

Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento do genótipo 1 da hepatite crônica C

Technology assessment of pegylated interferon and conventional interferon in combination with ribavirin for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C

Cid Manso de Mello Vianna¹, Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui², Frances Valéria Costa e Silva³, Antonio Augusto Freitas Peregrino⁴, Marcus Paulo da Silva Rodrigues⁵, Fernando Nagib Jardim⁶

Palavras-chave:

hepatite c, interferons alfa, avaliação de custo-efetividade

Keywords:

hepatitis c, interferons alfa, cost-effectiveness evaluation

RESUMO

Objetivo: Realizar uma análise de custo-efetividade comparando duas possibilidades de tratamento para pacientes adultos infectados pelo genótipo 1 da Hepatite C crônica, virgens de tratamento, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS): (1) Interferon alfa e Ribavirina; (2) Interferon peguilado alfa e Ribavirina. **Métodos:** Para estimar a custo-efetividade dos diferentes tratamentos foi construído um modelo de simulação da progressão da hepatite crônica C, composto por diversos estágios de saúde relacionados em uma Cadeia de Markov. Uma coorte de 1000 pacientes com níveis elevados de alanina aminotransferase, sem evidências histológicas de fibrose e estratificadas por sexo e idade (40 anos) foi acompanhada por um período de 30 anos. **Resultados:** A Terapia combinada da Ribavirina com o Interferon peguilado alfa vis à vis a com o Interferon convencional, permitiu aumentar em 36% o número de pacientes considerados curados, reduziu em 17% a incidência de cirrose compensada e em 15% as mortes por hepatocarcinoma e por outras complicações associadas a evolução da doença. A razão de custo-efetividade incremental (ICER) foi de R\$ 1.925,78 e R\$104.457,72 para o Interferon e para o Peginterferon, respectivamente. **Conclusões:** O tratamento com Interferon convencional e Ribavirina foi mais custo-efetivo, devido ao menor custo de aquisição, e representa na perspectiva do SUS a estratégia mais eficiente.

ABSTRACT

Objective: To assess the cost-effectiveness comparing two treatment options for adult patients infected with genotype 1 of chronic hepatitis C, naive, under the perspective of Brazilian National Health System: (1) Interferon alpha and Ribavirin; (2) Peginterferon alpha and Ribavirin. **Methods:** To estimate the cost-effectiveness of different treatments was constructed a simulation model for chronic hepatitis C progression, consisting of various stages of health related to a Markov chain. A cohort of 1000 patients with elevated levels of alanine aminotransferase without histologic evidence of fibrosis and stratified by sex and age (40 years) was followed by a period of 30 years. **Results:** Combination therapy of pegylated Interferon with Ribavirin vis-à-vis the conventional interferon, has increased the number of patients considered cured by 36%, reduced the incidence of compensated cirrhosis in 17% and 15% in deaths from liver cancer and other complications associated with disease progression. The incremental cost effectiveness ratio (ICER) was 1,925.78 BRL/QALY and 104,457.72 BRL/QALY for Interferon and Peginterferon, respectively. **Conclusions:** Treatment with conventional Interferon and Ribavirin was more cost-effective due to lower acquisition cost and, under Brazilian National Health System perspective, represents the most efficient strategy.

Recebido em 11/06/2012 – Aprovado para publicação em: 09/07/2012

1 Doutor em Economia, Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 2 Doutora em Saúde Coletiva, Instituto de Saúde da Comunidade/Universidade Federal Fluminense/Rio de Janeiro; 3 Doutora em Saúde Coletiva, Faculdade de Enfermagem/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 4 Doutor em Saúde Coletiva, Laboratório de Ciências Radiológicas/Centro Biomédico/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 5 Mestrando em Saúde Coletiva, Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro; 6 Especialista em Vigilância Sanitária, Tecnologista Sênior III do INCA/MS

Estudo realizado no Instituto de Medicina Social/UERJ – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Este estudo é parte integrante do projeto de pesquisa “Avaliação tecnológica do interferon peguilado e interferon convencional em associação com ribavirina para tratamento da hepatite crônica C” financiado pelo edital MCT-CNPq – 36/2005.

Conflito de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflito de interesse.

Endereço para correspondência: Cid Manso de Mello Vianna, Instituto de Medicina Social – UERJ, Rua São Francisco Xavier 524. 7º andar, bloco D – Maracanã – Rio de Janeiro – RJ, Cep: 20550-900, Telefone/fax: (21), 2334-0354, e-mail: cmmv@ims.uerj.br; cdvianna@gmail.com

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) representa um importante problema de saúde pública, em virtude do aumento de sua incidência na população mundial, da alta frequência de evolução para as formas crônicas da doença e do seu impacto econômico para a sociedade. Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) indicam que, aproximadamente, 170 milhões de indivíduos estejam infectados pelo HCV e que três milhões de novos casos ocorram a cada ano. No Brasil, segundo dados da mesma Organização, 2,5% a 4,9% da população encontra-se infectada por este agente (WHO, 2012, 2000).

A finalidade da terapia antiviral dos pacientes com hepatite C é reduzir o risco de morbidade e mortalidade associado à infecção crônica, objetivando a erradicação do vírus. Isto significa obter uma resposta virológica sustentada (ausência de detecção de RNA HCV no soro utilizando-se ensaio com sensibilidade de pelo menos 100 cópias (50 UI) por mililitro) deve ser alcançado ao final do tratamento e seis meses após a descontinuação da terapia (resposta viral sustentada). (Brasil, 2007).

O interferon alfa foi a primeira droga a demonstrar atividade contra o vírus da hepatite C no começo da década de 1990. Em meados da década de 1990, descobriu-se que a Ribavirina, um análogo da guanosina, administrada diariamente por via oral, aumentava as taxas de resposta virológica sustentadas. Recentemente, foram desenvolvidos os interferons alfa peguilados, com objetivo de melhorar seu perfil farmacocinético e sua eficácia, minimizando os efeitos colaterais, com possíveis ganhos na aderência ao tratamento (McHutchison & Patel, 2001).

No Brasil, o Ministério da Saúde distribui, desde 1999, combinações desses medicamentos através das Secretarias de Saúde estaduais, envolvendo um significativo consumo de recursos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Em 26 de junho de 2000, foi publicado o primeiro protocolo nacional traçando as diretrizes para o tratamento da hepatite C crônica no Brasil (Brasil, 2000). A portaria da SVS/MS nº 34, de 28 de setembro de 2007, garante à população o direito a este tratamento e especifica indicações de uso dos diferentes esquemas, critérios de inclusão e exclusão para o tratamento, dosagem e posologia, duração do tratamento, monitoramento da terapêutica e critérios de interrupção (Brasil, 2007).

A proposta desse estudo é a de realizar uma análise de custo-efetividade comparando as seguintes possibilidades de tratamento antiviral indicados para pacientes adultos com hepatite crônica C para o genótipo 1, sem uso prévio de medicação específica, na perspectiva do SUS: (1) terapia combinada com interferon alfa e Ribavirina; (2) terapia combinada de interferon peguilado alfa e Ribavirina.

Metodologia

Para a estimativa do custo-efetividade dos diferentes tratamentos selecionados para a hepatite C foi construído um modelo que simula a progressão da doença através dos diversos estágios da hepatite crônica C, relacionados em uma Cadeia de Markov.

A população alvo na análise foi uma coorte de 1000 pacientes, com níveis elevados de alanina aminotransferase, testes positivos para anticorpo anti-HCV e sem evidências histológicas de fibrose na biópsia hepática, estratificadas por sexo e idade (maiores e estritamente menores que 40 anos). A análise foi também estratificada para genótipo 1, dada a substancial variação nas taxas de resposta viral sustentada ao tratamento referida pela literatura especializada, e sua maior prevalência na população brasileira.

As estratégias de comparação para o tratamento da infecção viral incluíram (1) não tratamento; (2) terapia combinada com interferon alfa e Ribavirina, nas suas duas apresentações comerciais (interferon alfa 2a ou alfa 2b); (3) terapia combinada de interferon peguilado alfa e Ribavirina, nas suas duas apresentações comerciais (interferon peguilado alfa 2a ou alfa 2b).

Para ser consistente com os protocolos terapêuticos atualmente recomendados, foi assumido que: a) a terapia combinada foi administrada durante 48 semanas em pacientes com HCV genótipo 1 e b) o tratamento foi suspenso em pacientes com teste qualitativo de detecção viral, por tecnologia biomolecular, do ácido ribonucléico (HCV-RNA), após 12 semanas de terapia combinada. As doses utilizadas serão aquelas preconizadas pelo Protocolo do Ministério da Saúde para terapia dual combinada (Brasil, 2007).

A perspectiva adotada foi a do SUS, e todos os custos e consequências clínicas foram descontados de acordo com a proposta das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde (Brasil, 2009).

Para representar a história natural da infecção pelo HCV foi desenvolvido um modelo que inclui probabilidade de persistência viral e riscos de progressão para doença em estágio final. A população foi seguida por um período de 30 anos e foi representada, de forma estratificada, em um conjunto de categorias mutuamente exclusivas, definidas pelo estado de infecção sorológica e de doença clínica. Estágios iniciais da doença hepática foram classificados tomando por base a escala de valoração METAVIR, que caracteriza a extensão da fibrose em não fibrose, fibrose portal sem septos, fibrose portal com poucos septos, fibrose portal com numerosos septos e cirrose (Bedossa, 1994).

Já os estágios avançados da doença foram definidos clinicamente como cirrose compensada, cirrose descompensada (presença de ascite, hemorragia digestiva por varizes e encefalopatia hepática), e carcinoma hepatocelular primário.

Devido à ausência de informações nacionais sobre história natural da hepatite C, faixas plausíveis para os parâmetros do modelo foram baseadas na revisão sistemática de literatura (Mosegui *et al.*, 2009) e em estudos de custo-efetividade internacionais (Bennett *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 1997; Wong *et al.*, 2000, Singer & Younossi, 2001; Loubiere *et al.*, 2003; Salomon *et al.*, 2003; Siebert *et al.*, 2003). Estes estudos produziram as estimativas dos riscos de progressão da infecção pelo HCV para os vários desfechos possíveis com e sem o uso das intervenções que serão estudadas.

As estimativas relativas à história natural da doença foram confrontadas, e eventualmente corrigidas, para torná-las mais representativas da realidade brasileira. Nesse sentido, foram obtidas estatísticas nacionais procedentes de estudos específicos (prevalência da infecção pelo HCV na população geral e em subpopulações específicas), bem como de bancos de dados como o Sistema de Informação de Mortalidade, Sistema de Informação sobre Agravos de Notificação Compulsória, Registro de Câncer, Sistema de Internações Hospitalares e Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade /APAC – Medicamentos.

Uma representação do modelo é mostrada na Figura 1.

Tomando por base as evidências disponíveis na literatura de uma forte ligação entre a evolução histológica e a presença do vírus, o ponto final de interesse utilizado no estudo proposto foi por resultados negativos do HCV-RNA, medidos ao final do tratamento e seis meses após o seu término (resposta viral sustentada). No tratamento com Interferon peguilado, a ausência de resultados negativos do HCV-RNA após 12 semanas do início de tratamento foi

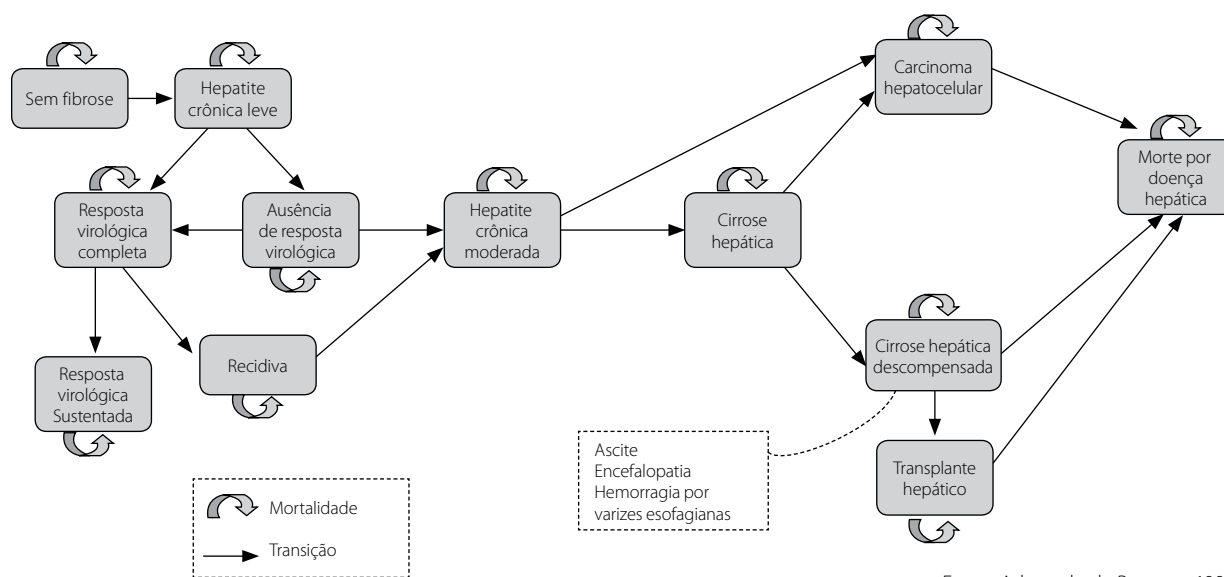
considerada critério de exclusão da continuidade do uso do medicamento (Brasil, 2007).

Por fim, alguns dos pressupostos relativos ao tratamento da infecção foram assumidos e incluem: 1) a infecção crônica pelo HCV pode ter resolução como resultado do tratamento, que se expressaria por HCV-RNA qualitativo negativo; 2) pacientes com resposta sustentada ao tratamento não experimentam progressão histológica subsequente da fibrose; 3) pacientes que não apresentam resposta sustentada ao tratamento não são objeto de tratamento posterior.

O estudo aqui proposto analisou as medidas de eficácia/efetividade: 1) resposta viral sustentada; 2) anos de vida ganhos e 3) anos de vida ajustado por qualidade. As probabilidades de transição estão relacionadas na Tabela 1.

Dado que a perspectiva adotada na análise foi a do SUS, se utilizou como medida de valoração dos custos mencionados os valores de reembolso pagos pelo SUS para os diferentes itens (como listados nas tabelas AIH/SUS e SIA/SUS, incluindo APAC - Autorização para Procedimentos de Alta Complexidade) considerando, quando fosse o caso, diferenciais relativos à especialização da Unidade atendente (como, por exemplo, os valores diferenciados das consultas médicas e internações pagos a unidades universitárias e hospitais de ensino).

No caso específico dos vários medicamentos utilizados e de outros itens da função de produção, foram utilizados o Banco de Preços da Câmara de Medicamentos/CMED, o Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde, o Banco de Preços do Núcleo Estadual no Rio de Janeiro (NERJ) do Ministério da Saúde e outros sistemas de informações relativos a



Fonte: Adaptado de Bennett, 1997

Figura 1 Representação esquemática da história natural da evolução da Hepatite C

Tabela 1 Probabilidades de transição entre os diferentes estados da evolução da Hepatite C

Estado	Probabilidade de Transição
Cirrose para Ascite	0,025
Ascite para Ascite refratário	0,067
Hepatite crônica para Cirrose compensada	0,073
Cirrose compensada para Encefalopatia Hepática	0,004
Hepatite crônica para Hepatocarcinoma	0,001
Cirrose para Hepatocarcinoma	0,015
Cirrose compensada para Hemorragia gastrointestinal	0,011
Morte por Ascite	0,11
Morte por Ascite refratária	0,33
Morte Encefalopatia hepática no primeiro ano	0,68
Morte Encefalopatia hepática anos subsequentes	0,4
Morte por Hepatocarcinoma	0,86
Morte por Hemorragia gastrointestinal primeiro ano	0,4
Morte por Hemorragia gastrointestinal anos subsequentes	0,13
Hepatite leve para Moderada	0,041
Morte após Transplante primeiro ano	0,21
Morte após Transplante anos subsequentes	0,057

Fonte:(Bennett *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 1997; Wong *et al.*, 2000, Singer & Younossi, 2001; Loubiere *et al.*, 2003;; Salomon *et al.*,2003; Siebert *et al.*, 2003)

compras das Secretarias Estaduais de Saúde, trabalhando-se com o preço médio em caso de variações nos preços pagos por provedores de saúde e fornecedores diversos.

A utilização de recursos em cada estado de saúde foi representada em uma função que inclui o tratamento hospitalar, ambulatorial, serviços médicos e de enfermagem, exames laboratoriais e medicamentos, entre outros. Estes se basearam nas suas frequências anuais, tomando por base as prescrições na utilização de recursos presentes no Protocolo para Tratamento da Hepatite C do Ministério da Saúde (Brasil, 2007), bem como, quando necessário, levantamento junto a médicos especialistas (em especial, hepatologistas, infectologistas, intensivistas e oncologistas) que participam do tratamento da hepatite C no setor público, para estimativas mais precisas das quantidades de recursos absorvidas, levando em conta, entre outros, o tempo médio de internação para as várias complicações (ascite, encefalopatia, sangramento pelas varizes, câncer hepático, etc.). A Tabela 2 relaciona o custo total de cada etapa.

No projeto não foi previsto o desenvolvimento de uma medida nacional para a qualidade de vida. Para superar esta ausência de informações, solicitou-se que dois hepatologistas pudessem avaliar as medidas de utilidade usadas em modelos internacionais. O valor final dessa análise encontra-se na Tabela 3. Estes valores foram objetos também da análise

de sensibilidade, supondo-se: a) que os valores fossem iguais a um, isto é, medindo apenas os anos de vida; e b) o pior cenário imaginado.

Resultados

O modelo de Markov desenvolvido projetou a evolução da hepatite C nos pacientes portadores do Genótipo 1 através dos vários estados do desenvolvimento da doença, para uma coorte de 1000 pacientes, por um período de 30 anos. A Terapia combinada da Ribavirina com o Interferon peguilado vis à vis com o Interferon, permitiu um aumento de 36% nos pacientes considerados curados, uma redução de 17% naqueles com cirrose compensada e de 15% nas mortes por hepatocarcinoma e outras complicações associadas à evolução da doença.

A Tabela 4 mostra o impacto do tratamento nos anos de vida e nos anos de vida ajustados por qualidade de vida para um período de 30 anos. Os anos de vida ganhos por qualidade de vida foram favoráveis ao tratamento com Interferon peguilado mais Ribavirina, obtendo-se um ganho em média de 0,33 e 0,8 aplicando-se ou não 5% de desconto, respectivamente. Este mesmo tratamento produziu um ganho de 0,44 anos de vida em média, para o período analisado.

A Figura 2 abaixo traz a probabilidade de sobrevivência dos pacientes com Hepatite C, comparando-se as estratégias

Tabela 2 Custo total dos procedimentos realizados no tratamento da Hepatite C

Procedimento	Custo Total (R\$)
Exames Iniciais	624,62
Exames de Monitoramento	
Peguinterferon 48 semanas	595,55
Peguinterferon 12 semanas (exclusão do tratamento)	268,28
Interferon Não peguado	272,89
Follow up Interferon/ Peguinterferon 48 semanas	116,00
Medicamentos	
Ribavirina 250mg	201,60
Interferon 2a 3.000.000 UI	1.261,44
Peguinterferon 2a 180mcg (48 semanas)	47.052,00
Peguinterferon 2a 180mcg (12 semanas)	6.972,00
Cirrose Compensada	
Diagnóstico	72,78
Acompanhamento	188,16
Cirrose com Varizes	
Diagnóstico	143,93
Acompanhamento	153,95
Cirrose com Ascite	
Diagnóstico do líquido ascítico	41,85
Tratamento ascite	244,54
Acompanhamento	374,76
Encefalopatia Hepática	
Diagnóstico	93,04
Tratamento	1.009,04
Varizes esofagianas sangrantes	
Diagnóstico	68,16
Tratamento	7.698,90
Acompanhamento	264,48
Hepatocarcinoma	
Diagnóstico	197,89
Tratamento Quimioterápico	3.007,76
Transplante Hepático	
Transplante	60.939,37
Acompanhamento Pós Transplante	4.594,41

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 3 Utilidades entre os diferentes estados da evolução da Hepatite C

Estados de Saúde	Utilidades	Intervalo
Ascite	0,65	0,35 – 1,0
Ascite refratária	0,65	0,35 – 1,0
Cirrose	0,82	0,46 - 1,0
Hepatocarcinoma	0,55	0,15 – 1,0
Gastrointestinal	0,53	0,19 – 1,0
Varizes Hemorrágicas	0,55	0,23 – 1,0
Hepatite moderada	0,98	0,92- 1,0
Hepatite ao fim do tratamento	0,92	0,72- 1,0
Pós-transplante hepático	0,86	0,66 – 1,0

Fonte: [Manns *et al.*, 2001; Siebert *et al.*, 2003]

de tratamento e a evolução da doença sem tratamento. O uso do Interferon mais Ribavirina permite um aumento de 11,8% em relação à história natural ou a evolução da doença sem tratamento. Por sua vez, o uso da Ribavirina com o Interferon peguado traz um ganho de 3,8% em relação à sua combinação com o Interferon.

O resultado da análise de custo-efetividade pode ser vista na Tabela 5. A estratégia de tratamento com interferon mais Ribavirina se revelou mais custo-efetiva, inclusive a alternativa do não tratamento. Isto significa que embora o tratamento utilizando o Interferon peguado mais Ribavirina seja mais efetivo, o aumento de custo do uso desses medicamentos produz uma razão de custo incremental muito mais alta quando comparada com a do Interferon mais Ribavirina, tornando uma alternativa menos eficiente.

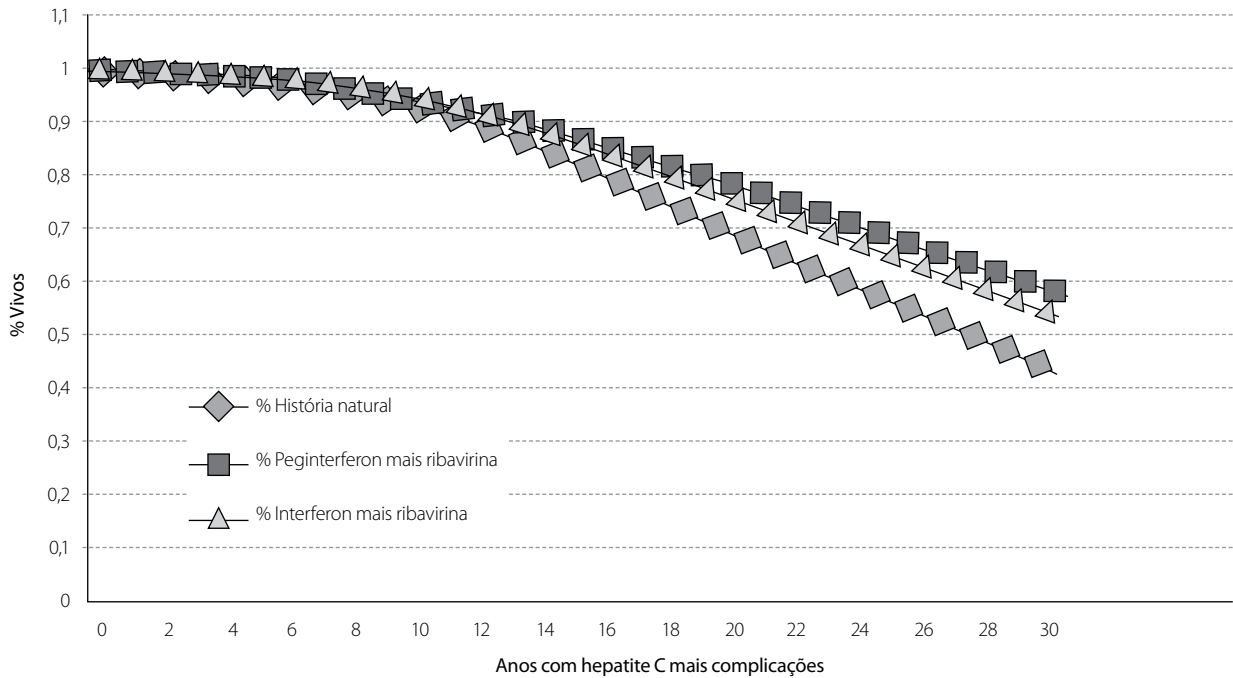
Análise de sensibilidade

Como os resultados de todos os modelos econômicos estão sujeitos a incertezas e imprecisões, é essencial testar a extensão em que os resultados diferem de acordo com variações nas estimativas e pressupostos. Assim, foi realizada uma análise de sensibilidade para as estimativas de custo-efetividade correspondentes ao pior e ao melhor cenário para os seguintes elementos: a) as probabilidades de transição entre os vários estados da hepatite C crônica, em especial as taxas de transição da hepatite crônica leve para moderada e da hepatite crônica moderada para cirrose; b) nas estimativas de efetividade atribuída a cada um dos tratamentos selecionados, incluindo eventuais diferenciais entre as apresentações comerciais de interferon α -2a e α -2b; d) os custos atribuídos a cada modalidade de tratamento; e) a taxa de desconto; e f) os anos de vida ajustados por qualidade.

Tabela 4 Anos de vida ganhos de acordo com as estratégias de tratamento

Efetividade	História Natural	Interferon mais Ribavirina	Interferon peguilado mais Ribavirina
QALY (5% desconto)	12,19	13,27	13,60
QALY (sem desconto)	20,70	23,31	24,11
Anos de vida	24,05	25,65	26,09

Fonte: elaboração própria



Fonte: elaboração própria

Figura 2 Probabilidade de sobrevivência de pacientes com Hepatite C para um período de 30 anos com e sem tratamento

Tabela 5 Custo-efetividade das estratégias de tratamento da Hepatite C, para uma coorte de 1000 pacientes por 30 anos

Estratégia	Custo	Custo Incr.	Efetividade	Efetiv. Incr.	C/E	(ICER)
História natural	6.801.613		12,19		558,03	
Interferon + Ribavirina	8.892.256	2.090.643	13,27	1,08	669,99	1.925,78
Peginterferon + Ribavirina	42.823.586	33.931.330	13,60	0,33	3.149,02	104.457,72
Todas as opções relacionadas à História Natural						
Historia natural	6.801.613		12,19		558,03	
Interferon + Ribavirina	8.892.256	2.090.643	13,27	1,08	669,99	1.925,78
Peginterferon + Ribavirina	42.823.586	36.021.973	13,60	1,41	3.066,13	25.539,52

Fonte: elaboração própria. Custos em Reais e Efetividade em QALYS.

Custo Incr.: Custo Incremental

Efetiv. Incr.: Efetividade Incremental

O preço do Interferon foi o único fator importante de incerteza da avaliação de custo-efetividade empreendida. A partir de um custo de R\$ 38.052,00, a estratégia de tratamento com o Interferon passa a ter uma dominância estendida pela do Interferon peguilado. Isto significa que a partir do custo de aquisição do Interferon de R\$ 262,50, a escolha do tratamento via o Interferon peguilado com a Ribavirina seria mais custo efetiva.

Por sua vez, a Figura 3 mostra que mesmo adotando um limiar como igual ao do reembolso de transplante de fígado no valor de R\$ 60.000,00 (sessenta mil reais), ainda assim a alternativa de tratamento com o Interferon mais Ribavirina seria a escolha mais custo efetiva.

Discussão

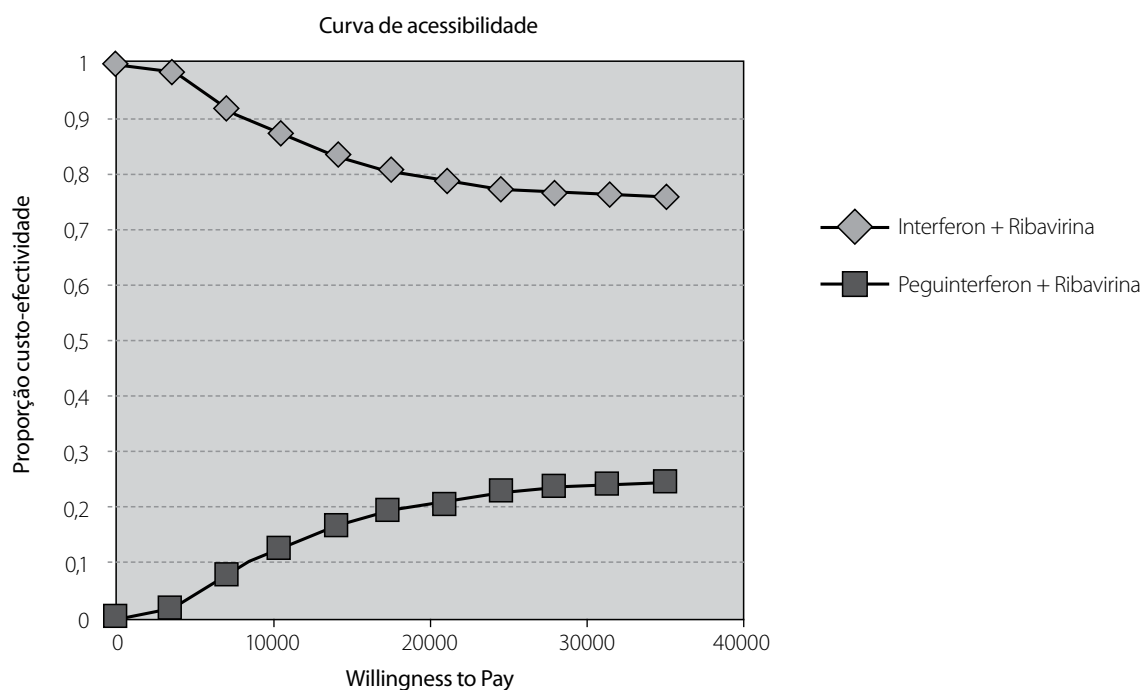
Não existe dúvida que a terapia combinada no tratamento da hepatite C com o Interferon peguilado mais Ribavirina é mais eficaz que o uso do Interferon mais Ribavirina. Ensaios clínicos realizados (Manns *et al.*, 2001; Fried *et al.*, 2002) mostram respostas ao fim do tratamento 15% a 17% superior em indivíduos tratados com Peguinterferon, além de maiores taxas de resposta viral sustentada (12% a 13%). As diferenças de obtenção de resposta virológica sustentada se mantêm significativas mesmo quando a avaliação é estratificada de acordo com o genótipo. (42% e 46% para o genótipo tipo 1 e 82% e 76% para o genótipo tipo 2 e 3).

A modelagem realizada sobre o impacto dessa escolha de tratamento (terapia combinada da Ribavirina com o Interferon peguilado versus interferon) indica as seguintes possibilidades, após 30 anos da evolução da doença, para o genótipo tipo 1: a) um aumento de 36% de pacientes com resposta virológica sustentada; b) uma redução de pacientes mortos pela evolução da hepatite C pós tratamento de 42,5% vis à vis a de 32,1%, quando comparada com o não tratamento; c) e uma aumento de 15% na efetividade com base no número de indivíduos mortos.

Na hepatite C, a modelagem da estratégia de tratamento utilizando a Ribavirina combinada com o Interferon e o Interferon peguilado demonstrou que a primeira opção é mais custo-efetiva. Este resultado foi alcançado ainda que a utilização do interferon peguilado tenha garantido uma redução de 18% no número de indivíduos mortos por doença hepática decorrente da evolução da Hepatite C.

Essa conclusão, no entanto, está em desacordo com estudos de custo-efetividade publicados internacionalmente, onde o uso do Interferon peguilado, além de mais efetivo, é também mais custo-efetivo. (Wong *et al.*, 2000; Buti *et al.*, 2003; Siebert *et al.*, 2003; Shepherd *et al.*, 2004; Grieve *et al.*, 2006).

Dois fatores podem explicar a diferença de resultado encontrado no presente trabalho. Primeiro, o custo de aquisição do Interferon no Brasil é significativamente mais baixo do que os valores internacionais. Enquanto no Brasil, o custo do tratamento entre o interferon e o interferon peguilado varia



Fonte: elaboração própria

Figura 3 Curva de Acessibilidade

de R\$ 1.261,00 para R\$ 47.052,00 (aproximadamente 3631% mais cara), o estudo realizado por Siebert e colaboradores, (2003) na Alemanha apresenta uma variação em torno de R\$ 27.038,00 para R\$ 35.893,00 (apenas 33% mais cara).

Esta variação pode ser comprovada quando analisamos os preços praticados nos Estados Unidos, no Canadá e no Brasil, conforme Tabela 6. Enquanto as diferenças de preço para o Interferon peguilado não são significativas, para o Interferon e a Ribavirina o custo é substancialmente mais alto (Tabela 6). Além disso, conforme visto anteriormente na análise de sensibilidade, para um preço de compra do Interferon até R\$ 262,50, o seu uso associado à Ribavirina seria mais custo efetivo.

Segundo, o custo do transplante hepático é muito mais barato aqui do que os valores praticados internacionalmente. Na perspectiva do SUS, o custo do transplante não custa mais do que R\$ 60.000,00, enquanto que na Alemanha o seu valor era de R\$ 361.000,00 (Siebert *et al.*, 2003).

No Brasil, Araújo, (2006) apresenta um resultado semelhante ao dos estudos internacionais, embora com um objetivo de análise diferente. A conclusão do artigo, comparando a utilização do interferon peguilado mais Ribavirina versus a opção de não tratar, na perspectiva da saúde suplementar, é de que a primeira é mais custo-efetiva.

Fonseca *et al* (2009), por sua vez, analisando na perspectiva do setor privado, avalia que o tratamento com o Interferon peguilado associado a Ribavirina é mais custo efetivo que o uso do Interferon associado a Ribavirina. Essa afirmação, contrária ao encontrada neste estudo, também se explica pelos fatores apontados anteriormente nos estudos internacionais. No artigo, não só os custos do tratamento da evolução da hepatite C é mais alto do que os estimados para o SUS, como o custo do tratamento com o Interferon combinado com a Ribavirina é semelhante ao da utilização do Interferon peguilado mais Ribavirina. Como a variação do custo do tratamento é muito maior do que o ganho de efetividade, na perspectiva do setor público, não se mantém a conclusão de

que o uso do Interferon peguilado seja mais custo efetivo do que o Interferon.

Conclusão

A hepatite crônica é assintomática na grande maioria dos casos, o que torna seu diagnóstico muito difícil. Infelizmente, as manifestações clínicas só aparecem quando já há um alto grau de comprometimento hepático. Na maioria das vezes, o diagnóstico precoce ocorre nos hemocentros, a partir da triagem em doadores de sangue ou na população que realiza exames de rotina regularmente. A progressão da doença e o diagnóstico precoce são fatores determinantes na vida de um indivíduo infectado. A superioridade da resposta viral sustentada do interferon peguilado alfa-2b sobre o Interferon convencional incide diretamente no tempo e progressão da doença e a incorporação desta alternativa terapêutica pode trazer benefícios para o paciente. Mas, como resultado do modelo, não necessariamente para o Sistema de Saúde.

Este estudo tem algumas limitações. Primeiro, todas as medidas de Utilidade (QALY) e as probabilidades de transição foram retiradas de estudos internacionais e podem não refletir necessariamente as possibilidades de evolução da doença no Brasil. Este fator, no entanto, tem um peso atenuado, na medida em que a análise de sensibilidade mostrou que existe um pequeno impacto de possíveis variações dessas medidas no resultado final.

Segundo, o custo de aquisição do Interferon convencional é em grande medida o responsável pelo resultado final alcançado. Este custo não pode ser determinado com precisão, à medida que este medicamento não está mais sendo comercializado em grande escala. Existe enorme dificuldade para se determinar qual o preço final para o SUS¹. Dos va-

1 Biomanguinhos, por exemplo, não informou qual o preço de comercialização desse medicamento.

Tabela 6 Preço dos Interferons convencionais e peguilados, Brasil, EUA e Canadá.

Medicamento	Brasil ¹	Estados Unidos ²	Canadá ³
Interferon 2a 3.000.000 UI	7,01	161,95	
Interferon 2b 3.000.000 UI	11,28	555,61	540,56
Peginterferon 2a 180mcg	975,30	1.243,28	
Peginterferon 2b 120mcg	1.272,69		1.213,60
Ribavirina	201,60	1.377,60	2.562,50

Fonte: [ComprasNet, 2009]; GetCanadianDrugs^{2,3}, 2010; ibenefitRx,2010^{2,3}; RxHealthDrugs, 2010^{2,3}] - *Valores em Reais

lores encontrados, seja o das últimas licitações ou do valor registrado na CMED, a estratégia de tratamento combinando a Ribavirina com o Interferon seria mais custo efetiva do que com o Interferon peguilado.

Ainda que estas incertezas possam modificar em alguma medida o uso desses medicamentos, o resultado aqui alcançado revela a necessidade de uma reflexão mais apurada da escolha do tratamento. Isto porque, considerando a evolução da hepatite C em trinta anos para uma coorte de 1000 pacientes, o uso combinado da Ribavirina com o Interferon peguilado fornece uma estimativa de ganho de 1% (0,33 anos de vida) de anos de vida sobre o uso com o Interferon convencional, a um custo 94% mais alto.

Referências bibliográficas

- Araújo DV. Modelo farmacoeconômico de apoio à decisão no tratamento da hepatite C no Brasil. *Prática Hospitalar*. 2006; 8(44):141-42.
- Bedossa P. METAVIR (The French METAVIR Cooperative Study Group). Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1994; 20(1 pt 1):15-20.
- 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(10):855-65.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº639, de 26 de Junho de 2000. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas – Hepatite Viral Crônica Tipo C. *Diário Oficial da União*. 26 jun 2000; Seção 1:33.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria Nº 34 de 28 de Setembro de 2007. Dispõe Sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C. *Diário Oficial da União*. 09 out 2007; Seção 1:60.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos estratégicos. Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, 2009 [documento na internet]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf. Acessado: 15/02/2012.
- Compras Net [Site da Internet]. Brasil. Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. Consulta de Atas de Registro de Preços [Atualizado 2009 jul 14; citado 2009 jul 14]. Disponível: <http://www.comprasnet.gov.br/>.
- Buti M, Medina M, Casado MA, Wong JB, Fosbrook L, Esteban R. A cost-effectiveness analysis of peginterferon alfa-2b plus ribavirin for the treatment of naive patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(5): 687–94.
- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med*. 2002; 347(13): 975-82.
- Fonseca, MCM, Araújo, GTB, 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(3):191-199.
- GetCanadianDrugs [site na internet]. Consulta de preços dos Interferons. [citado 2009 jul 21]. Disponível em: <http://www.getcanadiandrugs.com/>.
- Grieve R, Roberts J, Wright M, Sweeting M, DeAngelis D, Rosenberg W, et al. Cost effectiveness of interferon alpha or peginterferon alpha with ribavirin for histologically mild chronic hepatitis C. *Gut*. 2006; 55(9):1332–38.
- ibenefitRx [site na internet]. Consulta de preços dos Interferons. [citado 2009 jul 21]. Disponível em: <http://www.ibenefitrx.com/>.
- Kim WR, Poterucha JJ, Hermans JE, Therneau TM, Dickson ER, Evans RW, et al. Cost-effectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Ann Intern Med*. 1997; 127(10):866–74.
- Loubiere S, Rotily M, Moatti JP. Prevention could be less cost-effective than cure: the case of hepatitis C screening policies in France. *Int J Technol Assess Health Care*. 2003; 19(4):632–45.
- Manns MP, McHutchison, JG; Gordon, SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001; 358(9286):958–65.
- McHutchison, J, Patel, K. Peginterferon alpha-2b: a new approach to improving response in hepatitis C patients. *Expert Opin on Pharmacother*. 2001;2(8):1307-15.
- Mosegui, GBG, Vianna, CMM, Silva, FVC, Rodrigues MPS, Perez, RM. Avaliação tecnológica Alfapeguinterferon-2a em terapia combinada com ribavirina e alfapeguinterferon-2b em terapia combinada com ribavirina no tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. Disponível em <http://portal2.saude.gov.br/rebrats/visao/estudo/detEstudo.cfm?codigo=72&evento=6&v=true>
- RxHealthDrugs [site na internet]. Consulta de preços dos Interferons. [citado 2009 jul 21]. Disponível em: <http://www.rxhealthdrugs.com/>.
- Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK, Goldie JK. Cost-effectiveness for treatment of chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. *Jama*. 2003; 290(2): 228–37.
- Shepherd J, Brodin H, Cave C et al. Pegylated interferon alpha 2a and 2b in combination with ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2004; 8(39):1-125.
- Siebert U, Sroczynski G, Rossol S, Waugh N, Price A, Gabbay J. Cost effectiveness of peginterferon α -2b plus ribavirin versus interferon α -2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C. *Gut*. 2003; 52(3):425–32.
- Singer ME, Younossi ZM. Cost effectiveness of screening for hepatitis C virus in asymptomatic, average-risk adults. *Am J Med*. 2001; 111(8):614-21.
- Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating Future Hepatitis C Morbidity, Mortality, and Costs in the United States. *Am J Public Health*. 2000; 90(10):1562-69.
- WHO. Hepatitis C--global prevalence (update). *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75(3):18-9.
- WHO [site na internet]. Hepatitis C Fact sheet Nº164. Genebra: World Health Organization; 2012. [atualizado 2011 jul; citado 2012 mar 03]. Disponível: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>