais foram a criação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS) em 2008 com o objetivo de:

Produzir e disseminar estudos e pesquisas prioritárias no campo de ATS, padronizar metodologias, monitorar o horizonte tecnológico, validar a qualidade dos estudos e promover o uso de evidência científica para o processo de tomada de decisão em saúde¹⁵.

E a aprovação da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde cujo objetivo é “maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população a tecnologias efetivas e seguras, em condições de equidade”¹⁵.

2.2 ANÁLISES ECONÔMICAS EM SAÚDE

Avaliações econômicas consistem na análise comparativa dos cursos alternativos de ação tanto em termos de custos como de consequências. Portanto, a tarefa básica de qualquer análise econômica é identificar, medir, valorar e comparar os custos e consequências das alternativas que estão sendo consideradas. Visam a eficiência técnica, ou seja, o melhor uso dos recursos e a eficiência alocativa que consiste na distribuição dos recursos entre diferentes programas ou intervenções para atingir o mais alto nível de bem-estar social^{16,17}.

As Avaliações de Tecnologias em Saúde são avaliações econômicas voltadas à análise das consequências da adoção de novas tecnologias na área da saúde. A *Health Technology Assessment International* (HTAI) define a ATS como a avaliação sistemática das propriedades, efeitos e outros impactos das tecnologias de cuidados de saúde de forma a fornecer informações objetivas para apoiar decisões de saúde e formulação de políticas públicas em todos os níveis de governo a partir da identificação, valoração e comparação dos custos e as consequências das

alternativas disponíveis atribuindo um valor econômico para cada intervenção ou programa^{18,19,20}.

Avaliações econômicas tem como arcabouço teórico a economia do bem-estar que preocupa-se com o bem-estar geral da sociedade avaliando a eficiência econômica e a distribuição de renda²¹. Na literatura são identificadas duas abordagens de avaliações econômicas em saúde: *welfarism* e *extra-welfarism*. A abordagem welfarista considera os seguintes princípios²²:

1. da utilidade: os indivíduos racionalmente maximizam o seu bem-estar, ordenando as opções e escolhendo a preferida;
2. da soberania individual: os indivíduos são eles próprios os melhores juízes para avaliar o que mais contribui para o seu bem-estar e qual o valor desta contribuição;
3. do consequencialismo: utilidade é derivada dos resultados do comportamento e processos;
4. do assistencialismo: julgamento do estado ótimo apenas por informações de utilidade.

Um dos fundamentos utilizados para o julgamento do bem-estar social é o critério ótimo de Pareto que considera que uma melhora em um determinado grupo não pode prejudicar outro, porque isto seria uma ineficiência do sistema.

Por outro lado, a abordagem *extra-welfarista* permite a utilização de outros desfechos, rejeita o foco exclusivo na utilidade individual e o substitui por saúde, de forma mais ampla, incluindo outras dimensões para análise além da utilidade individual. Possibilita, ainda, a ponderação dos resultados de acordo com princípios que não precisam ser baseados em preferência e a realização de comparações interpessoais de bem-estar em diferentes dimensões indo além do critério econômico de Pareto²³.

O ponto comum entre as duas concepções teóricas é que a avaliação econômica em saúde possibilita a comparação de diferentes intervenções em saúde utilizando-se de técnicas de análise de custos e seus resultados podem fornecer subsídios aos gestores para tomada de decisão.

Nos estudos econômicos é fundamental a definição da perspectiva da análise que será realizada, ou seja, a ótica em que serão analisados os custos ou a quem ele se dirige ou interessa. Esta é uma decisão que determina que tipos de custos e efeitos serão analisados e valorados. As perspectivas mais comumente utilizadas são as que consideram o ponto de vista do paciente e familiares, dos hospitais, do setor público, das seguradoras de saúde ou da sociedade e de cada uma delas deriva um efeito econômico diferenciado na apuração dos custos³.

2.2.1 Tipo de Análises

Segundo o MS¹², a avaliação das intervenções em saúde pode ser descrita em seis etapas: (1) demonstração da segurança do produto através de estudos experimentais e clínicos, (2) demonstração da eficácia da intervenção que consiste no resultado global que pode ser obtido quando aplicada em condições ideais, (3) avaliação da efetividade, ou seja, do efeito da intervenção quando utilizada na rotina diária, (4) avaliação da eficiência que considera a efetividade e os recursos necessários para sua implementação, (5) verificação da disponibilidade da intervenção para os usuários e (6) verificação da distribuição das tecnologias e prestação de serviços considerando quem ganha e quem perde na escolha de uma intervenção ou outra.

A análise de tecnologias em saúde nem sempre deve incorporar um estudo econômico. Produtos que comprovadamente possuem maior efetividade e menor custo global em relação a uma alternativa são mais eficientes e devem ser incorporados. No entanto, para produtos que tenham a mesma efetividade e diferente custo é indispensável a realização da avaliação econômica completa que consiste na avaliação dos desfechos em relação aos benefícios e custos para duas ou mais alternativas de intervenção. As análises comumente empregadas em avaliações econômicas completas em saúde são do tipo custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício. Todas avaliam os custos dos programas em unidades monetárias e diferem conforme o desfecho a ser medido e na forma como os benefícios são medidos e expressos²⁴.

Outros tipos de análises econômicas, ditas parciais, também são importantes, pois, fornecem informações complementares sobre as tecnologias ou indicam os efeitos macroeconômicos da incorporação de nova tecnologia no sistema de saúde. Entre elas, destacam-se os estudos de custos da doença e os de impacto orçamentário.

2.2.1.1 Análise de Custo-efetividade

A análise de custo-efetividade é a abordagem mais adotada para a avaliação dos benefícios das intervenções em saúde em uma condição ou serviço específico. Este tipo de análise compara os benefícios e os custos de duas ou mais intervenções que utilizam a mesma unidade de medida em determinada condição de saúde para atingir o mesmo objetivo. O objetivo é informar qual das opções representa um maior benefício e a qual custo incremental, ou seja, o custo adicional para atingir uma unidade extra de benefício clínico. Sua maior aplicabilidade na área da saúde é na comparação entre alternativas exclusivas que competem entre si e, portanto, não podem ser implementadas concomitantemente^{12,25}. Um exemplo desta abordagem seria identificar qual é a melhor estratégia para alcançar a meta de cobertura universal do programa de vacinações, se vacinação de rotina, vacinação aprazada ou vacinação em massa, conforme os custos e a efetividade de cada uma²⁶.

A realização de análises de custo-efetividade, em geral, abrange as seguintes etapas: definição e quantificação da meta; definição das diferentes estratégias alternativas para alcançar a meta; identificação e cálculo dos custos de cada estratégia; identificação e cálculo da efetividade de cada estratégia; análise do custo, da efetividade e da relação custo-efetividade de cada estratégia e por fim, análise de sensibilidade.

Na análise de custo-efetividade não se atribui valor monetário aos impactos das intervenções, ao invés disto, utiliza-se unidades naturais de desfechos como, por exemplo, anos de vida ganhos e mortes evitadas, sendo importante selecionar a unidade mais adequada à área e de maior impacto para a análise. Na avaliação das intervenções, o cálculo da razão de custo incremental de duas estratégias é a diferença entre o custo das duas intervenções dividida pela diferença das suas efetividades^{12,27}.

As análises de custo-efetividade iniciam com a identificação dos processos mediante os quais os insumos se transformam em serviços de saúde. Uma vez quantificados esses insumos, passa-se à etapa da elaboração da função de custos na qual é calculado o custo dos insumos integrantes do processo produtivo de cada estratégia. Dessa forma, deve-se destacar que a técnica de apuração de custos incorporada nessas análises utiliza intensamente o método do rateio.

A análise de custo-efetividade apresenta algumas desvantagens, dentre as quais, a impossibilidade de comparar intervenções com unidades em diferentes escalas, como por exemplo, casos de câncer de mama detectados versus casos de sífilis evitados, e, de se avaliar desfechos primários e secundários simultaneamente.

2.2.1.2 Análise de Custo-utilidade

Na análise de custo-utilidade, um tipo especial de custo-efetividade, os benefícios da intervenção são medidos em relação à qualidade de vida relacionada à saúde. Destinam-se a estudos que comparam diferentes tratamentos, em geral, para pacientes crônicos. A unidade de comparação é a relação custo/sobrevida, na qual a sobrevida é quantificada por uma unidade qualitativa Anos de Vida Ajustados por Qualidade (AVAQ), que leva em conta o tempo e a qualidade da sobrevida decorrente de distintos tipos de intervenção^{12,26}.

Estudos de custo-utilidade racionalizam a questão relativa as doenças crônicas: considerando os recursos limitados e o alto custo do tratamento dessas doenças, qual é a alternativa que proporciona melhor e mais longa sobrevida a mais pacientes²⁹? Um exemplo seria a comparação de cirurgia de revascularização do miocárdio e angioplastia como alternativa de tratamentos para pacientes com cardiopatia isquêmica considerando o custo do procedimento em relação ao seu impacto em termos de AVAQ's.

O objetivo consiste em valorar quanto cada benefício ganhou em termos de qualidade (AVAQ's) avaliada por instrumentos padronizados que medem estados de saúde em relação à preferência do indivíduo pelo estado de saúde propiciado por diferentes tecnologias em uma escala que varia entre saúde perfeita (1) e morte (0)²⁸.

Feito o ajuste da qualidade, os pesos são multiplicados pelo tempo gasto em cada resultado e somados para fornecer o número de anos de vida ajustados pela qualidade. A análise é realizada através da diferença entre os custos dos tratamentos dividida pela diferença dos AVAQ's. Os resultados são expressos em termos de custo adicional por AVAQ's ganho para a intervenção e os recursos devem ser direcionados para as intervenções que envolvam o menor custo por razão de AVAQ's ²⁹.

Este tipo de avaliação é recomendado quando as intervenções têm um impacto na sobrevida do paciente ou quando aumentam a qualidade de vida sem alterar as condições de sobrevida. A principal vantagem deste tipo de análise consiste na utilização de um desfecho genérico que permite que se façam comparações entre diferentes condições e intervenções, facilitando a alocação de recursos com base na maximização dos ganhos em saúde.

2.2.1.3 Análise de Custo-minimização

A análise de custo-minimização é realizada quando existem evidências de que as intervenções são igualmente efetivas, do ponto de vista clínico, necessitando apenas a comparação dos custos de cada intervenção para determinar a intervenção de menor custo.

A principal vantagem desta abordagem é a simplicidade, uma vez que reduz tempo e recursos em relação a uma avaliação econômica completa. Contudo, pode apresentar baixa precisão caso a avaliação de desfechos e de custos tenha sido feita para populações diferentes ou em períodos de tempo diferentes, como por exemplo, dados sobre a eficácia de um serviço coletados há cinco anos e na data atual não possuem o mesmo impacto sobre os desfechos¹¹.

Estudos de custo-minimização são utilizados raramente porque exigem que diferentes intervenções apresentem a mesma efetividade clínica³⁰.

2.2.1.4 Análise de Custo-benefício

A análise de custo-benefício considera todos os aspectos da eficiência alocativa das intervenções e possibilita a comparação entre duas ou mais alternativas de intervenção avaliando os custos e os benefícios diretos e indiretos gerados em unidades monetárias e permitindo a comparação de resultados do estudo com os de outras intervenções. Os resultados gerados indicam se investir em uma estratégia específica apresenta ganho ou perda líquida e podem auxiliar os gestores a escolher entre vários programas ou estratégias dentro de um programa.

O conceito econômico subjacente é o do custo de oportunidade que representa o valor de um fator de produção aplicado a uma determinada escolha sendo o custo de oportunidade a renda líquida gerada pelo fator de produção em seu melhor uso alternativo. Por exemplo, o custo de oportunidade de um capital aplicado em um negócio é o valor que ele geraria em termos de remuneração em outra aplicação³¹.

Nas análises de custo-benefício, um valor monetário é atribuído aos benefícios ou impactos da intervenção em saúde e os resultados são apresentados em benefícios líquidos que consistem nos benefícios da intervenção subtraindo-se os custos da intervenção. As abordagens mais utilizadas para atribuir valor monetário nas análises de custo-benefício são o “capital humano” e *willingness-to-pay* (disposição-de-pagar). A abordagem do capital humano estima o valor presente de rendimentos futuros do indivíduo em condições saudáveis, ou seja, quantifica quanto o indivíduo deixa de produzir para a sociedade devido a agravos na saúde ou morte.

De acordo com a teoria do bem-estar, o benefício que um indivíduo recebe de um serviço é definido como a disposição máxima ou *willingness-to-pay* que ele está disposto a pagar por este serviço e o benefício para a sociedade é a soma da disposição de pagar de cada indivíduo. Desta forma, as condições e saúde são avaliadas pelo valor máximo que os indivíduos estão dispostos a pagar por uma intervenção que reduza as probabilidades de desfechos não desejados. A intervenção deve ser adotada se os benefícios excedem os custos, considerando as restrições orçamentárias³².

A escolha do tipo de avaliação econômica deve considerar adequação a estratégia que se vai avaliar, informações disponíveis tanto em bases de dados

primários como secundários, tempo e custos necessários para realização da análise e abordagens e estudos prévios realizados no tema.

2.2.1.5 Análise de Custos da Doença

Análises de custos da doença (*cost-of-illness studies*) consistem em um método descritivo para estimar o uso de recursos e os gastos a ele associados, sendo consideradas avaliações econômicas parciais tendo em vista que consideram somente os custos do uso da tecnologia, não abordando os efeitos na saúde do indivíduo como, por exemplo, segurança, eficácia e efetividade⁵.

Estes estudos combinam custos diretos, indiretos e intangíveis para estimar o impacto econômico de uma doença para a sociedade. Quando relacionados a dados epidemiológicos, estes estudos auxiliam na mensuração do impacto da doença para a sociedade e podem ser utilizados para identificar as doenças que mais comprometem o orçamento em saúde e orientar a alocação de recursos em políticas de cuidados e prevenção à saúde. Além da relevância para a saúde pública, a realização de estudos de custos em saúde é uma etapa importante para a realização de análises econômicas completas como estudos de custo-efetividade e custo-benefício, que comparam diferentes intervenções a fim de subsidiar a escolha da melhor delas^{7,33,34}.

Os estudos de custo da doença em geral, abordam o contexto macroeconômico sob a perspectiva da sociedade ou do principal pagador, como o SUS e a SS no Brasil. A perspectiva da sociedade, por definição, é a mais abrangente porque considera todos os custos diretos, indiretos e intangíveis relacionados à intervenção e suas consequências, representando o interesse público geral³⁵.

No entanto, a perspectiva da sociedade requer grande número de dados disponíveis o que por vezes, torna difícil a sua realização, como por exemplo, no estudo de doenças raras. Nos casos em que as fontes disponíveis de dados confiáveis provêm do terceiro pagador, a perspectiva a ser utilizada é a do principal pagador. É importante salientar que devido à gama de custos incluídos, a perspectiva da sociedade tende a gerar estimativas de custos mais elevados que em outras perspectivas.

O estudo de custo da doença pode ser relacionado com a incidência ou com a prevalência. Estudos baseados na incidência requerem conhecimento da progressão da doença e da utilização de cuidados, a cada ano, até a cura ou morte, bem como das probabilidades de cura e sobrevivência em cada período. Incluem honorários médicos, custos de morbidade e mortalidade para a coorte incidente. No método da prevalência se estima o custo total da doença incorrido em um período de tempo específico e incluem todos os custos de assistência médica e de morbidade da doença.

Algumas limitações dos estudos de custo de doença são que eles podem demonstrar quais doenças necessitam maior alocação de recursos de prevenção ou tratamento, mas não podem auxiliar na definição de como os recursos devem ser alocados porque não avaliam os benefícios. Além disso, os resultados desses estudos podem variar de acordo com a perspectiva, as fontes de dados, inclusão dos custos indiretos e o horizonte analítico e temporal para o qual os custos e as consequências serão contabilizados^{30,33,34}.

Desta forma, a definição da perspectiva de abordagem do estudo considerando a disponibilidade e confiabilidades dos dados e o detalhamento dos métodos do estudo são fundamentais para que estudos de custos de doença tornem-se uma ferramenta analítica das políticas públicas em saúde.

2.3 CUSTOS EM SAÚDE

A análise de custos em saúde envolve a identificação, quantificação e valoração de todos os recursos usados nos cuidados de saúde. A justificativa fundamental da avaliação econômica é que os recursos são limitados em relação aos seus benefícios potenciais e para maximizar o bem-estar social, deve-se considerar todos os efeitos das decisões que afetam a alocação de recursos de forma direta ou indireta³⁵.

Na estimativa dos custos, alguns conceitos e fatores econômicos devem ser considerados nas análises, tais como custo contábil, econômico e de oportunidade, preços de mercado, inflação, desconto e depreciação.

O custo contábil é voltado às informações relativas à posição financeira e patrimonial da empresa enquanto que o custo econômico considera o custo contábil acrescido do custo de oportunidade. O custo de oportunidade expressa o valor do benefício que poderia ser obtido através da aplicação de recursos na segunda melhor alternativa. O custo de oportunidade é o verdadeiro custo em que a sociedade incorre quando um determinado programa de saúde é incorporado ao sistema, na medida em que os recursos humanos e materiais empregues nesse programa ficam indisponíveis para outros fins. Representa o valor do custo econômico real de um recurso utilizado para a realização de uma intervenção^{16,35,38}.

O preço de mercado ou valor cobrado por um serviço não necessariamente reflete o custo real da intervenção. Assim, é recomendado que sempre que possível seja utilizada a estimativa mais próxima do custo real com valores expressos em uma moeda estável e em um ano específico. Quando os dados abrangem anos diferentes, os custos devem ser ajustados ou valorados em determinado ponto no tempo, ou seja, padronizados. Em estudos retrospectivos, os custos devem ser corrigidos para inflação com a utilização de índice de correção específico para cada ano. Se os custos abrangem despesas ou economias futuras deve-se aplicar a taxa de desconto (*discounting*) tendo em vista que existe um valor temporal associado ao dinheiro, ou seja, as pessoas preferem receber hoje ao invés de no futuro, assim, o valor recebido hoje vale mais do que a mesma quantia recebida numa data posterior. A taxa de desconto geralmente aceita para intervenções em saúde situa-se na faixa de 3% a 5%, podendo variar de 0% a 10% nas análises de sensibilidade^{3,35}.

Nas avaliações econômicas em saúde, os custos são expressos em termos monetários e apresentam-se em três categorias: diretos, indiretos e intangíveis. Estudos detalhados de custo de doença incluem custos diretos e indiretos, embora a perspectiva do estudo possa tornar um ou outro desnecessário. Resumidamente, os custos diretos medem o custo de oportunidade dos recursos utilizados para o tratamento de uma doença em particular, enquanto que os custos indiretos avaliam o valor dos recursos perdidos em função da doença. Os custos intangíveis representam a alteração na qualidade de vida do indivíduo e as consequências da doença em si, como a dor e o sofrimento, sob a forma de medidas de qualidade de vida.

Dependendo do objetivo, os custos podem ser classificados de várias maneiras, sendo que, destacamos as duas consideradas mais importantes neste

estudo. Em relação ao volume de produção, os custos apresentam-se em fixos que são aqueles cujo valor não se altera quando se modifica o volume produzido, em determinado período de tempo e em certa capacidade instalada ou como variáveis, cujo valor se altera na mesma proporção da alteração no volume de produção.

Em relação a sua aplicabilidade, os custos podem ser diretos ou indiretos. Custos diretos são aqueles diretamente incluídos no cálculo dos produtos ou serviços, apresentam a propriedade de serem mensuráveis de forma objetiva, exigindo para isso uma medida de consumo. Custos indiretos são aqueles que não se identificam diretamente dependendo de critério de alocação para serem associados ao produto. Custos operacionais se relacionam aos recursos consumidos na atividade fim ^{35,36,37}.

Os custos diretos podem ser categorizados em médicos (sanitários) e não médicos (não sanitários). Os custos médicos são gerados pela utilização dos serviços de saúde, como as diárias hospitalares, honorários médicos, medicamentos e exames diagnósticos. Os custos não médicos refletem a utilização dos recursos não relacionados à saúde, gerados por consequência da condição e intervenção realizada como, por exemplo, transporte para a unidade de saúde, adaptações domiciliares e em veículos relacionadas à condição de saúde³⁵.

Os custos indiretos são associados com a perda de produtividade econômica em função da morbidade e da mortalidade. Os principais custos indiretos se relacionam com o tempo que o paciente despende para o tratamento, custo associado com familiares ou cuidadores e outros custos associados com doenças como absenteísmo, aposentadorias, pensões precoces e perda de rendimentos.

2.3.1 Estimativas de Custos

Na literatura, encontramos dois métodos para estimar os custos diretos das doenças. O primeiro, conhecido como abordagem de cima para baixo (*top-down approach*) avalia os custos na forma agregada por doença específica através de dados secundários de gastos totais em saúde e das taxas de utilização dos serviços

de saúde para determinar a estimativa de custo da doença específica. Os custos são calculados pela multiplicação do gasto total com saúde pela proporção de serviços utilizados pelo grupo de casos. O segundo método, abordagem de baixo para cima (*bottom-up approach*) utiliza dados primários e parte dos custos individuais coletados para extrapolação para a população. Os custos são calculados pela multiplicação do custo médio do serviço prestado pelo número total de procedimentos realizados e atribuídos à população em questão³⁹.

Para estimativa dos custos indiretos, ou seja, aqueles relacionados à perda de produtividade, os métodos usualmente utilizados são o do capital humano (*human capital approach*) o de fricção de custos (*friction costs method*). A abordagem do capital humano estima a produção perdida (rendimentos brutos) como as habilidades, as experiências e o conhecimento do indivíduo utilizados no processo produtivo. O método de fricção de custos representa o custo associado à reposição do trabalhador doente, ou seja, abrange o custo incorrido entre a saída do trabalhador até o momento da sua substituição. O custo de fricção tem relação direta com o tempo em que a organização restaura sua produção. Existem diversas controvérsias sobre estimativas de custos indiretos, em geral, porque dependendo do método adotado, os custos pode ser superestimados^{39,40,41}.

2.3.2 Métodos de Custeio

Os métodos de custeio definem como deve ser realizada a alocação dos custos dos produtos e podem ter objetivos legais e gerenciais. Alguns métodos de custeio utilizados na área da saúde são o método de custeio por absorção e o custeio baseado em atividade (*Activity-Based Costing - ABC*).

O método de custeio por absorção, também denominado de custeio integral, consiste em apropriar todos os custos incorridos na produção aos bens ou serviços produzidos. Inicialmente, classifica-se os custos em indiretos e diretos, os quais são absorvidos pelos produtos durante o processo de produção. Neste método, a divisão funcional da empresa é realizada em centros de custos ou centros de resultados nos casos em que geram receita. Algumas características dos centros de custos consistem no fato deles serem uma unidade de produção autônoma, com área de abrangência delimitada e geradores de custos. Centros de custos de apoio possuem

uma unidade de rateio definida e utilizada para a distribuição de custos na estrutura funcional. Este método é o único aceito pela legislação brasileira e o mais utilizado na área hospitalar ³⁶.

Do método de custeio por absorção derivam-se o custeio por procedimento e o custeio por patologia ou paciente. O custeio por procedimento compreende todos os insumos utilizados pelo paciente durante a assistência médica. As informações dos custos por procedimentos hospitalares representam a combinação dos custos incorridos na estrutura funcional e a forma como são utilizados na assistência aos pacientes. O custeio por patologia ou paciente envolve todos os custos do tratamento das enfermidades. Esse método exige um bom sistema de custeio por absorção e procedimento e a integração desse sistema por intermédio de códigos unificados de enfermidade e procedimentos⁴².

O custeio baseado em atividade (ABC) identifica as atividades necessárias ao processo de elaboração dos serviços, custeando tais atividades e, por consequência, gerando os custos do serviço. Este método possui como principal característica a transformação do maior número de custos indiretos em diretos, calculando-os a partir das atividades desenvolvidas na instituição. Para isto, o sistema propõe o uso de “direcionadores de custos” (*costdrivers*) que são utilizados para vincular os custos das atividades ao produto ou serviço produzido, apropriando de forma mais exata possível todos os custos e reduzindo o número de atividades que não agregam valor ao produto. Para atribuir os custos das atividades aos produtos, utilizam-se os direcionadores de atividades que estabelecem a relação entre as atividades e os produtos^{35,42,43}.

Apesar das potenciais contribuições ao desenvolvimento da área de custos em saúde e sua aplicabilidade na gestão estratégica de custos, o método ABC é pouco utilizado pelos hospitais públicos brasileiros.

REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. World Health Statistics. World Health Statistics 2015: *part II global health indicators*. Genebra, 2015. [acesso em 2016 jan. 12]. Disponível em: <http://www.who.int/gho/publications>
2. Piola SF, Vianna SM. Estado de uma nação: textos de apoio. Saúde no Brasil: algumas questões sobre o Sistema Único de Saúde (SUS). Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2009. Texto para discussão n° 1391.
3. Ministério da Saúde. Avaliação Econômica em Saúde: desafios para Gestão no Sistema Único de Saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2008.
4. Bech M, Christiansen T, Dunham K, Lauridsen J, Lyttkens CH, McDonald K, et al. The influence of economic incentives and regulatory factors on the adoption of treatment Technologies: A case study of Technologies used to treat heart attacks. *Health Econ.* 2009;(18):1114-1132.
5. Ministério da Saúde. Glossário temático: economia da saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2006.
6. Del Nero CR. O que é economia da saúde. In: Piola SF, Vianna SM. Economia da saúde: conceitos e contribuição para a gestão da saúde. 3. ed. Brasília: IPEA, 2002. Capítulo I p. 5-23.
7. Oliveira ML, Santos LMP, Silva EM. Bases metodológicas para estudos de custos da doença no Brasil. *Rev. Nutr. Campinas*, 2014 set./out.;27(5):585-595.
8. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2009.
9. Presidência da República. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a Assistência Terapêutica e a Incorporação de Tecnologia em Saúde no Âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). [acesso em 2016 jan. 17]. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2011-2014/2011/Lei/L12401.htm

10. Robbins L. An essay on the nature and significance of economic science. 2. ed. London: Macmillan and Co. Limited, 1945.
11. Byford S, Mcdaid D, Sefton T. Because it's worth it: a practical guide to conducting economic evaluations in the social welfare field. 1. ed. 2003. [acesso em 2016 jan. 12]. Disponível em: www.yps-publishing.co.uk
12. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação econômica em saúde: desafios para gestão no Sistema Único de Saúde. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2008.
13. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Medical Technologies Evaluation Programme, Methods guide. April, 2011; p. 1-32.
14. Menon D, Stafinski T. Health technology assessment in Canada: 20 years strong? Value in Health, 2009, 12(S2).
15. Ministério da Saúde, Departamento de Ciência e Tecnologia, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Consolidação da área de avaliação de tecnologias em saúde no Brasil. Rev Saúde Pública, 2010;44(2):381-383.
16. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 2005.
17. Soárez PC. Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra varicela. [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva, 2009.
18. Hailey D. Elements of effectiveness for health technology assessment programs. HTA Initiative. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2003; (9):1-41.
19. Guidelines for the economic evaluation of health technologies. 3. ed. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2006.
20. Mitton C, Donaldson C. Health care priority setting: principles, practice and challenges. Cost Effectiveness and Resource Allocation, 2004;(2):3.
21. Sousa LG de. Economia do bem-estar. Observatorio de la Economía Latinoamericana, 2011;(158). [acesso em 2016 jan. 20]. Disponível em: <http://www.eumed.net/cursecon/ecolat/br>

22. Brouwer WBF, Culyer AJ, Van Exel NJA, Rutten FFH. Welfarism vs. extra-welfarism. *Journal of Health Economics*, 2008;27(2): 325-338.
23. Sancho LG, Dain S. Avaliação em saúde e avaliação econômica em saúde: introdução ao debate sobre seus pontos de interseção. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2012;17(3):765-774.
24. Ribeiro RA, Cruz LN, Polanczyk CA. Avaliação crítica de estudos de custo-efetividade. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Campino ACC, Santi FM, et al. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 402-418.
25. Muenning P, *Cost-effectiveness Analyses in Health: a practical approach*. 2. ed. San Francisco: [s.n], 2008.
26. Ugá MAD. Instrumentos de avaliação econômica dos serviços de saúde: alcances e limitações. In: Piola SF, Vianna SM. *Economia da saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde*. 3. ed. Brasília: [s.n.], 2002. Cap. IX.
27. Valentim, J. *Avaliações econômicas de programas de vacinação: as estimativas de custos em intervenções preventivas*. [Tese de doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Preventiva, 2009.
28. Silva LK. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 2003;8(2):501-520.
29. Campolina AG, Ciconelli RM. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. *Rev Panam Salud Publica*, 2006;19(2):128-136. ISSN 1020-4989
30. Vanni T, Luz PM, Ribeiro RA, Novaes HMD, Polanczyk CA. Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2009 dez.;25(12):2543-2552.
31. Pereira AC, Souza BF, Redaelli DR, Imoniana JO. Custos de oportunidade: conceitos e contabilização. *Caderno de Estudos nº 02*. São Paulo: FIEPECAFI, 1990.
32. Balbinotto Neto G. Análise de custo benefício. 2008. [acesso em: 2016 jan. 14]. Disponível em: <http://www.ppge.ufrgs.br/giacomo/arquivos/finpub/aula7.pdf>

33. Segel JE. Cost-of-Illness studies: a primer. [s.l.]: RTI International. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics, 2006.

34. Garcia MM. Custo da doença e perfil dos pacientes com psoríase moderada a grave atendidos no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. [Tese de doutorado]. Paraná: Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, 2013.

35. Balbinotto Neto G, Garcia RL. Economia da saúde: introdução à farmacoeconomia. [Notas de aula do Curso de Extensão em ATS, Aulas 1-7]. [acesso em: 2016 jan. 08]. Disponível em: <http://www.ppge.ufrgs.br/giacomo/arquivos/farmaco/aula1ats.pdf>

36. Ministério da Saúde, Organização Pan-Americana da Saúde. Introdução à gestão de custos em saúde. Série Gestão e Economia da Saúde v. 2. Brasília, 2013.

37. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Do planejamento ao resultado, 2009. [acesso em: 2016 jan. 10]. Disponível em: <http://www.fhemig.mg.gov.br/pt/publicacoes/peças-gráficas>

38. Pinto MP, Ugá MAD. Os custos de doenças tabaco-relacionadas para o Sistema Único de Saúde. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2010 jun.; 26(6):1234-1245.

39. Vianna DA. Custos e gerenciamento de doenças. [acesso em: 2016 jan. 07]. Disponível em: http://www.iats.com.br/eng/download/Temas_Importantes_na_Sa%FAde.pdf.

40. Sancho LG. Revisando a literatura sobre custo-efetividade e utilidade em saúde. Cad. Saúde Pública, 2008 dez.; 24(12):2735-2746.

41. Ferreira LNN. Avaliação econômica no sector da saúde. [acesso em: 2016 jan. 07]. Disponível em: <http://www.dosalgarves.com/revistas/N13/7rev13.pdf>

42. Ugá MAD, Porto S. Apuração de custos hospitalares. In: Pinto MFT. Custos de doenças tabaco - relacionadas: uma análise sob a perspectiva da economia e da epidemiologia. [Tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública, 2007.

43. Rocha Filho FS. Análise de custos e produtividade de equipes do Programa de Saúde da Família em Fortaleza-Ceará em 2004. [Dissertação de mestrado]. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2005.

ARTIGO 2:**Costs of genetic testing: supporting brazilian public policies for the
incorporating of molecular diagnostic technologies**

Rosane Paixão Schlatter^{1,3,6}

Ursula da Silveira Matte^{4,5}

Carisi Anne Polanczyk^{1,2,3,6}

Patrícia Koehler-Santos⁵

Patricia Ashton-Prolla^{4,7}

1 Graduate Program of Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

2 Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

3 Department of Medicine and Post Graduate Program of Cardiology, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

4 Department of Genetics, Post-Graduation Program in Genetics and Molecular Biology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

5 Laboratory of Gene Therapy, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

6 National Institute for Health Technology Assessment, CNPq, Brazil.

7 Medical Genetics Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

*Corresponding author: Rosane P Schlatter, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil, 90035-903. E-mail: rschlatter.hcpa@gmail.com

Short running title: Costs of Oncogenetic Diagnostics

Abstract

This study identifies and describes the operating costs associated with the molecular diagnosis of diseases such as hereditary cancer. To approximate the costs associated with these tests, data informed by Standard Operating Procedures for various techniques was collected from hospital software and a survey of market prices. Costs were established for four scenarios of capacity utilization to represent the possibility of suboptimal use in research laboratories. Cost description was based on a single site. The results show that only one technique was not impacted by rising costs due to underutilized capacity. Several common techniques were considerably more expensive at 30% capacity, including polymerase chain reaction (180%), microsatellite instability analysis (181%), gene rearrangement analysis by multiplex ligation probe amplification (412%), non-labeled sequencing (173%) and quantitation of nucleic acids (169%). These findings may be relevant for the definition of public policy and suggest that investment of public funds in the establishment of centralized diagnostic research centers would reduce costs to the Public Health System.

Keywords: Molecular diagnosis. Hereditary cancer. Cost analysis.

Introduction

Over the past several decades, there has been a significant increase in the number of medical consultations and hospital admissions due to genetic diseases, especially in large centers and reference hospitals in Brazil (Horovitz et al., 2013). Diagnosis and genetic counseling for individuals and families with genetic diseases involves, in most cases, laboratory exams in the areas of biochemistry, cytogenetics and molecular genetics. Public and private medical services specialized in medical genetics are mainly located in large urban centers, primarily in public and academic institutions that are not always equipped with laboratories and staff to provide the genetic testing needed for diagnosis (Toledo et al. 2012; Melo and Sequeiros, 2012). Furthermore, molecular diagnostic technologies were not added to the list of procedures of the Brazilian Public Health System (SUS) until 2014, and only rare diseases were included at this time. In addition, molecular screening for hereditary cancer was not included as a compulsory coverage procedure of the National Health Agency (ANS) until 2012. Therefore, access to these exams is still very limited for the population as a whole (Horovitz et al., 2013; Vieira et al., 2013).

Estimating the costs of these new technologies would aid in the development of better strategies to enable greater access and equity of care. To support the development of public policy aimed at the inclusion of new molecular diagnostic technologies in the SUS, a multidisciplinary working group evaluated operating costs of different methodologies, using diagnosis of familial cancer as a case study.

Familial Cancer

Although most cancers result from complex interactions between the genetic composition of the individual and the environment, a small percentage of cancers are primarily due to inherited changes that confer a high predisposition to the disease. Individuals with hereditary forms of cancer develop one or more tumors at a young age and can transmit this predisposition to their descendants. Today it is estimated that at least 5-10% of all tumors are associated with inherited genetic disorders, and over 50 distinct syndromes have been described as conferring a predisposition to cancer (Lindor et al., 2008; Weitzel et al., 2012). From the identification of a gene to cancer predisposition, a number of procedures are available that contribute to the best patient care. Among them, molecular diagnostics and predictive tests are available, which are important for clinical assessment and genetic counseling programs for families at risk. These tests are also considered in the preparation of guidelines for screening, early diagnosis and prevention of cancer in these cases (Meiser et al., 2006; Schmidtke and Cassiman, 2010; Garber and Offit, 2005). For example, identifying a germline mutation in the BRCA1 gene, which predisposes the patient to breast cancer, guides the referral to a specialized screening program. This includes an earlier start of mammography, additional imaging tests such as MRI of the breasts with contrast, and discussion of prophylactic mastectomy and salpingo-oophorectomy in women aged 35-40 years. On the other hand, testing negative for a mutation in BRCA1 allows the patient to be monitored in the same manner as any other woman of the same age in the general population, freeing her from intensive screening and decreasing the burden to the health system.

However, at present, there is no health policy for inclusion of individuals with hereditary risk for cancer in the Brazilian Public Health System, which evaluates the cost-effectiveness of preventive methods and early diagnosis in these individuals by comparison to the treatment and rehabilitation of cancer patients. Estimating the operating costs of genetic tests needed for familial cancer diagnosis is an essential step in this process. In this article, we describe the estimated operating costs for molecular diagnostic testing of several diseases prioritized by the National Familial Cancer Network (Brazilian Health Ministry, 2013).

Methods

This is a descriptive and quantitative study performed in 2012 under the auspices of the Public Health System (SUS) as a public service provider. The study utilized data from the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), a public university general and high complexity hospital with care, teaching and research activities. The main figures used in this study were based on a literature review of cost calculation, ownership legislation prevailing in the country and management in health care services (Martins, 2001; Muenning, 2008; Brazilian Health Ministry, 2009; Balbinotto and Jardim, 2013; Brasil, 1990; Brasil, 2004).

Data Collection

Most management parameters at HCPA are accessible by computer, which facilitating this analysis. The databases of two consolidated management tool software programs used at the hospital were used as the data source. To obtain direct costs of diagnostic procedures, the database of the 'Application for Hospital Management'

(AGH) software program was used. To obtain indirect costs, the 'Management Information System' (IG) program was used, as it contains a specific cost module called 'Absorption Cost System'. It corresponds to the Business Intelligence System widely used in business management (Duan and Xu, 2012; Elbashir, Collier, Sutton, 2011). Both software programs housed data for the period of January to December 2012. The Standard Operating Procedure (SOP) of each technique was used to estimate costs of different techniques, using the latest version available in the laboratory. The tests were monitored by the researcher to confirm the validity of the SOP. This was also used as a guide for setting the maximum capacity, which consisted of determining the maximum number of samples that could be processed for a technique given full capacity operation of equipment and an eight-hour work day. This number was designated as 100% usage of available capacity. For example, for DNA extraction using a GE kit, 12 blood samples was considered 100% capacity, because this is the maximum number of samples that could be processed simultaneously in the available microcentrifuge. Thus, for each technique, the value of 100% capacity is dependent on the equipment used. For comparison purposes, the analysis of 70%, 50% and 30% of available capacity scenarios was defined a priori. To calculate cost in these scenarios, variable costs were adjusted accordingly (for instance, half of the kit is used for 6 blood samples), whereas invariable costs were held constant (the amount of work hours is the same whether 12, 6 or 3 samples are processed). The performance of multiple techniques on a single machine [e.g., a Genetic Analyzer used to perform assays of microsatellite instability (MSI), multiplex ligation probe amplification (MLPA) and DNA sequencing] has required the distribution of total usage hours / month at 100% capacity among the techniques; equal division among techniques was used in this model.

Cost Analysis

Direct costs included raw materials and supplies, hired personnel, equipment depreciation, general expenses, telephone, electricity and water (the last two costs were prorated according to the area in square meters of the laboratory where tests are performed). In the estimates presented here, the direct costs of raw materials and supplies were also based on the SOP for the technique. For each technique, consumables and quantity required for implementation were listed, and the price of materials was set at the market value of the last purchase made by the hospital. For products obtained on the Brazilian market, information was obtained from AGH software. For imported products, an updated invoice for direct import was requested and the value converted into Brazilian currency at the commercial exchange rate on the date of the proposal, and 30% was added to cover additional costs of import. It is worthy of mention that imports made for research purposes benefit from tax exemptions according to current law (Brasil, 1990; Brasil, 2004). Direct costs were prorated by the number of samples processed in the laboratory according to the full capacity of the equipment. To determine the cost of personnel, the basic gross salary of professionals involved in performing the test was used and social security charges and hourly wage was calculated. The costs associated with analysis and interpretation of genetic testing or with administrative staff and other areas of organizational structure were not considered. The cost of equipment depreciation was obtained from the information generated by the patrimonial control department of the hospital; the acquisition cost of the equipment was not included. Additionally, a value of 10% (overhead) on the total amount of direct costs was defined a priori, referring to the losses of consumables that occur during the execution of techniques. Indirect costs

included cleaning, building maintenance, property security, and energy were and obtained from the IG software. As these costs are determined by the size of the laboratory space, the total cost incurred by the institution housing the laboratory was divided by the size in square meters of the laboratory itself, such that only the cost for the laboratory used was considered. In the case of a multi-user laboratory, many projects utilize the equipment available, which led to the definition of an indirect cost per project (total overhead cost per square foot of laboratory / monthly average of projects), an amount allocated to all techniques due to lack of information that would allow prorating for technique. Furthermore, the costs of occupational medicine, which in software IG are allocated according to use by employees, were included.

Techniques, tests and exams in oncogenetics

As stated above, the first step in cost analysis was estimating costs per laboratory technique and subsequently calculating costs for tests and exams. The costs per test include the combined use of several techniques on the same sample to obtain a result [for example, DNA sequencing requires prior performance of a polymerase chain reaction (PCR), and the latter requires the prior performance of DNA extraction]. The exam is the ensemble of tests required for the evaluation of a diagnostic hypothesis in one patient. It includes, besides the collection of biological samples, confirmatory analyses whenever necessary. The ten diagnostic tests included in cost calculation of the present study were those identified as priorities by the National Familial Cancer Network. The overall design, including the different stages considered in the calculation of operating costs, is summarized in Table 1. The

description of the components that were considered in the cost analysis is depicted in the Supplementary Material (Supplementary tables 1 to 10).

Results

The initial stage of pricing techniques was performed based on the assessment of SOP, including not only the cost of reagents but also that of personnel and indirect costs as mentioned above. Cost description was based on a single site. Eleven different techniques prioritized by the National Familial Cancer Network have been selected. Table 1 presents the estimated cost of one these techniques, the polymerase chain reaction (PCR). The average cost to the public health system for PCR assay of one sample is US \$1.58.

At first, costs were established by assuming 100% capacity, a strategy that maximizes resource use but does not always represent reality in research or diagnostic laboratories. Thus, costs were also calculated for three other scenarios at lower capacity. As shown in Table 2, the cost of only one technique - immunohistochemistry analysis using a panel of 4 antibodies (for the identification of MMR deficiency) – was unaffected by suboptimal capacity. Most techniques showed greater variation in cost at 30% of available capacity, including MLPA (412%), conventional PCR (180%), microsatellite instability (181%), sequencing of unlabeled samples (173%), and quantification of nucleic acid (169%). For MLPA, because the number of control samples required does not change in proportion to the number diagnostic samples, performing this test at 30% capacity is unfeasible from an economic point of view (Supplementary table 11).

The cost of a test was calculated from the sum of the techniques needed to obtain a result that is provided to the patient. Table 3 shows the estimated cost for BRCA1 gene testing. The cost of each procedure involved depends on the combination of tests requested on the basis of clinical suspicion and indications of the genes to be analyzed in each case and is estimated to be US \$1,856.61 per exam. An important point to highlight is that the overall cost submitted for complete analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes is the cost of analysis for the index case in a family. Once a mutation associated with familial risk has been identified, other family members need only be tested for that particular mutation, making costs associated with screening significantly lower (Table 3). This is the strategy recommended by good practices and used in all molecular tests reported here.

Discussion

Although it has been traditionally considered a procedure of high complexity and cost, molecular genetic testing is a key step in the diagnosis of most genetic diseases. Genetic testing is also crucial for predictive diagnosis of some diseases and for evaluating family members at risk, in whom it is possible to define the presence of genetic risk prior to clinical onset of the disease and to consequently intervene to reduce risk. Cost analysis of genetic testing can provide a benchmark for developing remuneration policies for laboratory activities because there is great heterogeneity of existing public and private diagnostic services, both in adequacy of laboratory methodologies and in price of services provided. Cost analysis is also an essential step to support other studies of cost-effectiveness and cost-benefit in the future.

In the approach presented here, an estimated cost of genetic testing that reflects key components of the analysis based on direct (e.g., blood sampling, purchase of raw materials and supplies, hired personnel, equipment depreciation, losses of 10%) and indirect (e.g., structure and building maintenance) costs was performed. We did not find studies in the literature with the same degree of detailing costs that we provide in this study. We did find some studies that used similar criteria in the collection of data such as the cost of materials, staffing and the use of market prices for calculation of the costs (Lawrence et al., 2001; Holland, Huston, Noyes, 2009; Najafzadeh et al., 2012; Wang et al., 2012). It is important to emphasize that this study is limited by its approach, which could be considered only the first of economic analysis, and by the fact that only one type of laboratory structure at one institution was used in these estimations. Although these costs will not directly apply to all other institutions, we are confident that our data and approaches may yield valuable information that can be used in other institutions and can be applied to related scenarios involving clinical genetics testing.

Two factors can be considered the main determinants of the cost values obtained in this study: the use of the available capacity and the sequencing methodology used. The volume of analysis has a large impact on cost, mainly due to the value of manpower for execution of the different techniques. Unlike the time needed for analysis and interpretation of results, the time spent preparing 12 or 6 samples is almost the same. Moreover, some techniques increase costs due to the need for reagents with a fixed volume that do not change when reducing the number of tests (e.g.: sequencing) and the apportionment of overhead costs, which also remains unchanged. These findings can contribute for the definition of public policies and suggests that investment in this area should be allocated to the creation and

consolidation of research centers for diagnosis that can receive samples from different localities in a region or state, or even from different regions in the country, thereby reducing costs to the NHS. In addition to reducing costs, this strategy also benefits from increased expertise in interpreting results, which is a highly complex process. A similar strategy has been successfully implemented in different countries (Bourret et al, 2006; Ontario Cancer Genetics Network, 2013).

The second cost determinant is the core gene analysis methodology used in this study: Sanger sequencing. Despite its considerable cost, this approach is used because it is still considered the gold standard technique in molecular diagnostics, including cancer genetics, and its clinical utility has been clearly demonstrated with high sensitivity and specificity and largely validated by international quality control programs. However, emerging technologies such as next-generation sequencing are matching Sanger sequencing in sensitivity and specificity and can provide the same result at a significantly lower cost, with the additional advantage of the possibility of simultaneous analysis of multiple regions of the genome. The validation of these new technologies and their implementation into clinical practice are in progress at this time in various countries, and their definitive inclusion into clinical practice should occur within the next few years (Wang et al., 2012; Bourret et al., 2006).

Conclusion

This study identifies and describes the operating costs associated with the molecular diagnosis of genetic diseases. Two main factors were identified as main determinants of the cost values obtained in this study: the use of the available capacity and the techniques used for genetic testing. Although the molecular biology techniques

evaluated in this study are presented in the context of hereditary cancer diagnosis, they can be applied to the diagnosis of many other inherited diseases. Thus, the scope of the results presented here extends beyond tests involving cancer genetics, and the data can be extrapolated to other clinical situations in which molecular analysis of germline mutation is crucial for differential or predictive diagnosis and for choosing a therapeutic strategy. Calculating the costs associated with diagnostic tests by considering their standard operating procedures can help to standardize these surveys in future studies analyzing the budgetary impact of the inclusion of new molecular diagnostic tests in the Brazilian Public Health System.

Acknowledgments

This work was supported by grant from the Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA).

References

- Balbinotto G and Jardim A. (2013). PHS40 – Cost-utility of HPV for prevention of cervical cancer in the Roraima (Brazilian Amazonic) region: a markov model approach. *Value in Health* 16(3): A191–A192.
- Bourret P, Mogoutv A, Julian-Reynier C, Cambrosio A (2006). A new clinical collective for french cancer genetics. a heterogeneous mapping analysis. *Science Technology Human Values* 31(4): 431-464.
- Duan L and Xu LD (2012). Business intelligence for enterprise systems: a survey. *industrial informatics. IEEE Transactions* 8(3):679-687.
- Elbashir MZ, Collier PA, Sutton SG (2011). The role of organizational absorptive capacity in strategic use of business intelligence to support integrated management control systems. *The Accounting Review* 86(1):155-84.
- Garber JE and Offit K (2005). Hereditary cancer predisposition syndromes. *J Clin Oncol* 23(2): 276-292.
- Holland ML, Huston A, Noyes K (2009). Cost-effectiveness of testing for breast cancer susceptibility genes. *Value in Health* 12(2): 207-216.
- Horovitz DD de, Faria FVE, Dain S, Marques-de-Faria AP (2013). Genetic services and testing in Brazil. *J Community Genet* 4(3):355-375.
- Lawrence WF, Peshkin BN, Liang W, Isaacs C, Lerman C, Mandelblat JS (2001). Cost of genetic counseling and testing for BRCA1 and BRCA2 breast cancer susceptibility mutations. *cancer epidemiology, Biomarkers & Prevention* 10:475-481.
- Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Green MH (2008). Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 38:1-93.
- Martins E (2001). *Contabilidade de custos: inclui o ABC*. [Cost accounting: includes the ABC]. São Paulo: Atlas, 388 pp.
- Meiser B, Gaff C, Julian-Reynier C, Biesecker BB, Esplen MJ, Vodermaier A, Tibben A (2006). International perspectives on genetic counseling and testing for breast cancer risk. *Breast Dis* 27:109-125.
- Melo DG and Sequeiros J (2012). The challenges of incorporating genetic testing in the unified national health system in Brazil. *Genet Test Mol Biomarkers* 16(7):651-655.
- Muenning P (2008). *Cost-effectiveness analysis in health: a practical approach*. 2nd ed. United States, 266 pp.
- Najafzadeh M, Marra CA, Lynd LD, Wiseman SM (2012). Cost-effectiveness of using a molecular diagnostic test to improve preoperative diagnosis of thyroid cancer. *Value in Health* 15:1005-1013.
- Schmidtke J and Cassiman JJ (2010). The euro gentest clinical utility gene cards. *Eur J Hum Genet* 18(9):1068.
- Toledo RA, Sekiya T, Longuini VC, Coutinho FL, Lourenço Junior DM, Toledo SP. (2012). Narrowing the gap of personalized medicine in emerging countries: the case of multiple endocrine neoplasias in Brazil. *Clinics, São Paulo* 67(Suppl 1):3-6.

Vieira TP, Sgardiolli IC, Gil-da-Silva-Lopes VL (2013). Genetics and public health: the experience of a reference center for diagnosis of 22q11.2 deletion in Brazil and suggestions for implementing genetic testing. *J Community Genet* 4(1):99-106.

Wang VW, Koh PK, Chow WL, Lim JF (2012). Predictive genetic testing of first degree relatives of mutation carriers is a cost-effective strategy in preventing hereditary non-polyposis colorectal cancer in Singapore. *Fam Cancer* 11(2):279-289.

Weitzel JN, Blazer KR, Macdonald DJ, Culver JO, Offit K (2011). Genetics, genomics, and cancer risk assessment: state of the art and future directions in the era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin*; Aug 19 [epub ahead of print].

Internet Resources Section

Brasil (1990). Lei n. 8.010, de 29 de março de 1990 [Brazilian Law number 8010, March 29th, 1990]. Diário Oficial da União, Brasília. <http://www.receita.fazenda.gov.br/legislacao/leis/ant2001/lei801090.html>. (26 de novembro de 2013)

Brasil (2004) Lei n. 10.964, de 28 de outubro de 2004. [Brazilian Law number 10.964, October 28th, 2004]. Diário Oficial da União, Brasília. <http://www.receita.fazenda.gov.br/legislacao/leis/2004/lei10964.htm>. (26 de novembro de 2013)

Brasil (2009). Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde [Ministry of Health. Methodologic Guidelines: economic evaluation studies of health Technologies]. Brasília. http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf. (26 de novembro de 2013)

Ontario Cancer Genetics Network (2013). <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?pageld=10051>. (26 de novembro de 2013)

Rede Nacional de Câncer Familiar (2009). Manual operacional. [National Familial Cancer Network, Brazil. Operational Manual] INCA, Ministério da Saúde. http://www.inca.gov.br/cancer_familiar/docsgerais.asp?id=211. (27 de novembro de 2013)

Table 1 - Cost calculation for polymerase chain reaction (PCR) technique

PCR-polymerase chain reaction: 40 samples			
Material	Measure	Amount	CostU\$
Biologist	hour	1	13.00
Glove	pair	1	0.21
Yellow tip 0-200 ul	unit	7	0.12
Colorless tip 0.5-10 ul without barrier	unit	40	0.67
Microtube 1.5 ml	unit	1	0.02
Microtube0.2ml	unit	40	1.52
dNTPs 10mM	ul	20	3.09
Forwardoligonucleotide20pmol	ul	20	3.07
Reverse oligonucleotide20pmol	ul	20	3.07
Platinum Taq DNA polymerase	ul	2	2.65
Sterile distilled waterfr c/1000 ml	ul	760	0.00
<i>Electrophoresis for 40 samples</i>	samples	40	21.34
<i>Gel staining for 40 samples</i>	samples	40	4.92
Losses (10%)			5.37
IndirectCosts			4.18
Total for 40 samples			63.23

(*)Total cost of PCR for 40 samples, which in this case is considered equivalent to 100% use of the installed capacity; cost per sample is US\$ 1.58

Table 2 - Change in costs (%) according to the use of available capacity

Technique	Available Capacity		
	70%	50%	30%
Conventional PCR (per amplicon)	32.2	94.4	178.3
Whole blood DNA extraction (column kit) ¹	21.5	44.1	88.1
Whole blood DNA extraction (salting out) ²	10.2	21.9	47.6
FFPE tissue DNA extraction (specific kit) ³	12.4	24.8	49.6
Quantification of nucleic acids ⁴	31.0	70.9	168.8
Gene rearrangement analysis by MLPA ⁵	27.6	74.9	412.3
Amplicon purification for sequencing ⁶	15.1	33.1	80.2
Sanger sequencing (per amplicon)	31.4	128.6	172.8
Microsatellite instability analysis ⁷	28.0	69.7	181.1
Imunohistochemistry (panel of 4 antibodies)	0	0	0

Legend. PCR: polymerase chain reaction; DNA: Deoxyribonucleic acid; MLPA: Multiplex ligation probe amplification; (1) commercial kit GE; (2) commercial kit Puregene, Gentra; (3) commercial kit QIAgen; (4) using NanoDrop equipment; (5) MRC-Holland commercial kit; (6) using exo-sap method; (7) commercial kit Promega.

Table 3 - Cost calculation for the complete analysis of the coding sequence of *BRCA* genes by Sanger sequencing using 100 % of installed capacity

HEREDITARY BREAST AND OVARY SYNDROMES MUTATION ANALYSIS IN <i>BRCA1</i> AND <i>BRCA2</i>		
Technique	Amount	Total U\$
Blood draw	1	2.21
Whole blood DNA extraction	1	11.85
Conventional PCR per amplicon	80	233.88
Amplicon purification for sequencing	80	49.65
Bidirectional sequencing and interpretation	160	1558.13
Report printing	1	0.90
Total		1,856.61
One mutation		28,18

Supplementary Material

Table S1 - DNA isolation from peripheral blood (Commercial column extraction kit – GE) for 12 samples (*)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount **	Cost U\$
Lab technician	hours	2	1911.50	180	21.24
Kit Blood Genomic	samples	12	641.59	250	30.80
Yellow tip 0-200 uL without barrier	unit	12	16.81	1000	0.20
Yellow tip0-200 uL with barrier	unit	12	57.52	1000	0.69
Tip 100-1000ul without barrier	unit	48	17.70	1000	0.85
Microtube 1,5 ml	unit	24	22.43	1000	0.54
Glove	unit	2	9.91	100	0.20
Wash Buffer Solution	reactions	24	3.50	250	0.34
Storage box for microtubes	tube	12	3.76	100	0.45
Losses 10%					5.53
Indirect costs					5.76
Total for 12 samples					66.59
Total for 1 sample					5.55

(*) 12 samples representing 100% of the capacity of centrifuge for microtubes. (**) amount per package

Table S2 - DNA isolation from peripheral blood (Commercial kit – GENTRA Puregene) for 16 samples

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Lab technician	hours	3	1911.50	180	14.10
Kit Gentra Puregene Qiagen	samples	16	2446.90	330	118.64
Yellow tip 0-200 ulwithout barrier	unit	16	16.81	1000	0.27
Tip 100-1000ul wihout barrier	unit	96	17.70	1000	1.70
Falcon tube 15 ml	unit	32	15.04	40	12.04
Microtube 1,5 ml	unit	16	22.43	1000	0.36
Isopropyl alcohol	ml	48	43.36	1000	2.08
Ethanol 95%	ml	24	29.20	1000	0.70
Glove	unit	2	9.91	100	0.20
Sterile distilled water 1000 ml	ml	24	0.88	1000	0.02
Storage box for microtubes	tube	16	3.76	100	0.60
Losses 10%					15.07
Indirect costs					5.76
Total for 16 samples					171.53
Total for 1 sample					10.72

(*)16 samples representing 100% of the capacity of centrifuge for Falcon tubes. (**) amount per package

Table S3 - DNA isolation from formalin fixed paraffin embedded tissue (Commercial kit PROMEGA) for 24 samples (*)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Lab technician	hours	4	1911.50	180	42.48
Kit Magnesil Genomic Fixed Tissue System	reaction	24	589.16	100	141.40
Tube 1,5 ml	unit	24	22.43	1000	0.54
1 X Wash Buffer Solution	ul	7200	0.31	60000	0.04
Tube 0,5ml	unit	24	21.55	1000	0.52
Yellow tip 0-200 ul with barrier	unit	24	57.52	1000	1.38
Colorless tip 0-200 ul	unit	24	16.81	1000	0.40
Glove	unit	2	9.91	100	0.20
Storage box for tubes	unit	24	3.76	100	0.90
Losses 10%					18.79
Indirect costs					5.76
Total for 24 samples					212.40
Total for 1 sample					8.85

(*) 24 samples corresponds to 100% of the capacity of available magnetic rack in the center. Calculation for 12 patients with tumor and normal tissue. (**) amount per package

Table S4 - DNA quantification using the Nanodrop equipment for 100 samples (*)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Lab technician	hours	1	1911.50	180	10.62
Cost of equipment	minutes	4	38.93	60	2.60
Colorless tip 0,5-10 ul	unit	115	15.93	1000	1.83
Kleenex box	unit	10	0.73	75	0.10
Total for 100 samples					15.15
Total for 1 sample					0.15

(*) 100 samples is an a priori defined amount. (**) amount per package.

Table S5 - MLPA (12 samples and 4 controls) (*)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Biologist	hours	7	2600.14	200	91.00
SALSA MLPA kit 008 (~90 reações)	kit	16	2224.25	90	395.42
Microtube 1,5 ml	unit	3	22.43	1000	0.07
Microtube 0,5 ml	unit	1	21.55	1000	0.02
Microtube 0,2 ml	unit	32	37.88	1000	1,21
Tip 0,5 a 10 ul with barrier	unit	17	57.52	1000	0.98
Tip 0,5 a 10 ul without barrier	unit	34	16.81	1000	0.57
Tip 10-200 ul without barrier	unit	48	16.81	1000	0.81
Glove	unit	4	9.91	100	0.40
Analysis of Fragments	unit	16	5.31	1	84.96
Losses 10%					57.54
Indirect costs					5.76
Total for 12 samples+ 4 controls					638.74
Total for 1 sample					53.23

(*) 12 samples and 4 controls corresponds to 100% of the capacity of equipment. (**) amount per package

Table S6 - PCR product purification for 96 samples (*)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Biologist	hours	1	2600.14	200	13.00
Exonuclease I	ul	24	229.20	250	22.00
Alkaline phosphatase	ul	24	153.98	500	7.39
Sterile distilled water 7 ml	ul	48	1.62	7000	0.01
Colorless tip 0,5-10 ul	unit	100	18.21	1000	1.82
Microtube 0,5 ml	unit	1	21.55	1000	0.02
Microtube 0,2ml	unit	96	37.88	1000	3.64
Tip 10-200ul without barrier	unit	3	16.81	1000	0.05
Glove	unit	1	3.50	50	0.07
Primer Forward 20pmol	ul	15,36	3.25	100	0.52
Primer Reverse 20pmol	ul	15,36	3.25	100	0.52
Losses 10%					4.90
Indirect costs					5.76
Total for 96 samples					59.71
Total 1 sample					0.62
Primer Forward 20pmol/ul (solution 100ul)					
Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Biologist	hours	0,25	2600.14	200	3.25
Primer Forward (100pmol/ul)	ul	20	88.50	400	4.42
Sterile distilled water 1000 ml	ul	80	0.88	1000000	0.00
Total					7.68
Primer Reverse 20pmol/ul (solution 100ul)					
Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Biologist	hours	0,25	2600.14	200	3.25
Primer Reverse (100pmol/ul)	ul	20	88.50	400	4.42
Sterile distilled water 1000 ml	ul	80	0.88	1000000	0.00
Total					7.68

(*) 96 samples corresponds to 100% of the capacity of equipment. (**) amount per package.

Table S7 - Sanger sequencing 96 samples - unlabelled (*)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Biologist	hours	4	2600.14	200.00	52.00
Eletroforese Capilar	reaction	1	237.24	1	237.24
Mix BigDye	reaction	1	162.77	1	162.77
Mix XTerminator	reaction	1	110.43	1	110.43
Interpretation by Biologist	hours	24	2600.14	200.00	312.02
Losses 10%					56.24
Indirect costs					5.76
Total for 96 samples					936.46
Total 1 samples					9.75
Capillary electrophoresis - 96 samples					
Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Cathode Buffer Container	race	1	183.65	4	45.91
Anode Buffer Container	race	1	131.00	4	32.75
Performance Optimized Polymer	race	1	236.30	4	59.08
Septa 96-Well	race	1	592.41	400	1.48
Capillary Array 50cm - 8 capilares	race	1	1791.99	20	89.60
Conditioning Reagent, 3500 Series	race	1	32.75	4	8.19
Glove without talc	pair	1	11.73	50	0.23
Total					237.24
Labelling with BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit - 96 samples					
Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
BigDye (100 reactions) 1ul for sample	microliters	96	1276.54	800	153.19
BigDye Buffer (5X) 2 ul for sample	microliters	192	0.00	1000	0.00
Sterile distilled wate 1 L, 4 ul for sample	microliters	384	0.88	1000000	0.00
Yellow tip 0-200 ul	unit	3	8.85	1000	0.03
Colorless tip 0,5-10 ul	unit	96	18.21	1000	1.75
MicroAmp Optical 96-well Reaction Plate	unit	1	92.06	20	4.60
Glove without talc	pair	1	11.73	50	0.23
MicroAmp Optical Adhesive Covers	unit	1	297.02	100	2.97
Total					162.77
Purification with BigDye XTerminator Purification Kit - 96 samples					
Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
XTerminator Solution 10 ul for sample	microliters	960	2260.26	20000	108.49
Sam Solution 45 ul for sample	microliters	4320	0.00	90000	0.00
Yellow tip 0-200 ul	unit	192	8.85	1000	1.70
Glove without talc	pair	1	11.73	50	0.23
Total					110.43

(*) 96 samples corresponds to 100% of the capacity of equipment. (**) amount per package. (***)

Table S8 - Microsatellite instability (MSI) – (94 samples + 2 controls)

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount **	Cost U\$
Biologist	horas	3	2600.14	200	39.00
Microtube 0,5 ml	unidade	1	21.55	1000	0.02
Microtube 0,2 ml	unidade	96	37.88	1000	3.64
White Tip 0,5 a 10 ul	unidade	100	16.81	1000	1.68
Kit MSI Analysis System (~90 reactions)	reações	96	2109.29	90	2249.91
Enzima Ampli Taq Gold	ul	14,4	243.36	50	70.09
Glove	unidade	2	9.91	100	0.20
Analysis of Fragments	unidade	96	5.31	1	509.73
Print report		47	0.90	1	42.42
Losses 10%					291.67
Indirect costs					5.76
Fixed Cost Matrix MSI paciente/month					0.05
Total for 94 samples + 2 controls					3214.18
Total for 1 sample					33.48

(*) 96 samples corresponds to 100% of the capacity of equipment. (**) amount per package.

Table S9 - Immunohistochemistry panel – 4 antibodies against MMR proteins, per patient

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount *	Cost U\$
Lab technician	hours	0.5	1911.50	180	5.31
Coverslip	unit	4	2.24	100	0.09
Blade	unit	4	2.58	100	0.10
MLH1	microliters	0.8	4.02	1	3.21
MSH2	microliters	0.8	4.02	1	3.21
MSH6	microliters	0.8	5.34	1	4.27
PMS2	microliters	0.8	3.62	1	2.90
Histotain	microliters	0.8	1.91	1	1.53
Dab	microliters	0.8	0.77	1	0.62
Polymer	microliters	0.04	0.66	1	0.03
He	unit	1	4.42	1	4.42
Interpretation	unit	5	83.63	1	83.63
Losses 10%					10.93
Indirect costs					5.76
Total					126.01

(*) amount per package.

Table S10 - Preparation of formalin fixed paraffin embedded (FFPE) tissue for scraping before**DNA extraction**

Material	Measure	Amount	Price U\$	Amount**	Cost U\$
Blade preparation	unit	2	2.21	1	4,42
Microdissected by a pathologist	minute	6	14.63	60	1.46
Microtube 1,5 ml	unit	2	13.72	1000	0,03
Scalpel blade 24	unit	2	0.49	1	0,97
Total					6.89

Table S11 - Summary Available Capacity

	100% Available Capacity				70% Available Capacity				50% Available Capacity				30% Available Capacity			
	Total U\$	Samples	1 Unit U\$		Total U\$	Samples	1 Unit U\$	%	Total U\$	Samples	1 Unit U\$	%	Total U\$	Samples	1 Unit U\$	%
PCR amplification	63.24	40	1.58		58.42	28	2.09	32.0	61.32	20	3.07	93.9	53.14	12	4.43	180.1
DNA isolation – whole blood GE column	66.59	12	5.55		53.93	8	6.74	21.5	47.97	6	7.99	44.1	41.76	4	10.44	88.1
DNA isolation –whole blood Puregene	171.53	16	10.72		144.71	11	13.16	10.2	116.43	8	14.55	21.9	88.15	5	17.63	47.6
DNA isolation -FFPE tissue	212.40	24	8.85		159.17	16	9.95	12.4	132.57	12	11.05	24.8	105.95	8	13.24	49.6
DNA quantification (nanodrop)	15.15	100	0.15		13.89	70	0.20	31.0	12.94	50	0.26	70.9	12.21	30	0.41	168.8
Reporting	0.90	1	0.90		0.90	1	0.90	0.0	0.90	1	0.90	0.0	0.90	1	0.90	0.0
MLPA	4,472.74	84	53.23		3,328.10	49	67.92	27.6	2,08.09	28	93.15	74.9	1,909.45	7	272.78	412.3
PCR product purification	59.71	96	0.62		48.39	66	0.73	15.1	40.69	48	0.85	33.1	32.14	28	1.15	80.2
Sanger sequencing	6,555.19	22	9.75		6,009.85	469	12.81	31.4	7,491.65	336	22.30	128.6	5,109.15	192	26.61	1728
MSI	22,499.28	672	33.48		20,098.15	469	42.85	28.0	19,085.22	336	56.80	69.7	18,071.46	192	94.12	181.1
Immunohistochemistry panel	126.01	1	126.01		126.01	1	126.01	0,0	126.01	1	126.01	0,0	126.01	1	126.01	0.0
FFPE tissue preparation for DNA extraction-MSI	6.89	1	6.89		6.89	1	6.89	0,0	6.89	1	6.89	0,0	6.89	1	6.89	0.0

