

Custo-efetividade da inclusão dos respondedores virológicos lentos no tratamento da hepatite C na presença da coinfeção com o HIV

Cost-effectiveness of hepatitis C treatment in slow virologic responders coinfecting with HIV

Coste-efectividad del tratamiento de la hepatitis C en coinfectados con el VIH con respuesta virológica lenta

Marcus Paulo da Silva Rodrigues ¹
 Cid Manso de Mello Vianna ¹
 Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui ²
 Frances Valéria Costa e Silva ³
 Antonio Augusto de Freitas Peregrino ⁴
 Fernando Nagib Jardim ⁵

Abstract

Recent evidence has demonstrated that slow responders may benefit from antiviral treatment in HCV/HIV coinfection. This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of HCV treatment in individuals with genotype 1 coinfecting with HIV, with peg-interferon in combination with ribavirin, compared to the inclusion (versus non-inclusion) of slow responders. A Markov model was developed that simulated the progression of liver disease in a hypothetical cohort of one thousand men over 40 years of age, considering the Brazilian Unified National Health System (SUS) perspective and a 30-year timeline. The extension of treatment to slow responders provided a 60% increase in the number of individuals who eliminated HCV and an incremental cost-effectiveness ratio of 44,171 BRL/QALY, below the acceptability threshold proposed by World Health Organization. Sensitivity analysis did not alter the results. The inclusion of HCV/HIV-coinfecting slow virologic responders in the treatment protocol is shown to be a cost-effective strategy for the SUS.

HCV; HIV; Coinfection; Health Technology Evaluation

Resumo

Evidências recentes demonstram que respondedores virológicos lentos podem se beneficiar com a extensão do tratamento antiviral. O estudo investigou a adoção desse protocolo diante da coinfeção VHC/HIV. O objetivo foi estudar a relação de custo/efetividade da terapêutica com peginterferon associado à ribavirina em portadores do genótipo 1 do VHC coinfectados com o HIV, comparando-se a inclusão ou não de respondedores virológicos lentos. Simulou-se por meio de um modelo de Markov a progressão da doença hepática em uma coorte hipotética de mil homens, maiores de 40 anos, considerando-se a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e horizonte temporal de 30 anos. A extensão do tratamento para respondedores lentos resultou em uma razão incremental de custo efetividade de R\$ 44.171/QALY, valor abaixo do limiar de aceitabilidade proposto pela Organização Mundial da Saúde. A análise de sensibilidade não modificou os resultados alcançados. A inclusão de indivíduos coinfectados VHC/HIV respondedores virológicos lentos no protocolo de tratamento apresenta-se como uma estratégia custo-efetiva para o SUS.

HCV; HIV; Coinfeção; Avaliação de Tecnologias de Saúde

¹ Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

² Instituto de Saúde da Comunidade, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.

³ Faculdade de Enfermagem, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁴ Centro Biomédico, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

⁵ Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência

M. P. S. Rodrigues
 Instituto de Medicina Social,
 Universidade do Estado do Rio de Janeiro.
 Rua São Francisco Xavier
 524, Pavilhão João Lyra Filho,
 7º andar, Rio de Janeiro, RJ
 20550-900, Brasil.
 mps_rodrigues@yahoo.com.br

Introdução

Desde a década de 1980 as infecções pelos vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C (VHC) estão inseridas dentre as prioridades em saúde pública em nível global. As altas taxas de transmissão, cronicidade e mortalidade são as principais razões pelas quais ambas as enfermidades tornaram-se motivo de preocupação para gestores e profissionais do setor saúde^{1,2}.

O HIV e o VHC compartilham a maioria das vias de transmissão e apresentam altas taxas de coinfeção em todo o mundo. Não se sabe ao certo o número de coinfectados, mas estima-se que cerca de 3% da população seja portadora dos dois vírus³. No Brasil, estudos realizados em diferentes unidades de saúde e regiões, apontam para uma faixa de prevalência de coinfeção em torno de 4% a 16,7%^{4,5,6}. Esses trabalhos apontam ainda que a maior parcela dos indivíduos coinfectados é portadora do genótipo 1, considerado a variação do VHC clinicamente mais agressiva e mais resistente ao tratamento farmacológico⁷.

O tratamento padrão para infectados com o genótipo 1 do VHC é baseado na administração semanal de interferon peguilado associado a doses diárias de ribavirina, por um período não superior a 48 semanas. São aptos a completar o tratamento somente os indivíduos que apresentem níveis indetectáveis do RNA viral no período de até três meses após o início do tratamento, caracterizando uma resposta viral precoce⁷.

Recentemente, várias pesquisas^{8,9,10} demonstraram a eficácia da extensão do tratamento para 72 semanas em indivíduos respondedores virológicos lentos. Esses são caracterizados pela redução ≥ 2 log da carga viral inicial na 12ª semana e níveis indetectáveis de VHC-RNA na 24ª semana. Acredita-se que a ampliação da população alvo do tratamento pode ter como consequências possíveis a diminuição da mortalidade e dos custos associados às complicações da evolução da doença hepática. Nesse sentido, outros países¹¹ além do Brasil¹² têm recomendado a extensão do tratamento da hepatite C para 72 semanas.

No Brasil, o Ministério da Saúde é o órgão responsável pela aquisição e distribuição dos medicamentos antivirais para o tratamento da hepatite C e dos antirretrovirais contra o HIV. Somente no ano de 2008, o dispêndio do SUS referente ao componente especializado da assistência farmacêutica foi de aproximados 2 bilhões e meio de Reais. Nesse montante estão inclusos os medicamentos utilizados no tratamento das infecções pelo HIV e VHC, em que o somatório dos gastos com interferons (peguilados e con-

vencionais) e ribavirina corresponde a 10% do gasto total¹³.

Estudos avaliaram, no cenário brasileiro, a relação do custo/efetividade das tecnologias disponíveis para o tratamento da hepatite C em indivíduos monoinfectados^{14,15,16,17}. Ainda assim, há uma lacuna significativa do custo/efetividade do tratamento de indivíduos coinfectados VHC/HIV, principalmente à luz das mais atuais diretrizes para o tratamento da coinfeção no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS)¹².

O objetivo deste trabalho foi comparar por meio de uma análise de custo/efetividade, conforme a perspectiva do SUS, as diferentes recomendações para o tratamento de pacientes adultos portadores do HIV e do genótipo 1 da hepatite crônica C, sem uso prévio de medicação antiviral^{12,18}.

Métodos

Um modelo matemático baseado em cadeias de Markov auxiliou na avaliação da relação entre o custo e a efetividade de dois esquemas terapêuticos para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 do VHC em pacientes simultaneamente infectados pelo HIV, sob a perspectiva do SUS. A escolha do genótipo 1 se deu em função da sua substancial resistência ao tratamento antiviral e em razão de sua maior prevalência na população brasileira^{4,5,12}. Para a construção da árvore de decisão foi utilizado o *software* TreeAge versão 2009 (TreeAge Software Inc., Williamstown, Estados Unidos) que possibilitou simular a história natural da infecção pelo VHC, em pacientes não cirróticos e virgens de tratamento contra o VHC, coinfectados pelo HIV.

Acompanharam-se as consequências clínicas e econômicas em uma coorte hipotética composta por mil pacientes homens, com idades superiores a 40 anos. As características clínicas comuns a esses indivíduos foram: níveis elevados de aminotransferases (TGO e TGP), testes positivos para anticorpo antiVHC e ausência de evidências histológicas de fibrose ou cirrose na biópsia hepática.

O horizonte temporal do modelo de simulação foi de 30 anos, subdividido em ciclos anuais. Esse prazo foi arbitrado, para que em algum grau, indivíduos que fossem não respondedores ao tratamento alcançassem os estados de saúde mais avançados, tendo como base a evidência de que essa evolução ocorre normalmente num período superior a 20 anos¹⁹.

Compararam-se neste trabalho dois esquemas terapêuticos: (1) interferon peguilado alfa 2a em uso combinado com a ribavirina na dose

de 180mcg, administrado uma vez por semana, por um período máximo de 48 semanas; (2) interferon peguilado alfa 2a em uso combinado com a ribavirina na dose de 180 mcg, administrado uma vez por semana, por um período de 48 semanas e extensão para até 72 em casos específicos. Na análise além da comparação direta, ambas as estratégias foram confrontadas com a linha de base que consistiu no não tratamento (história natural).

Considerando que o modelo de simulação da história natural da doença consiste em uma simplificação da realidade, alguns pressupostos foram assumidos, tendo por norte a coerência com o conhecimento clínico-epidemiológico disponível.

A distribuição inicial da coorte aconteceu em 100% no estágio de hepatite moderada, considerada o primeiro estágio do desenvolvimento da doença hepática. Adicionalmente, admitiu-se que a mesma estaria relacionada a baixas probabilidades de transição para os estágios finais da doença hepática e para a morte por falência hepática;

Os indivíduos considerados aptos ao tratamento contra o VHC foram aqueles que apresentaram contagem de linfócitos CD4+ maiores que 200 células/mm³ e virgens do tratamento contra o VHC;

A remissão da infecção pelo VHC foi fruto somente do tratamento bem-sucedido com base no uso de interferon peguilado associado à ribavirina. Foram considerados sem evidência de infecção aqueles casos em que houve indicação de negatificação plasmática do material genético (RNA) do VHC logo após o período de seguimento (resposta viral sustentada – RVS), quando utilizado o método de diagnóstico qualitativo baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR);

A falta de RVS foi definida como: níveis detectáveis VHC-RNA no período de 24 semanas de acompanhamento após o término da terapia;

Os indivíduos coinfectados pelo VHC e HIV estiveram sujeitos somente às possibilidades de morte por doença hepática ou por outras causas, sendo esta última ponderada segundo faixa etária;

Os dados de eficácia utilizados foram referentes ao tratamento dos indivíduos portadores da coinfeção pelo VHC/HIV, sendo considerados apenas aqueles relacionados às respostas ao tratamento farmacológico por parte dos portadores do genótipo 1 da hepatite C crônica.

Devido à ausência de informações nacionais sobre a história natural da hepatite C, faixas plausíveis para os parâmetros do modelo foram extraídas da literatura. As estimativas foram obtidas por meio de revisão da literatura e eventualmen-

te corrigidas, a fim de torná-las mais representativas da realidade brasileira. Foram incluídos na análise dados derivados de estudos observacionais, de outras avaliações econômicas, além dos dados de eficácia referentes a resultados de ensaios clínicos. Os estudos foram obtidos com base em busca nas seguintes bases de dados: SciELO; Science Direct; PubMed; Periódicos Capes; Scopus e The Cochrane Library. As seguintes palavras-chave e descritores com suas respectivas variações para o português e o espanhol foram utilizados na busca: “HIV”, “HCV”, “Hepatitis C”, “Interferon-alpha”, “Peginterferon”, “Ribavirin”, “Co-infection”, “Clinical Trial”, “Controlled Trial”, “Randomized”, “Treatment”, “Cost-Effectiveness Evaluation”, “Cost-Utility Evaluation”. Além da busca ter sido feita por palavras-chave e descritores de forma separada, combinações entre eles foram realizadas com vista a aumentar a sensibilidade e a especificidade da pesquisa.

Os dados da mortalidade relacionada a outras causas foram derivados de estatísticas nacionais procedentes de tábuas de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE; <http://www.ibge.gov.br>). O Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) foi consultado como fonte para a análise de sensibilidade das estimativas da mortalidade associada aos estados de saúde da doença hepática retiradas de estudos internacionais (Tabela 1).

A estrutura da cadeia de Markov foi baseada em estados de saúde constantes nos métodos de classificação do estadiamento da doença hepática (METAVIR), escore classificatório dos estágios preliminares da doença hepática e Child-Pugh, definidor dos estágios mais avançados¹².

O transplante hepático não foi considerado como uma das possibilidades de tratamento, e por isto não fez parte dos estados de transição do modelo. Tal escolha foi feita com base em dois principais fatores: (1) baixa experiência de realização do procedimento no país, para os casos de coinfeção VHC-HIV; e (2) impossibilidade de estimar com algum grau de aproximação da realidade, quais daqueles indivíduos em estágios evoluídos da hepatite estariam imunologicamente e clinicamente aptos à realização do transplante²⁰.

O modelo de Markov contemplou a possibilidade de suspensão do tratamento conforme a ausência de resposta precoce na 12ª semana e tardia na 24ª, além do uso de ajuste de dose referente a indivíduos com peso de 70kg (dosagem de 180mcg) (Figura 1).

Os desfechos de interesse utilizados foram: resultados negativos do VHC-RNA medidos ao final do tratamento e seis meses após o seu término (RVS), em consonância com as evidências disponíveis na literatura. Os critérios considera-

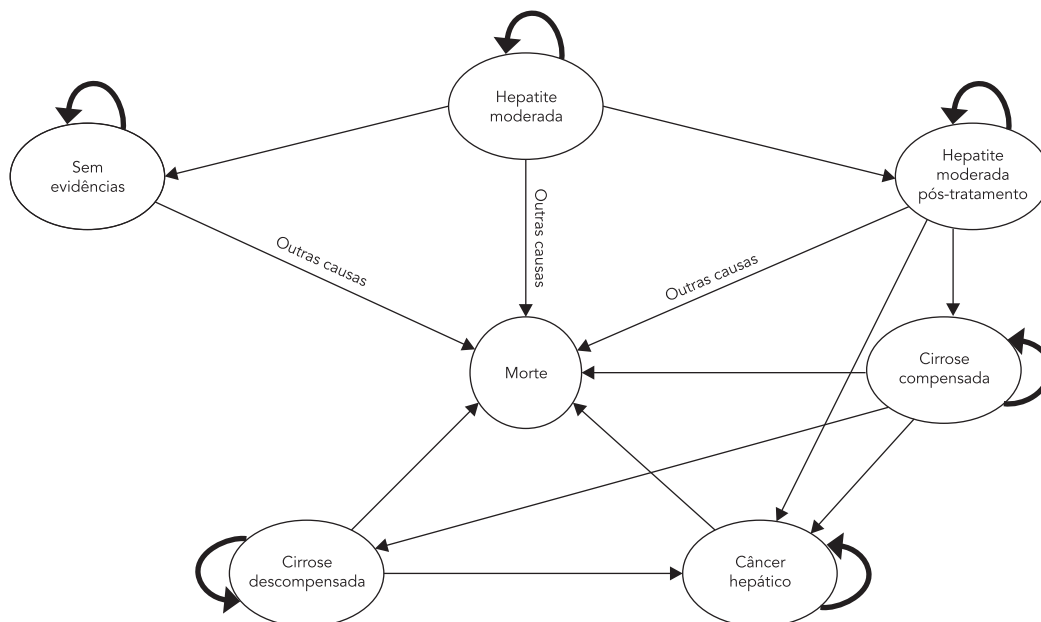
Tabela 1

Probabilidades de transição e faixa de valores utilizados na análise de sensibilidade.

Estado inicial e estado subsequente	Probabilidade de transição	Faixa	Referência
Hepatite leve para moderada	0,041	0,035-0,095	Vianna et al. ¹⁴ ; Kuehne et al. ³⁰
Hepatite crônica para cirrose compensada	0,073	0,037-0,146	Kuehne et al. ³⁰
Hepatite crônica para hepatocarcinoma	0,001	0,0005-0,0017	Kuehne et al. ³⁰ ; El Saadany et al. ³¹
Cirrose para ascite	0,025	0,012-0,05	Vianna et al. ¹⁴ ; Bennett et al. ³²
Ascite para ascite refratário	0,067	0,034-0,14	Vianna et al. ¹⁴
Cirrose compensada para encefalopatia hepática	0,004	0,002-0,008	Bennett et al. ³² ; Goulart ³³
Cirrose para hepatocarcinoma	0,015	0,01-0,07	Kuehne et al. ³⁰ ; Goulart ³³
Cirrose compensada para hemorragia gastrointestinal	0,011	0,005-0,02	Vianna et al. ¹⁴ ; Bennett et al. ³²
Morte encefalopatia hepática no primeiro ano	0,680	0,34-0,90	Bennett et al. ³²
Morte encefalopatia hepática anos subsequentes	0,400	0,2-0,8	Vianna et al. ¹⁴
Morte por ascite	0,110	0,05-0,20	Vianna et al. ¹⁴ ; El Saadany et al. ³¹
Morte por ascite refratária	0,330	0,17-0,66	Vianna et al. ¹⁴ ; Bennett et al. ³²
Morte por hepatocarcinoma	0,860	0,3-1,0	Kuehne et al. ³⁰ ; Goulart ³³
Morte por hemorragia gastrointestinal primeiro ano	0,400	0,1-0,8	Vianna et al. ¹⁴ ; Goulart ³
Morte por hemorragia gastrointestinal anos subsequente	0,130	0,07-0,26	Vianna et al. ¹⁴ ; Bennett et al. ³²
Morte associada à espera por transplante	0,102	0,05-0,20	Vianna et al. ¹⁴ ; Fink et al. ³⁴

Figura 1

Representação esquemática do modelo de simulação.



dos para interrupção da terapia com interferon peguilado foram: para a estratégia 1 (tratamento padrão), ausência de resultados negativos no teste de quantificação do VHC-RNA após 12 semanas do início do tratamento, e para a estratégia 2 (tratamento estendido), redução < 2 log da carga viral inicial do VHC-RNA na 12ª semana de tratamento e ausência de resultados negativos após 24 semanas de tratamento.

Na análise empregada foram adotadas como medidas de eficácia/efetividade: (1) resposta viral sustentada; (2) anos de vida ganhos; e (3) anos de vida ajustados por qualidade (QALY). A Tabela 1 relaciona as probabilidades utilizadas para definir a transição entre os diversos estados de saúde da doença hepática.

Considerando a perspectiva adotada, foram empregados como parâmetro para atribuição dos custos os valores de reembolso constantes na tabela de procedimentos do SUS (Departamento de Informática do SUS. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos: medicamentos e OPM do SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, acessado em 10/Jan/2012). Uma exceção foi aplicada para a atribuição do custo do peguinterferon alfa 2a – 180mcg, cujo valor utilizado foi derivado da média dos valores encontrados em compras deste medicamento por diferentes instituições públicas, disponíveis no portal Banco de Preços em Saúde (Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. <http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm>, acessado em 10/Jan/2012).

A utilização de recursos hospitalares e ambulatorial em cada estado de saúde incluiu o tratamento farmacológico, consultas e outros serviços médicos e de enfermagem, exames laboratoriais, entre outros. Esses foram valorados de acordo com suas frequências anuais, tomando-se por base as recomendações de sua utilização segundo os protocolos para o tratamento da hepatite C adotados no Brasil^{12,18}. Nos casos em que os protocolos não estabelecem padrões de consumo foram consultados especialistas que participam do tratamento da hepatite C no setor público (especialmente gastroenterologistas e hepatologistas). Tal estratégia foi aplicada particularmente na produção de estimativas de consumo de recursos diante das complicações da hepatite C, e também empregada para avaliar a adequação dos dados de utilidade, extraídos de estudos internacionais, à realidade nacional.

Os modelos matemáticos de forma geral incorporam algum grau de incerteza relacionado aos parâmetros que os subsidiam. No estudo, utilizou-se a análise de sensibilidade como forma de atenuar as incertezas e apresentar possíveis

cenários adversos aos resultados encontrados. Para tanto, foram realizadas análises determinísticas univariadas, tanto para as variáveis de custos quanto para as probabilidades de transição, efetividade e escores de utilidade. Em sequência, foram realizadas análises de sensibilidade bivariadas (para as variáveis de maior impacto no modelo) e testes de sensibilidade parametrizados por limiar de aceitabilidade (*threshold sensitive analysis*). No caso específico dos escores de utilidade, tais parâmetros foram submetidos a cenários supondo-se que: (1) os valores fossem iguais a um, isto é, medindo apenas os anos de vida; e (2) o pior cenário possível.

A Tabela 2 relaciona o custo total de cada etapa, as probabilidades de resposta ao tratamento e os escores de utilidade empregados no modelo.

Resultados

O modelo de Markov projetou a evolução da hepatite C nos pacientes portadores do genótipo 1 coinfectados pelo HIV por meio da análise de uma coorte de mil indivíduos, num período de trinta anos. Dados referentes ao acompanhamento anual da coorte simulada permitiram avaliar os resultados em saúde e os custos incorridos em decorrência da falha ou do sucesso terapêutico da estratégia, que incluiu o tratamento de respondedores virológicos lentos e daquela que não os inclui, tendo como linha de base o não tratamento. A fim de simplificar os termos utilizados foram adotadas as expressões “peguinterferon 72 semanas” para designar a estratégia referente ao protocolo terapêutico que prevê a inclusão de indivíduos respondedores virológicos lentos, “peguinterferon 48 semanas” para a estratégia relacionada às diretrizes terapêuticas que não inclui este grupo e “história natural” para caracterizar o não tratamento.

A análise dos resultados permitiu observar que o sucesso terapêutico ocorreu em maior proporção no grupo peguinterferon 72 semanas em relação à recomendação de exclusão deste grupo. O percentual de indivíduos considerados curados, após avaliação da resposta viral seis meses depois do término do tratamento, foi aproximadamente 60% superior na estratégia com peguinterferon 72 em relação ao tratamento com peguinterferon por 48 semanas (126 *versus* 77). Somado a isso foi possível visualizar um aumento de aproximadamente 7% nos casos de cirrose hepática provocados pela falha terapêutica do peguinterferon 48 semanas em comparação com o peguinterferon 72 semanas.

A morte relacionada ao agravamento do hepatocarcinoma celular foi 7% maior quando

Tabela 2

Utilidades, probabilidades de resposta ao tratamento e custos do tratamento farmacológico e das complicações da hepatite C.

Estados de saúde	Utilidades 14,30,35,36 (Intervalos) 14,30,35,36
Ascite	0,65 (0,35-1,00)
Refratária ascite	0,65 (0,35-1,00)
Cirrose	0,74 (0,65-1,00)
Encefalopatia hepática	0,30 (0,20-1,00)
Hepatocarcinoma	0,23 (0,10-1,00)
Distúrbios gastrointestinais	0,53 (0,19-1,00)
Hemorragia por varizes	0,55 (0,28-1,00)
Hepatite moderada	0,98 (0,82-1,00)
Hepatite ao fim do tratamento	0,92 (0,72-1,00)
Probabilidades	Valores 9,25,37,38 (Intervalos) 7,8,10,25,35,38,39
Resposta precoce na 12ª semana	0,51 (0,49-0,57)
Resposta tardia na 24ª semana	0,23 (0,18-0,24)
Resposta ao fim de 48 semanas	0,38 (0,29-0,60)
Resposta ao fim de 72 semanas	0,63 (0,61-0,71)
Resposta viral sustentada 48 semanas	0,53 (0,32-0,60)
Resposta viral sustentada 72 semanas	0,46 (0,20-0,54)
Procedimentos	Custo total *,** (R\$)
Exames iniciais	270,76
Exames de monitoramento	
Tratamento 12 semanas (exclusão do tratamento)	219,27
Tratamento 48 semanas	282,77
Tratamento 72 semanas	384,35
Follow-up peguinterferon 48-72 semanas	340,98
Medicação	
Ribavirina 250mg (12 semanas)	98,82
Ribavirina 250mg (48 semanas)	395,29
Ribavirina 250mg (72 semanas)	592,94
Peguinterferon alfa 2a 180mcg (12 semanas)	5.382,35
Peguinterferon alfa 2a 180mcg (48 semanas)	21.529,41
Peguinterferon alfa 2a 180mcg (72 semanas)	32.294,11
Cirrose compensada	
Diagnóstico	77,78
Acompanhamento	188,16
Cirrose com varizes	
Diagnóstico	143,93
Acompanhamento	153,95
Ascite	
Diagnóstico do líquido ascítico	41,85
Tratamento ascite	244,54
Acompanhamento	374,76
Encefalopatia hepática	
Diagnóstico	93,04
Tratamento	1.009,04
Varizes gastresofágicas	
Diagnóstico	68,16
Tratamento	7.698,90
Acompanhamento	264,48

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Procedimentos	Custo total ***(R\$)
Hepatocarcinoma primário	
Diagnóstico	197,89
Tratamento quimioterápico	3.007,76

* Ano base dos custos: 2012;

** Departamento de Informática do SUS. SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos: medicamentos e OPM do SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (acessado em 10/Jan/2012); Banco de Preços em Saúde (Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. <http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm> (acessado em 10/Jan/2012).

respondedores virológicos lentos não foram tratados. Percentual semelhante foi encontrado para as ocorrências de morte por falência hepática. Com relação aos anos de vida ganhos, o tratamento com peguinterferon 72 semanas produziu um incremento de 0,82 ano para o período de trinta anos quando comparado ao não tratamento. Em relação ao não tratamento somente dos respondedores virológicos lentos (peguinterferon 48 semanas), a diferença foi inferior, mas continuou apontando para a extensão do tratamento como a estratégia mais efetiva (0,28 ano).

Ao longo de trinta anos, o percentual de indivíduos que evoluíram para descompensação da função hepática derivada do não tratamento foi 17% maior do que o encontrado no tratamento com peguinterferon 72 semanas e 13% maior em relação ao tratamento padrão por 48 semanas. Essa diferença é significativa para o SUS, na medida em que o aumento do número de exames diagnósticos para estabelecimento do estadiamento da doença e as recorrentes necessidades de internação hospitalar não só aumentam os custos setoriais, como também diminui a capacidade de financiamento do sistema para o tratamento e diagnóstico de outras morbidades.

A parcela da coorte que foi submetida ao protocolo que incluiu o uso de peguinterferon 72 semanas apresentou aumento de 7% na sobrevida, quando comparada ao peguinterferon 48 semanas, e 15% em relação à história natural.

A Tabela 3 demonstra o custo/efetividade das estratégias testadas. A inclusão do tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos permitiu o incremento nos anos de vida ganhos ajustados por qualidade de vida (QALY) de 0,65 em relação à história natural, e de 0,28 *vis-à-vis* a estratégia de tratamento com peguinterferon por 48 semanas. Quando aplicada a taxa de desconto anual de 5%, a diferença na efetividade decresce mas permanece favorável ao tratamento com peguinterferon 72 semanas. A estratégia que contempla o tratamento estendido manteve-se

favorável mesmo quando houve variação da taxa de desconto entre 0% e 10%.

A estratégia peguinterferon 72 semanas foi mais custo-efetiva quando comparada com a história natural da doença hepática e o tratamento padrão. Foi possível constatar que o custo incremental da extensão do tratamento para respondedores virológicos lentos correspondeu a um aumento de R\$ 44.171,00/QALY em relação ao peguinterferon 48 semanas, desconsiderando a dominância à qual esta última estratégia foi submetida.

Na simulação empregada, a combinação do não tratamento com a estratégia peguinterferon 72 semanas apresentou dominância estendida sobre a estratégia de tratamento peguinterferon 48 semanas. Isso se deu em consequência de sua relação de custo/efetividade incremental ser maior do que a encontrada para o peguinterferon 72 semanas.

A dominância fraca (estendida) sinaliza que a escolha pelo tratamento com peguinterferon 48 semanas fica na margem superior da trajetória mais eficiente, formada pelo caminho entre o não tratamento e a estratégia com o peguinterferon 72 semanas²¹. Embora seja uma interpretação possível e adotada no estudo, neste caso específico, essa linha de raciocínio tem limitações, na medida em que o não tratamento não constitui uma alternativa terapêutica e sim uma linha de base para comparação das duas estratégias.

A adoção do protocolo que inclui o tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos ainda mantém uma alternativa custo-efetiva quando se adota limiares de aceitabilidade como parâmetro. Considerando que o Brasil não possui um limiar claro de relação de custo efetividade incremental (ICER) para incorporação de tecnologias, foi utilizada na análise como teto para o desembolso uma disponibilidade a pagar de até R\$ 63.756,00 por cada ano de vida ajustado por qualidade adicional. Esse valor é correspondente a três vezes o PIB *per capita* do

Tabela 3

Custos, anos de vida ganhos ajustados por qualidade e relações de custo/efetividade das estratégias de tratamento.

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	Efetividade (QALY)	Efetividade incremental	Custo/efetividade (R\$/QALY)	(ICER) R\$/QALY
História natural	6.806,00		11,98		568,00	
Peguinferon alfa 2a (48 semanas)	35.007,00	28.201,00	12,35	0,37	2.834,00	(Dominância estendida)
Peguinferon alfa 2a (72 semanas)	47.541,00	12.534,00	12,64	0,28	3.762,00	44.171,00
Estratégias comparadas à linha de base (história natural)						
História natural	6.806,00		11,98		568,00	
Peguinferon alfa 2a (48 semanas)	35.007,00	28.201,00	12,35	0,37	2.834,00	(Dominância estendida)
Peguinferon alfa 2a (72 semanas)	47.541,00	40.735,00	12,64	0,65	3.762,00	62.381

ICER: custo efetividade incremental; QALY: anos de vida ajustado por qualidade.

Brasil, estando de acordo com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) para países que não possuem limite formal²². A estratégia de tratamento 2 foi a que proporcionou o maior efeito em saúde e apresentou ICER de R\$ 44.171/QALY, quando comparada ao tratamento padrão de 48 semanas, e de R\$ 62.381,00/QALY em relação ao desenvolvimento da progressão hepática sem tratamento. Ainda, a estratégia que incluiu o tratamento estendido para 72 semanas em indivíduos respondedores virológicos lentos forneceu um incremento no custo *per capita* de R\$ 12.534,00 e de 0,28 nos anos de vida ajustados por qualidade.

Análise de sensibilidade

A investigação sobre o valor a partir do qual as estratégias passam a oferecer maiores retornos em saúde no modelo empregado, apontou que somente limiares de aceitabilidade com valores abaixo de aproximadamente R\$ 46.800,00 seriam favoráveis à adoção da estratégia que exclui a possibilidade de tratamento de respondedores virológicos lentos. Os resultados apontam que valores superiores a R\$ 46.800,00, em quaisquer proporções, seriam compatíveis com maiores retornos em saúde relacionados à escolha pela estratégia peguinferon 72 semanas.

No intuito de prever quais das variáveis impactavam com maior intensidade o modelo de decisão, foi elaborado um diagrama de tornado contendo variáveis de custo, probabilidades de transição, de efetividade e escores de utilidade para um limiar de aceitabilidade de R\$ 63.756,00/

QALY. A Figura 2 representa uma ilustração simplificada do diagrama de tornado contendo em seus extremos os parâmetros com maior e menor influência no modelo.

De todas as variáveis consideradas, somente a variação no escore de utilidade do estado de saúde "cirrose compensada" e a probabilidade de transição de hepatite crônica para cirrose determinaram maior influência. Apesar disso, a variação nos valores desses parâmetros não mostrou um fator decisivo para alteração do ICER e do resultado final.

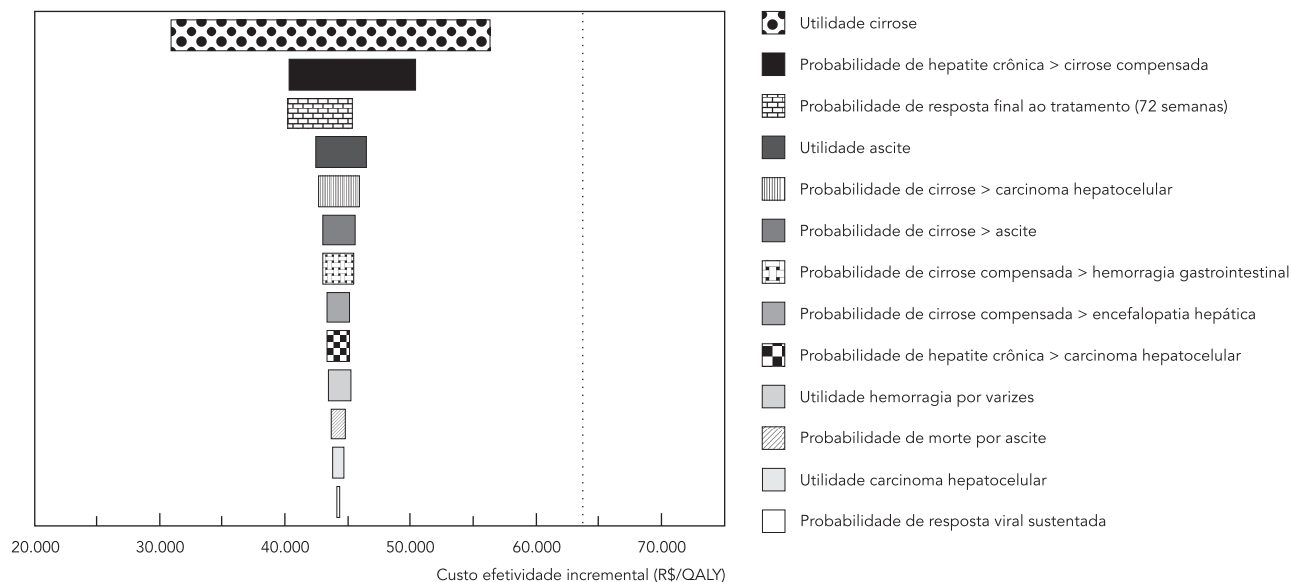
Os parâmetros relacionados aos custos também foram variados, mas como os valores dos medicamentos, do tratamento e do acompanhamento foram iguais, por se tratar de uma comparação entre cursos terapêuticos e não entre tecnologias em saúde; a alteração foi capaz de mudar os resultados em termos absolutos, mas não modificou significativamente os valores do ICER.

As análises de sensibilidade complementares (bivariada e Threshold) contendo os parâmetros de maior impacto, identificados pela análise univariada e pelo diagrama de tornado, confirmam que a alternativa mais custo-efetiva é do tratamento estendido (peguinferon 72 semanas).

A partir da análise de sensibilidade ficou demonstrado que nenhuma variável sob qualquer faixa de variação fez com que a exclusão de indivíduos lentos do protocolo de tratamento (peguinferon 48) se apresentasse como mais custo-efetiva do que o tratamento estendido por 72 semanas.

Figura 2

Diagrama de tornado da análise de sensibilidade univariada (perginterferon alfa-2a 72 semanas vs. perginterferon alfa-2a 48 semanas).



QALY: anos de vida ajustado por qualidade.

Discussão

O tratamento de eleição para infecção pelo vírus da hepatite C é o uso de interferon peguilado associado à ribavirina, tanto para os casos em que os indivíduos são mono infectados quanto para os casos de coinfeção pelo HIV. Em pacientes portadores do genótipo 1, o interferon em sua forma peguilada apresenta taxa de resposta viral sustentada de 26%, após terapia de 48 semanas²³. Avaliação econômica conduzida por Campos et al.²⁴ corrobora a escolha do peguinterferon para o tratamento de indivíduos coinfectados, ao demonstrar incremento de 0,43 ano de vida em relação ao não tratamento, e 0,23 quando comparado à terapia com interferon convencional.

Nos últimos anos têm sido crescentes as evidências de que a ampliação do grupo eleito para o tratamento e a extensão da terapia para 72 semanas podem ser efetivas se alguns critérios forem adotados^{9,23,25}.

Embora não tenham sido encontradas outras análises econômicas comparando o tratamento e o não tratamento de indivíduos respondedores virológicos lentos em pacientes coinfectados, outras evidências podem ser utilizadas de forma a validar os resultados aqui encontrados.

Estudo que combinou análise de custo/efetividade e de impacto orçamentário, avaliou segundo a perspectiva do sistema de saúde japonês os benefícios econômicos da extensão para 72 semanas do tratamento com peguinterferon mais ribavirina para respondedores virológicos lentos²⁶. Nesse trabalho, foram comparados os tratamentos por 48 e por 72 semanas considerando apenas respondedores virológicos lentos. Ainda que a investigação não tenha sido dirigida para indivíduos coinfectados VHC/HIV e a comparação tenha considerado cursos terapêuticos e não condutas terapêuticas, a exemplo deste, seus resultados mostram que é favorável tratar respondedores virológicos lentos, principalmente por tempo superior a 48 semanas.

Vianna et al.¹⁴ avaliaram o custo/efetividade de duas recomendações terapêuticas para o tratamento antiviral da hepatite em pacientes mono infectados pelo VHC e portadores do genótipo 1. Os resultados encontrados foram semelhantes aos desta análise, indicando que adicionar ao grupo de tratamento indivíduos que respondem tardiamente à terapia com peguinterferon associado à ribavirina apresenta relação incremental de custo/efetividade aceitável sob a perspectiva do SUS.

Ainda em âmbito nacional, análise de custo/efetividade conduzida sob a perspectiva do SUS, comparou o curso terapêutico padrão (48 semanas) e o estendido (72 semanas) no retratamento de indivíduos previamente não respondedores. O estudo não considerou indivíduos virgens de tratamento e coinfectados pelo HIV, mas seus resultados corroboram a evidência de que a extensão do tratamento para grupos que possuem maior dificuldade em eliminar o vírus, além de mais eficaz, se mostra eficiente em termos econômicos²⁷.

Nesse modelo, a interrupção da terapia mediante a ocorrência de efeitos adversos não foi considerada, da mesma forma que não foram ponderados os custos do tratamento dessas complicações. Esse fato foi atenuado pela evidência de que apesar de existir diferença na efetividade entre o tratamento padrão (48 semanas) e o tratamento estendido (72 semanas), o perfil de segurança é semelhante nos dois cursos de tratamento²⁸.

Este estudo apresenta algumas limitações. Os dados de efetividade, utilidade e probabilidades de progressão da doença hepática foram derivados da literatura internacional e, portanto, podem não refletir necessariamente as condições reais enfrentadas pela população brasileira. Com relação à efetividade, nenhum dos ensaios clínicos utilizados foi conduzido com base no cegamento dos participantes e avaliadores, o que pode ter contribuído para a sobre-estimativa dos dados. A dificuldade do acesso ao sistema de saúde e às condições de tratamento, incluindo possíveis descontinuidades na farmacoterapia, faz com que os dados internacionais de utilidade empregados no modelo estejam provavelmente sobre-estimados. O emprego da análise de sensibilidade, por sua vez, atenua essas incertezas ao demonstrar que o peso que a variação dos dados tem sobre o resultado final é marginal.

A adoção do limiar de aceitabilidade proposta pela OMS não significa necessariamente que um país possua recursos suficientes para incorporar uma determinada tecnologia. Para isso, a análise de custo/efetividade deveria ser seguida de uma estimativa de impacto orçamentário. No entanto, deve-se observar também que o protocolo de inclusão de respondedores virológicos lentos está em vigência, sendo desnecessária a realização de uma avaliação do impacto orçamentário.

A generalização dos resultados deste estudo não deve ser realizada para outros grupos de indivíduos infectados pelo VHC como os cirróticos, previamente tratados com interferon peguilado mais ribavirina ou portadores de outros genótipos (2,3,4,...), mesmo que estes também sejam coinfectados pelo HIV. Os dados de eficácia da terapia, de probabilidade de transição e o tempo de tratamento podem variar consideravelmente em função dessas características. Além disso, o resultado alcançado pelo estudo diz respeito apenas à adoção da estratégia de tratamento estendida pelo SUS.

Conclusões

Nos últimos anos têm aumentado as evidências sinalizando que ao incluir no grupo de eleição indivíduos respondedores virológicos lentos, um número maior de portadores do VHC pode alcançar os benefícios clínicos provenientes da terapia combinada com interferon peguilado e ribavirina. Adotando a perspectiva econômica é importante destacar ainda que os custos relacionados ao tratamento das complicações e ao agravamento da doença hepática, ambos derivados do insucesso terapêutico ou do não tratamento, consomem parcelas significativas do orçamento dos sistemas de saúde²⁹.

A disponibilização do tratamento farmacológico para essa parcela de indivíduos que não era contemplada anteriormente no âmbito do SUS possui um impacto positivo na redução da mortalidade e no aumento da qualidade de vida. Essa conclusão ainda se mantém verdadeira, mesmo quando se considera a menor eficiência da terapia com interferon peguilado associado à ribavirina em coinfectados VHC/HIV, se comparada aos resultados alcançados em mono infectados.

A admissão de indivíduos coinfectados VHC/HIV respondedores virológicos lentos em protocolos de tratamento é, do ponto de vista farmacoeconômico, uma estratégia com relação de custo/efetividade favorável para o SUS. Sua adoção é perfeitamente compatível com a perspectiva do sistema, ao apresentar melhores resultados em saúde com custos abaixo de um teto orçamentário aceitável, e com a da sociedade, ao evitar em maior grau complicações e internações quando comparado a não inclusão.

Resumen

La evidencia reciente ha demostrado que los individuos con respuesta virológica lenta pueden beneficiarse de una extensión del tratamiento antiviral. El estudio investigó la adopción de este protocolo antes de la coinfección por VHC/HIV. El objetivo fue estudiar la relación coste-efectividad de la terapia con peginterferon asociado con ribavirina en pacientes con genotipo 1 del VHC, coinfectados por el HIV respondedores virológicos lentos. Se simula mediante un modelo de Markov la progresión de la enfermedad hepática en una cohorte hipotética de un millar de hombres, más de 40, teniendo en cuenta la perspectiva del Sistema Único de Salud (SUS) y un horizonte temporal de 30 años. El grado de tratamiento a los respondedores lentos dio lugar a un incremento de coste-efectividad de R\$ 44.171/QALY, por debajo del umbral de aceptabilidad propuesto por la Organización Mundial de la Salud. El análisis de sensibilidad no modificó los resultados. La inclusión de los individuos coinfectados y con respuesta virológica lenta en el protocolo de tratamiento se presenta como una estrategia económica para el SUS.

VHC; VIH; Coinfección; Evaluación de Tecnologías de Salud

Colaboradores

M. P. S. Rodrigues, C. M. M. Vianna, G. B. G. Mosegui, F. V. C. Silva, A. A. F. Peregrino e F. N. Jardim participaram da concepção e projeto do artigo, análise e interpretação dos dados, redação e revisão crítica do artigo e aprovação final da versão a ser publicada.

Conflito de interesses

Não declarado.

Referências

1. World Health Organization. Hepatitis C. (Fact Sheet, 164). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html> (acessado em 11/ Mar/2012).
2. World Health Organization. HIV/AIDS. (Fact Sheet, 360). <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360/en/index.html> (acessado em 13/ Jun/2012).
3. World Health Organization. Management of common health problems of drug users, New Delhi: World Health Organization, Regional Office for South-East Asia; 2009. (Technical Publication Series, 56).
4. Mendes-Corrêa MC, Martins LG, Tenore S, Leite OH, Leite AG, Cavalcante AJ, et al. Barriers to treatment of hepatitis C in HIV/HCV coinfecting adults in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2010; 14:237-41.
5. Carvalho FHP, Coelho MRCD, Vilella TAS, Silva JLA, Mello HRL. Co-infecção por HIV/HCV em hospital universitário de Recife, Brasil. *Rev Saúde Pública* 2009; 43:133-9.
6. Corvino SM, Henriques RMS, Grotto RMT, Pardini MIMC. Co-infecção HIV/HCV em pacientes de Botucatu e região. *Rev Bras Epidemiol* 2007; 10:537-43.
7. Chung RT, Andersen J, Volberding P, Robbins GK, Liu T, Sherman KE, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfecting persons. *N Engl J Med* 2004; 351:451-9.
8. Núñez M, Miralles C, Berdún MA, Losada E, Aguirrebengoa K, Ocampo A, et al. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007; 23:972-82.
9. Chung RT, Umbleja T, Chen JY, Andersen JW, Butt AA, Sherman KE. Extended therapy with pegylated interferon and weight-based ribavirin for HCV-HIV coinfecting patients. *HIV Clin Trials* 2012; 13:70-82.
10. Sánchez-Tapias JM, Diago M, Escartín P, Enríquez J, Romero-Gómez M, Bárcena R, et al. Peginterferon-alfa 2a plus ribavirin for 48 versus 72 weeks in patients with detectable hepatitis C virus RNA at week 4 of treatment. *Gastroenterology* 2006; 131:451-60.

11. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245-64.
12. Ministério da Saúde. Portaria nº 221, aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e co-infecções. *Diário Oficial da União* 2011; 13 jul.
13. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o componente especializado da assistência farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série B, Textos Básicos de Saúde).
14. Vianna CMM, Mosegui GBG, Silva FVC, Peregrino AAF, Rodrigues MPS, Jardim FN. Avaliação econômica do interferon peguilado alfa 2a em combinação com a ribavirina para o tratamento da infecção pelo genótipo 1 da hepatite crônica C: comparação do tratamento por 48 semanas e terapia estendida. *Value Health*; no prelo.
15. Mosegui GBG, Vianna CMM, Rodrigues MPS, Perez RM. Alfapeguinterferon-2a e ribavirina versus alfapeguinterferon-2b e ribavirina: avaliação custo-efetividade e do impacto orçamentário do tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. *Physis (Rio J.)* 2011; 21:377-93.
16. Fonseca MC, Araújo GT, Araújo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2009; 13:191-9.
17. Vianna CMM, Mosegui GBG, Silva FVC, Peregrino AAF, Rodrigues MPS, Jardim FN. Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde* 2012; 4:364-72.
18. Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde. Portaria nº 34, dispõe sobre o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C. Brasília. *Diário Oficial da União* 2007; 28 set.
19. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, García-Bengoechea M, Hernández-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26:1-5.
20. Brandão ABM, Mariante-Neto G. Transplante hepático em pacientes HIV-positivo: a posição dos grupos brasileiros. *Arq Gastroenterol* 2005; 42: 161-6.
21. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.
22. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Cost-effectiveness thresholds. http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.htm (acessado em 07/Mar/2012).
23. Gluud LL, Marchesini E, Iorio A. Peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C in patients with human immunodeficiency virus. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2335-41.
24. Campos NG, Salomon JA, Servoss JC, Nunes DP, Samet JH, Freedberg KA, et al. Cost-effectiveness of treatment for hepatitis C in an urban cohort co-infected with HIV. *Am J Med* 2007; 120:272-9.
25. Berg T, von Wagner M, Nasser S, Sarrazin C, Heintges T, Gerlach T, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130:1086-97.
26. Nakamura J, Toyabe SI, Aoyagi Y, Akazawa K. Economic impact of extended treatment with peginterferon alpha-2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. *J Viral Hepat* 2008; 15:293-9.
27. Fonseca M, Tannus G, Parisi E. PGI23 cost effectiveness of retreatment of patients with chronic hepatitis C (Chc) who do not respond to peginterferon alpha and ribavirin for 48 weeks vs. peginterferon alfa and ribavirin for 72 weeks. *Value Health* 2012; 15:A139.
28. Di Martino V, Richou C, Cervoni JB, Sanchez-Tapias JM, Jensen DM, Mangia A, et al. Response-guided peg-interferon plus ribavirin treatment duration in chronic hepatitis C: meta-analyses of randomized, controlled trials and implications for the future. *Hepatology* 2011; 54:789-800.
29. El Khoury AC, Wallace C, Klimack WK, Razavi H. Economic burden of hepatitis C-associated diseases: Europe, Asia Pacific, and the Americas. *J Med Econ* 2012; 15:887-96.
30. Kuehne FC, Bethe U, Freedberg K, Goldie SJ. Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected patients: clinical benefits and cost-effectiveness. *Arch Intern Med* 2002; 162:2545-56.
31. El Saadany S, Coyle D, Giulivi A, Afzal M. Economic burden of hepatitis C in Canada and the potential impact of prevention. *Eur J Health Econ* 2005; 6:159-65.
32. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, Pauker SG, Davis GL. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon- α 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 1997; 127:855-65.
33. Goulart T. Avaliação da efetividade do tratamento de pacientes co-infectados HCV-HIV com as terapias combinadas interferon + ribavirina e peguinterferon + ribavirina [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2008.
34. Fink MA, Berry SR, Gow PJ, Angus PW, Wang BZ, Muralidharan V, et al. Risk factors for liver transplantation waiting list mortality. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22:119-24.
35. Nicot F, Alric L, Barange K, Métivier S, Dramard JM, Combis JM, et al. Influence of HCV genotype 1 subtypes on the virus response to PEG interferon alpha-2a plus ribavirin therapy. *J Med Virol* 2011; 83:437-44.
36. McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. *Med Decis Making* 2008; 28:582-92.

37. Fuster D, Planas R, González J, Force L, Cervantes M, Vilaró J, et al. Results of a study of prolonging treatment with pegylated interferon-alpha2a plus ribavirin in HIV/HCV-coinfected patients with no early virological response. *Antivir Ther* 2006; 11:473-82.
38. Torriani FJ, Rodriguez-Torres M, Rockstroh JK, Lissen E, Gonzalez-García J, Lazzarin A, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2004; 351:438-50.
39. Laguno M, Cifuentes C, Murillas J, Veloso S, Larrousse M, Payeras A, et al. Randomized trial comparing pegylated interferon alpha-2b versus pegylated interferon alpha-2a, both plus ribavirin, to treat chronic hepatitis C in human immunodeficiency virus patients. *Hepatology* 2009; 49:22-31.

Recebido em 29/Jan/2013

Versão final reapresentada em 17/Jul/2013

Aprovado em 19/Jul/2013