

Gustavo Laine Araújo de
Oliveira^I

Alessandra Maciel Almeida^{II}

Anderson Lourenço da Silva^{III}

Cristina Mariano Ruas Brandão^{IV}

Eli Iola Gurgel Andrade^V

Mariângela Leal Cherchiglia^V

Francisco de Assis Acurcio^{IV}

Antivirais incorporados no Brasil para hepatite B crônica: análise de custo-efetividade

Incorporated antivirals for chronic hepatitis B in Brazil: a cost-effectiveness analysis

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar o custo-efetividade de diferentes tratamentos medicamentosos para hepatite B crônica entre pacientes adultos.

MÉTODOS: Utilizando modelo de Markov, construiu-se coorte hipotética de 40 anos para pacientes HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo. Foram comparados os usos de adefovir, entecavir, tenofovir e lamivudina (com terapia de resgate em caso de resistência viral) para tratamento de pacientes adultos com hepatite B crônica, virgens de tratamento, com elevados níveis de alanina aminotransferase, sem evidência de cirrose e sem coinfeção por HIV. Valores para custo e efeito foram obtidos da literatura. A medida do efeito foi expressa em anos de vida ganhos (AVG). Taxa de desconto de 5% foi aplicada. Análise de sensibilidade univariada foi conduzida para avaliar incertezas do modelo.

RESULTADOS: O tratamento inicial com entecavir ou tenofovir apresentou melhores resultados clínicos. As menores razões custo-efetividade foram de entecavir para pacientes HBeAg-positivo (R\$ 4.010,84/AVG) e lamivudina para pacientes HBeAg-negativo (R\$ 6.205,08/AVG). Para pacientes HBeAg-negativo, a razão custo-efetividade incremental de entecavir (R\$ 14.101,05/AVG) está abaixo do limiar recomendado pela Organização Mundial da Saúde. Análise de sensibilidade mostrou que variação nos custos dos medicamentos pode tornar tenofovir alternativa custo-efetiva tanto para pacientes HBeAg-positivo quanto para HBeAg-negativo.

CONCLUSÕES: Entecavir é alternativa recomendada para iniciar o tratamento de pacientes com hepatite B crônica no Brasil. Contudo, se houver redução no custo de tenofovir, esta pode se tornar alternativa mais custo-efetiva.

DESCRITORES: Hepatite B Crônica, quimioterapia. Antivirais, provisão & distribuição. Avaliação de Custo-Efetividade. Sistema Único de Saúde, economia.

^I Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} Departamento de Medicina Preventiva. Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{III} Superintendente de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Secretaria de Estado de Saúde. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^{IV} Departamento de Farmácia Social. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^V Departamento de Medicina Preventiva e Social. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

Correspondência | Correspondence:

Gustavo Laine Araújo de Oliveira
Faculdade de Farmácia
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Presidente Antônio Carlos, 6627
Sala 1040B2 Pampulha
31270-901 Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: gustavolaine@gmail.com

Recebido: 30/8/2012
Aprovado: 25/4/2013

Artigo disponível em português e inglês em:
www.scielo.br/rsp

ABSTRACT

OBJECTIVE: To evaluate the cost-effectiveness of different drug therapies for chronic hepatitis B in adult patients.

METHODS: Using a Markov model, a hypothetical cohort of 40 years for HBeAg-positive or HBeAg-negative patients was constructed. Adefovir, entecavir, tenofovir and lamivudine (with rescue therapy in cases of viral resistance) were compared for treating adult patients with chronic hepatitis B undergoing treatment for the first time, with high levels of alanine aminotransferase, no evidence of cirrhosis and without HIV co-infection. Values for cost and effect were obtained from the literature, and expressed in effect on life years (LY). A discount rate of 5% was applied. Univariate sensitivity analysis was conducted to assess model uncertainties

RESULTS: Initial treatment with entecavir or tenofovir showed better clinical outcomes. The lowest cost-effectiveness ratio was for entecavir in HBeAg-positive patients (R\$ 4,010.84/LY) and lamivudine for HBeAg-negative patients (R\$ 6,205.08/LY). For HBeAg-negative patients, the incremental cost-effectiveness ratio of entecavir (R\$ 14,101.05/LY) is below the threshold recommended by the World Health Organization. Sensitivity analysis showed that variation in the cost of drugs may make tenofovir a cost-effective alternative for both HBeAg-positive and HBeAg-negative patients.

CONCLUSIONS: Entecavir is the recommended alternative to start treating patients with chronic hepatitis B in Brazil. However, if there is a reduction in the cost of tenofovir, it can become a cost-effective alternative.

DESCRIPTORS: Hepatitis B, Chronic, drug therapy. Antiviral Agents, supply & distribution. Cost-Effectiveness Evaluation. Unified Health System, economics.

INTRODUÇÃO

A hepatite B crônica (HBC) é uma doença de alta prevalência, sendo estimados 350 milhões de casos em todo o mundo.¹³ De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) para o período entre 1999 e 2010, foram confirmados 104.454 casos da doença no Brasil. Somente em 2009 foram 14.468 casos confirmados, proporcionando taxa de detecção de 7,6 a cada 100.000 habitantes.^a Pacientes com HBC podem desenvolver doença hepática progressiva, que pode resultar em cirrose e carcinoma hepatocelular. Esses estágios da doença estão associados a risco aumentado de morbidade e mortalidade, além de implicarem consideráveis gastos em saúde.²¹

A HBC é causada pelo vírus da hepatite B (VHB) e o diagnóstico é confirmado se o paciente apresentar antígeno de superfície da hepatite B viral (HBsAg) por pelo menos seis meses, bem como o aumento das enzimas hepáticas e achados histológicos. Esses

pacientes podem ser subdivididos, com base na presença do antígeno “e” da hepatite B (HBeAg) no soro, em HBeAg-positivo ou HBeAg-negativo. Esses grupos diferem em relação à história natural e resposta à terapia antiviral, sendo os pacientes HBeAg-negativo frequentemente associados a piores prognóstico e resposta ao tratamento.²⁵ O tratamento da HBC objetiva atingir supressão sustentada da replicação do VHB, remissão de doença hepática, evitar o desenvolvimento de cirrose, insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular. Em pacientes HBeAg-positivo, a soroconversão durável de HBeAg para anti-HBe é um importante marcador, associado a melhores prognósticos.¹¹

No Brasil, até 2009, interferon e lamivudina eram os únicos tratamentos padronizados para HBC no Sistema Único de Saúde (SUS). Os medicamentos adefovir dipivoxil, entecavir, interferon peguilaado e tenofovir foram, então, incorporados às diretrizes

^a Ministério da Saúde. *Bol Epidemiol Hepatites Virais*. 2011;2(1):5-76. [citado 2011 set]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2011

Tabela 1. Taxas anuais de progressão da doença.

Taxa de progressão anual	Taxa anual (%)	Nº referência
HBC para CC (HBeAg-positivo)	6,00	12, 19, 20
HBC para CC (HBeAg-negativo)	9,00	11
Soroconversão HBeAg-para CC	1,00	9
Resposta combinada para CC	1,30	19
CC para CD	5,00	9
HCB para CHC	0,50	10, 31
CC para CHC	2,50	8, 9, 10, 31
CD para CHC	2,50	9
HCB para óbito	0,35	30
CC para óbito	5,00	17, 28
CD para óbito	39,00	9, 31
CHC para óbito (HBeAg-positivo)	56,00	31
CHC para óbito (HBeAg-negativo)	37,20	27

CC: cirrose compensada; CD: cirrose descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; HBC: hepatite B crônica

terapêuticas dessa doença. Estabeleceram-se como primeira escolha de tratamento o interferon para os pacientes HBeAg-positivo e o tenofovir para os HBeAg-negativo.^b Esses seis medicamentos fazem parte do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e são disponibilizados aos cidadãos por meio da Política Nacional de Assistência Farmacêutica, do Ministério da Saúde.^c

Os gastos com financiamento de medicamentos do CEAF têm demonstrado tendência ininterrupta de crescimento no SUS, variando de R\$ 685 milhões em 2000 (R\$ 4,01 *per capita*) para R\$ 1,41 bilhões em 2007 (R\$ 7,40 *per capita*).^{2,d} Essa situação gera a necessidade de otimização dos recursos financeiros destinados à saúde.

São escassas as evidências enfocando a utilização de tenofovir para o contexto brasileiro. Para reiterar ou rejeitar as opções estabelecidas nas diretrizes terapêuticas, torna-se importante a realização de estudos para melhor compreensão do impacto econômico e dos resultados obtidos para a saúde pública.

O presente estudo teve por objetivo avaliar o custo-efetividade de diferentes tratamentos medicamentosos para hepatite B crônica entre pacientes adultos.

MÉTODOS

Por meio de modelo de Markov,²⁹ utilizando o programa *Tree Age Pro Suite 2009* (*Tree Age Software, Inc*), constituiu-se uma coorte hipotética para pacientes HBeAg positivo e outra para pacientes HBeAg negativo. Ambas

compreenderam quatro grupos, cada um relativo ao uso de adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), lamivudina (LAM) ou tenofovir (TDF). Foram considerados tratamentos de pacientes adultos com hepatite B crônica, virgens de tratamento, com elevados níveis de alanina aminotransferase, sem evidência de cirrose e sem coinfeção por HIV. O modelo compreendeu horizonte temporal de 40 anos. Como medida de efetividade, consideraram-se os anos de vida ganhos (AVG) por paciente tratado. Somente custos diretos foram considerados, sendo estes expressos em moeda brasileira (R\$). A perspectiva de análise adotada foi a do SUS, ou seja, a avaliação dos resultados de custo-efetividade dos tratamentos foi feita considerando os custos diretos do tratamento.

O modelo foi composto por sete estados de transição, mutuamente exclusivos, que corresponderam aos seis estágios possíveis decorrentes da doença (HBC sem complicações, eficácia do tratamento, cirrose compensada, cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular e óbito) e a resistência do VHB ao respectivo medicamento. Para pacientes HBeAg positivo, considerou-se a soroconversão HBeAg/Anti-HBe como desfecho de eficácia. Para pacientes HBeAg negativo, o desfecho analisado foi a indetecção de DNA do VHB no soro (< 400 cópias/mL).

Cada ciclo do modelo correspondeu a um ano de tratamento. No primeiro ciclo, a população foi composta por indivíduos com HBC, sem complicações da doença ou resistência ao medicamento. A transição do primeiro para o segundo ciclo, e sucessivamente,

^b Ministério da Saúde. Portaria nº 2.561, de 28 de outubro de 2009. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 3 nov. 2009. Seção 1, p.59-71.

^c Ministério da Saúde. Portaria nº 2.981, de 26 de novembro de 2009. Aprova o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 30 nov. 2009. Seção 1, p.725-771

^d Taxa de câmbio em 29/12/2011: US\$1,00 = R\$1,87. Considerada para conversão dos valores monetários no estudo.

ocorreu de acordo com as probabilidades de transição entre cada estado. Para pacientes que apresentaram resistência viral ao tratamento inicial, foi modelado tratamento de resgate representando a inserção de outro análogo de nucleos(t)ídeo à terapia. As probabilidades de transição foram compostas por dados de progressão da doença (Tabela 1) e de eficácia dos medicamentos (Tabela 2) obtidos, respectivamente, de estudos clínicos aleatorizados e de estudos sobre a história natural da HBC.

A literatura sobre a história natural da doença, eficácia e efetividade de seus tratamentos é escassa. Os medicamentos estudados nesta avaliação econômica são de recente aprovação pelas agências reguladoras. Dessa forma, a seleção dos estudos foi feita arbitrariamente, com base em avaliações econômicas, protocolos clínicos (como EASL e AASLD) e ensaios clínicos publicados.

A modelagem foi realizada considerando algumas premissas, a saber: pacientes sem resposta ao tratamento

Tabela 2. Probabilidades anuais relacionadas aos tratamentos usados no modelo.

Estratégia de tratamento	HBeAg-positivo		HBeAg-negativo	
	Probabilidade (%)	Nº referência	Probabilidade (%)	Nº referência
Adefovir				
Resposta, ano 1	12	22	51	14
Resposta, ano 2-4	13	Assumido igual para todos	15	14
Resistência, ano 1	0	11	0	11
Resistência, ano 2	3	11	3	11
Resistência, ano 3	11	11	11	11
Resistência, ano 4	18	11	18	11
Resistência, ano 5	29	11	29	11
Entecavir				
Resposta, ano 1	21	4	90	16
Resposta, ano 2-4	13	Assumido igual para todos	42	16
Resistência, ano 1	0,2	11	0,2	11
Resistência, ano 2	0,5	11	0,5	11
Resistência, ano 3	1,2	11	1,2	11
Resistência, ano 4	1,2	11	1,2	11
Resistência, ano 5	1,2	11	1,2	11
Lamivudina				
Resposta, ano 1	19	18	73	16
Resposta, ano 2-4	13	Assumido igual para todos	29	16
Resistência, ano 1	24	11	24	11
Resistência, ano 2	38	11	38	11
Resistência, ano 3	49	11	49	11
Resistência, ano 4	67	11	67	11
Resistência, ano 5	70	11	70	11
Tenofovir				
Resposta, ano 1	21	24	93	24
Resposta, ano 2-4	13	Assumido igual para todos	42	Assumido igual ao entecavir
Resistência, ano 1	0	11	0	11
Resistência, ano 2	0	Assumido igual ao ano 1	0	Assumido igual ao ano 1
Resistência, ano 3	0	Assumido igual ao ano 1	0	Assumido igual ao ano 1
Resistência, ano 4	0	Assumido igual ao ano 1	0	Assumido igual ao ano 1
Resistência, ano 5	0	Assumido igual ao ano 1	0	Assumido igual ao ano 1
Durabilidade da resposta				
Tratamento inicial	80	Assumido igual para todos	10	15, 16, 23
Tratamento resgate				
Resposta, ano 2	8	26	52	5

Tabela 3. Proporções de pacientes em cada estado da doença ao final da coorte, de acordo com tratamento.

Tratamento	Proporção						
	Resposta ^a	Sem alteração	Resistência	CC	CD	CHC	Óbito
HBeAg-positivo							
ADV	0,314	< 0,000	0,023	0,050	0,007	0,003	0,604
ETV	0,440	< 0,000	0,001	0,043	0,005	0,002	0,508
LAM	0,240	< 0,000	0,034	0,052	0,007	0,003	0,663
TDF	0,443	< 0,000	0,000	0,043	0,005	0,002	0,506
HBeAg-negativo							
ADV	0,094	< 0,000	0,012	0,037	0,005	0,004	0,847
ETV	0,180	0,006	< 0,000	0,036	0,005	0,004	0,768
LAM	0,110	< 0,000	0,013	0,037	0,005	0,004	0,831
TDF	0,183	0,007	0,000	0,036	0,005	0,003	0,766

ADV: adefovir; CC: cirrose compensada; CD: cirrose descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; ETV: entecavir; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir

^a Em pacientes HBeAg-positivo, resposta foi definida como soroconversão HBeAg. Em pacientes HBeAg-negativo, resposta foi definida como níveis indetectáveis de DNA do vírus da hepatite B.

continuaram recebendo a medicação por todo o período da coorte caso não desenvolvessem resistência; tratamento de resgate foi inserido aos pacientes que desenvolveram resistência aos tratamentos iniciais; não se considerou surgimento de resistência ao tratamento de resgate; pacientes em diferentes estágios da doença seguiram a história natural da HBC.

Os valores monetários das terapias medicamentosas consideradas no estudo foram os determinados pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos para o ano 2011, considerando os preços de fábrica sem ICMS, já descontado o Coeficiente de Adequação de Preços de 24,38%.^e

Os gastos anuais por paciente, de acordo com os estágios da doença, foram obtidos de um estudo que avaliou os custos diretos da HBC em 2005, no Brasil.³ Os valores foram corrigidos pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor Amplo (IPCA) para o ano de 2011. Os custos incluíram honorários médicos, exames laboratoriais, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, internações hospitalares e gastos com medicamentos não antivirais. Os valores estimados foram extraídos predominantemente a partir de tabelas de pagamento do SUS.

Em avaliações econômicas de tecnologias em saúde, é recomendado o uso de taxa de desconto no custo e na efetividade. Considerando que frequentemente existe diferença no tempo entre o investimento de recursos do serviço de saúde e o benefício em saúde a ele associado, foi utilizada a taxa arbitrária de 5% para custos

e efeitos, recomendada pelo Ministério da Saúde, quando o universo temporal de análise era superior a um ano.^f Também foram realizadas análises considerando descontos de 0% e 10% para custos e efeitos, de forma a avaliar em que extensão a seleção arbitrária da taxa afetou a conclusão do estudo.^g

Ao final da coorte hipotética, para cada grupo foram obtidos dados sobre a expectativa média de vida dos pacientes e a proporção dos pacientes em cada estágio da doença. Calcularam-se as médias de custo e efetividade, de acordo com a intervenção. Para cada intervenção, foi calculada a razão custo-efetividade (RCE), que determina o valor médio gasto para cada AVG. Para a comparação entre as alternativas, calculou-se a razão custo-efetividade incremental (RCEI), que é a razão entre as diferenças de custo médio de duas alternativas terapêuticas e as respectivas diferenças de AVG. A RCEI representa, em relação a uma alternativa de RCE menor, o incremento de recursos financeiros necessário para a obtenção de um AVG adicional. Uma intervenção foi considerada custo-efetiva se o valor de RCEI foi inferior a R\$ 57.048,00,^d equivalente ao triplo do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* brasileiro em 2011, adaptado conforme orientação da Organização Mundial da Saúde (OMS).^h

Conduziu-se análise de sensibilidade univariada para a avaliação das incertezas do modelo e dos valores assumidos devido à escassez de dados na literatura. Para tal, as probabilidades de transição e os custos foram variados entre 10% menos e 10% mais.

^e Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Resolução nº 3, de 2 de março de 2011. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 9 mar. 2011. Seção 1, p.3

^f Abbot T. Custo em saúde, qualidade e desfechos. São Paulo: ISPOR Brasil; 2009.

^g 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. Brasília (DF); 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

^h World Health Organization. Cost-effectiveness thresholds. Geneva; 2005 [citado 2011 nov 3]. Disponível em: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html

RESULTADOS

Ao final da coorte, os tratamentos iniciados com ETV e TDF apresentaram maiores proporções de pacientes com desfecho de eficácia. Respectivamente, 44,0% e 44,3% dos pacientes HBeAg-positivo obtiveram soroc conversão HBeAg. Para os pacientes HBeAg-negativo, 17,7% do grupo tratado inicialmente com ETV e 18,3% dos inicialmente tratados com TDF tiveram níveis indetectáveis de DNA do VHB (Tabela 3).

Os mesmos tratamentos foram mais protetores em relação às complicações da doença. Para o grupo inicialmente tratado com ETV, 44,1% dos pacientes HBeAg-positivo e 18,2% dos HBeAg-negativo não evoluíram para CC, CD, CHC, óbito ou resistência viral ao tratamento. Considerando o grupo inicialmente tratado com TDF, 44,4% dos pacientes HBeAg-positivo e 19,0% dos HBeAg-negativo não evoluíram para tais complicações.

O tratamento com ADV proporcionou os maiores custos e os piores resultados. Essa alternativa foi, portanto, dominada pelas demais estratégias. Considerando desconto de 5% nos custos e efeitos, para pacientes HBeAg-positivo o tratamento com LAM também foi dominado por ETV e TDF. Nesses pacientes, observou-se menor RCE para ETV (R\$ 4.010,84/AVG) em relação ao TDF (R\$ 4.140,57/AVG). A RCEI de TDF em relação ao ETV (R\$ 162.735,04/AVG) foi maior que o triplo do PIB *per capita* brasileiro. Para pacientes HBeAg-negativo, o tratamento com LAM proporcionou o menor RCE (R\$ 6.205,08/AVG), seguido de ETV (R\$ 6.532,04/AVG) e TDF (R\$ 6.651,64/AVG). A RCEI de ETV em relação à LAM (R\$ 18.065,14/AVG) foi menor que o PIB *per capita* do Brasil. Comparado ao ETV,

TDF apresentou RCEI de R\$ 71.956,13 por AVG, que é maior que o limiar sugerido pela OMS (Tabela 4).

Analisando cenário sem aplicação de descontos, para pacientes HBeAg-positivo a RCE de ETV (R\$ 3.141,17/AVG) foi menor em relação à do TDF (R\$ 3.219,87/AVG). A RCEI de TDF em relação ao ETV foi de R\$ 52.966,58 por AVG. Para pacientes HBeAg-negativo, o tratamento com LAM foi dominado por ETV e TDF. A RCE de ETV (R\$ 5.894,36/AVG) foi menor em relação à do TDF (R\$ 6.079,00/AVG). A RCEI de TDF em relação ao ETV foi de R\$ 81.081,06 por AVG.

Considerando cenário com desconto de 10% nos custos e efeitos, para pacientes HBeAg-positivo a RCE foi de R\$ 4.665,08/AVG e R\$ 4.838,21/AVG para ETV e TDF, respectivamente. A RCEI de TDF em relação ao ETV foi de R\$ 433.119,83 por AVG. Para pacientes HBeAg-negativo, a menor RCE foi para o tratamento com LAM (R\$ 5.999,10/AVG), seguido de ETV (R\$ 6.701,40/AVG) e TDF (R\$ 6.953,76/AVG). A RCEI de ETV em relação a LAM foi de R\$ 55.668,84 por AVG. Considerando TDF em relação ao ETV, a RCEI foi de R\$ 354.997,16 por AVG.

De acordo com a análise de sensibilidade, para pacientes HBeAg-positivo a variação dos custos dos antivirais ao longo da coorte pode tornar a RCEI menor que o limiar sugerido pela OMS. Para pacientes HBeAg-negativo, a variação dos custos dos antivirais, tanto no primeiro ano quanto nos subsequentes, também pode tornar menor que o triplo do PIB *per capita* brasileiro a RCEI de TDF em relação ao ETV. A alteração das variáveis consideradas no modelo para pacientes HBeAg-negativo não faz com que a RCEI de ETV em relação à LAM seja maior que três vezes o PIB *per capita* do Brasil (Figura).

Tabela 4. Resultados de custo-efetividade considerando desconto de 5% nos custos e efeitos.

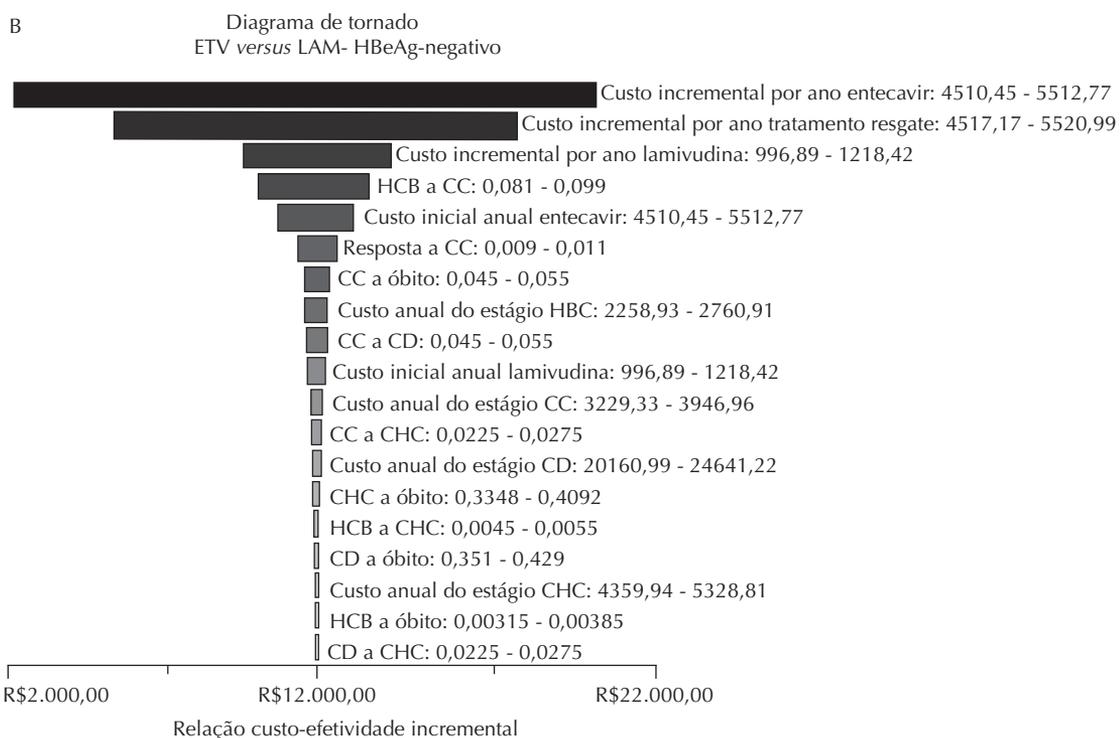
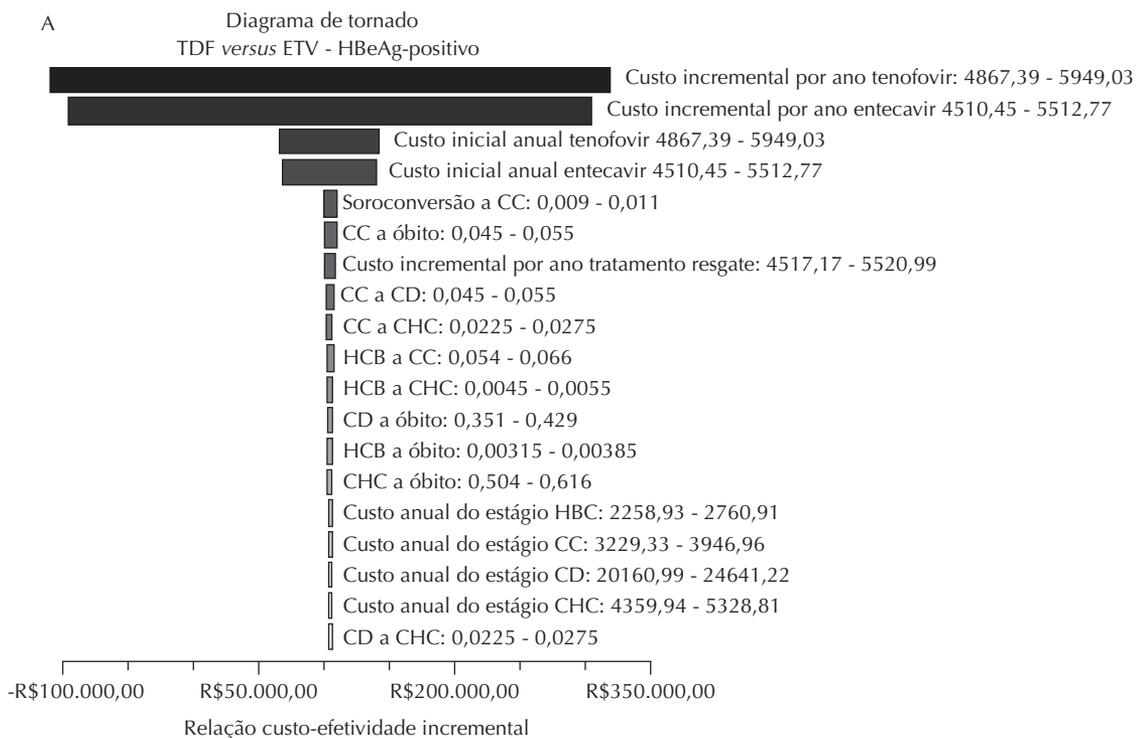
Tratamento ^a	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$) ^b	Efetividade (AVG)	Efetividade incremental (AVG) ^b	RCE (R\$/AVG)	RCEI (R\$/AVG) ^b
HBeAg-positivo						
ETV	57.401,84		14,31		4.010,84	
TDF	59.307,01	1.905,17	14,32	0,01	4.140,57	162.735,04
LAM	66.937,69	7.630,69	13,59	-0,74	4.927,27	(Dominado)
ADV	80.484,43	21.177,42	13,85	-0,47	5.811,16	(Dominado)
HBeAg-negativo						
LAM	74.900,36		12,07		6.205,08	
ETV	81.082,47	4.915,76	12,42	0,35	6.426,71	14.101,05
TDF	82.718,16	2.902,05	12,44	0,02	6.651,64	177.658,84
ADV	103.608,92	20.890,76	11,92	-0,52	8.693,69	(Dominado)

ADV: adefovir; AVG: anos de vida ganhos; ETV: entecavir; LAM: lamivudina; RCE: razão custo-efetividade; RCEI: razão custo-efetividade incremental

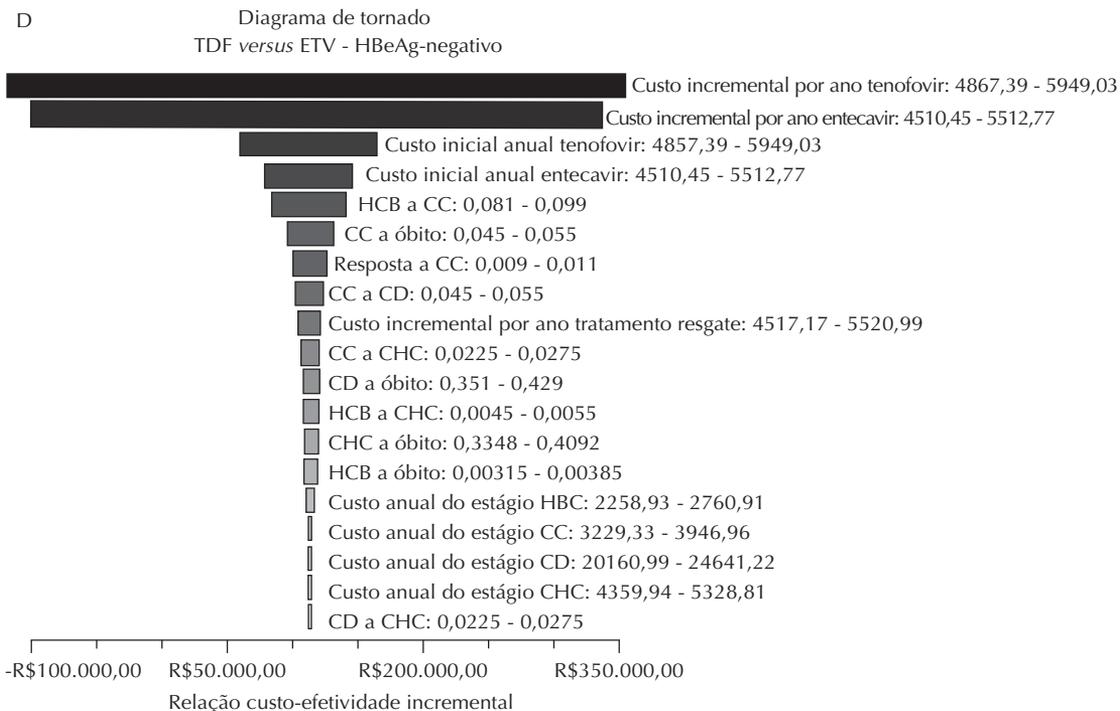
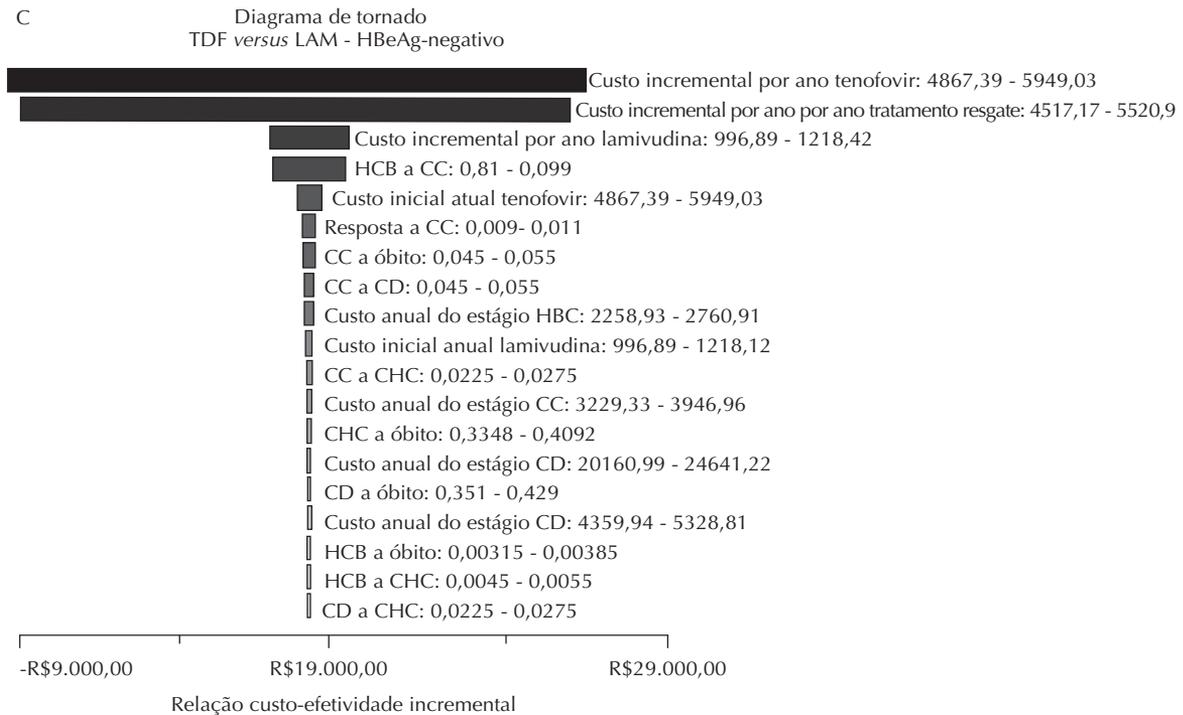
^a Tratamentos listados em ordem crescente de custo, de acordo com o subtipo da doença.

^b Valores em relação ao medicamento não dominado com custo mais próximo.

Taxa de câmbio em 29/12/2011: US\$ 1,00 = R\$ 1,87.



Continuação



CC: cirrose compensada; CD: cirrose descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; ETV: entecavir; HBC: hepatite B crônica sem complicações; LAM: lamivudina; TDF: tenofovir

Figura 1. Análise de sensibilidade univariada entre as estratégias de tratamento não dominadas. A) TDF versus ETV, HBeAg-positivo; B) ETV versus LAM, HBeAg-negativo; C) TDF versus LAM, HBeAg-negativo; D) TDF versus ETV, HBeAg-negativo.

DISCUSSÃO

Considerando as evidências clínicas utilizadas e o custo definido pela CMED para os análogos de nucleos(t)ídeos, iniciar o tratamento com ETV é a alternativa mais custo-efetiva para o tratamento da HBC em pacientes HBeAg-positivo e é custo-efetiva, comparado à LAM, para pacientes HBeAg-negativo.

Em pacientes HBeAg-positivo, iniciar o tratamento com LAM proporciona maiores custos e menores valores de AVG em relação a ETV e TDF, caracterizando-se uma alternativa dominada. Para ambos os subtipos da doença, iniciar o tratamento com ADV também é uma alternativa dominada por ETV e TDF. Essas alternativas dominadas não são recomendadas para iniciar o tratamento.

A RCE de ETV foi a menor em relação às dos demais tratamentos para pacientes HBeAg-positivo, definindo um custo de R\$ 4.010,84 para cada AVG. Considerando o tratamento com TDF, seria necessário investimento incremental de R\$ 162.735,04 por AVG adicional. Apesar de este valor ser maior que o limiar estabelecido pela OMS, a análise de sensibilidade indica que essa situação pode se reverter de acordo com a redução do custo desse medicamento ou com o aumento do custo de ETV. Considerando essas variações de custo, o tratamento inicial com TDF também pode ser considerado a alternativa mais custo-efetiva.

Em pacientes HBeAg-negativo, a menor RCE foi a do tratamento iniciado com LAM. Para alcançar um AVG a mais com ETV em relação ao tratamento com LAM, é necessário investimento incremental de R\$ 18.065,14. Esse valor é menor que o limiar sugerido pela OMS, de três vezes o PIB *per capita* nacional, que caracteriza o ETV como alternativa custo-efetiva. Com relação ao tratamento iniciado com TDF, seriam necessários investimentos incrementais de R\$ 21.421,93 e R\$ 71.956,13 para cada AVG em relação, respectivamente, ao tratamento com LAM e ETV. A análise de sensibilidade mostra que, considerando variações nos custos de ETV e TDF, este também pode se apresentar como alternativa custo-efetiva.

Com ligeira superioridade em relação ao ETV, o modelo indica que o tratamento inicial com TDF proporciona melhores resultados clínicos em relação aos demais tratamentos. Com esse tratamento, observaram-se maior probabilidade de obtenção do desfecho de eficácia e menor probabilidade de progressão para complicações da HBC.

Modelos econômicos são simplificações da realidade. A complexidade multifatorial do tratamento de uma enfermidade não será, dessa forma, totalmente abordada. As análises econômicas fornecem subsídios para as decisões dos atores responsáveis pela coordenação dos programas e serviços de saúde. Essas decisões devem ter

em conta os fatores e premissas considerados no modelo, bem como os não modelados. Dessa forma, algumas limitações podem ser identificadas neste estudo, como obtenção de valores de custo por fontes secundárias, dados de eficácia e efetividade obtidos de estudos sobre populações internacionais, seleção arbitrária de estudos para a composição do modelo e extrapolação de dados clínicos, taxas de resistência e terapia de resgate.

A perspectiva adotada para a análise de custo-efetividade foi a do sistema público de saúde brasileiro. Contudo, os dados de custos considerados não foram obtidos a partir de bases de dados nacionais, como o Sistema de Informações Ambulatoriais. Outra limitação do presente estudo refere-se aos dados de eficácia e de progressão da doença, que foram extraídos de estudos cujas populações não compreendiam pacientes brasileiros. Esses dados foram utilizados devido à escassez de estudos clínicos dessa doença no contexto nacional. Também são escassos estudos clínicos prospectivos para a HBC, devido à necessidade de longo período de acompanhamento. Dessa forma, os dados clínicos de resposta ao tratamento foram extrapolados ao final da coorte hipotética.

São escassas as estimativas de efetividade para terapias de resgate após um ano de tratamento. Portanto, a avaliação dos dados obtidos para substituição de alguma alternativa terapêutica devido à resistência viral deve ser abordada com cautela.

Análises de custo-utilidade sob a perspectiva de serviços de saúde de outros países apontaram TDF como alternativa mais custo-efetiva em relação a ETV e LAM. Um estudo adotando a perspectiva espanhola apontou o tratamento com TDF responsável por maior expectativa de vida e menores custos em relação aos demais tratamentos.¹ Estudo realizado sob a perspectiva do serviço nacional de saúde italiano concluiu que TDF é a alternativa mais custo-efetiva.⁶ Em ambos os estudos, o custo anual desse medicamento foi menor em relação aos demais análogos de nucleos(t)ídeos, variando de 66,6% a 73,2% do custo anual de ETV. No Brasil, de acordo com os valores estabelecidos pela CMED, o custo anual de TDF equivale a 107,9% do custo de ETV. Em consonância com os resultados do presente estudo, análise de custo-efetividade comparando ETV e LAM sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro concluiu que o tratamento com ETV é a alternativa mais custo-efetiva.⁷

A análise de sensibilidade possibilitou avaliar as incertezas numa variação de 10% em torno de cada valor utilizado, o que permitiu considerações sobre a robustez dos resultados do estudo em relação aos pressupostos adotados. Foi possível definir que a RCEI é mais sensível às variações no custo dos medicamentos. Considerando a variação proposta, observamos cenários nos quais ETV e TDF podem ser considerados

custo-efetivos e com RCEI abaixo do limiar recomendado para incorporação de tecnologias no Brasil.

Considerando a produção científica atualmente disponível, a avaliação reitera a incorporação e priorização de ETV e TDF no rol de análogos de nucleos(t)ídeos do protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da HBC. Algumas iniciativas podem ser importantes na redução do preço desses medicamentos. Uma delas pode ser o incentivo à utilização dos laboratórios oficiais na produção de medicamentos com custos reduzidos em relação ao mercado privado. Isso pode permitir que o tratamento com TDF, que apresentou melhores resultados clínicos, também se comporte com melhores resultados de custo-efetividade em relação ao ETV. Essa

ação proporcionaria melhor tratamento à população afetada pela HBC.

Dentre os antivirais considerados, ETV e TDF apresentaram os melhores resultados clínicos. Para pacientes HBeAg-positivo, são as alternativas mais custo-efetivas. Para pacientes HBeAg-negativo, mostram custo-efetividade aceitável para serem utilizadas no Brasil. Dessa forma, considerando a perspectiva do SUS e os dados do modelo, a utilização de ETV e TDF são alternativas recomendadas para iniciar o tratamento de HBC em pacientes adultos e sem coinfeção por HIV. Para o reforço desse achado, são necessários mais estudos clínicos – principalmente em população brasileira – e estudos de impacto orçamentário.

REFERÊNCIAS

- Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;51(4):640-6. DOI:10.1016/j.jhep.2009.04.013.
- Carias CM, Vieira FS, Giordano CV, Zucchi P. Exceptional circumstance drug dispensing: history and expenditures of the Brazilian Ministry of Health. *Rev Saude Publica*. 2011;45(2):233-40. DOI:10.1590/S0034-89102011000200001
- Castelo A, Pessôa MG, Barreto TCBB, Alves MRD, Araújo DV. Estimativas de custo da hepatite crônica B no Sistema Único de Saúde brasileiro em 2005. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):486-91. DOI:10.1590/S0104-42302007000600013
- Chang TT, Gish RG, Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1001-10. DOI:10.1056/NEJMoa051285
- Chen EQ, Wang LC, Lei J, Xu L, Tang H. Meta-analysis: adefovir dipivoxil in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Virology*. 2009;6:163. DOI:10.1186/1743-422X-6-163
- Colombo GL, Gaeta GB, Viganò M, Di Matteo S. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2011;3:37-46. DOI:10.2147/CEOR.S16655
- Costa AM, L'Italien G, Nita ME, Araujo ES. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(5):368-73. DOI:10.1590/S1413-86702008000500005
- Crowley S, Togrnarini D, Desmond P, Lees M, Saal G. Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(2):153-64. DOI:10.1046/j.1440-1746.2002.02673.x
- Crowley SJ, Togrnarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):409-27.
- Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):390-401. DOI:10.7326/0003-4819-108-3-390
- European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-42. DOI:10.1016/j.jhep.2008.10.001
- Fattovich G, Brollo L, Giustina G, Noventa F, Pontisso P, Alberti A, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut*. 1991;32(3):294-8.
- Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection: natural history and clinical consequences. *N Engl J Med*. 2004;350(11):1118-29. DOI:10.1056/NEJMra031087
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;27;348(9):800-7. DOI:10.1056/NEJMoa021812
- Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2673-81. DOI:10.1056/NEJMoa042957
- Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011-20. DOI:10.1056/NEJMoa051287
- Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1660-7.
- Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, Marcellin P, Thongsawat S, Cooksley G, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2682-95. DOI:10.1056/NEJMoa043470

19. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988;8(3):493-6.
20. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med*. 2004;351(15):1521-31. DOI:10.1056/NEJMoa033364
21. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2007;45(2):507-39. DOI:10.1002/hep.21513
22. Marcellin P, Chang TT, Lim SG, Tong MJ, Sievert W, Shiffman ML, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):808-16. DOI:10.1056/NEJMoa020681
23. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, Farci P, Hadziyannis S, Jin R, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2004;351(12):1206-17. DOI:10.1056/NEJMoa040431
24. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2008;359(23):2442-55. DOI:10.1056/NEJMoa0802878
25. Milich D, Liang TJ. Exploring the biological basis of hepatitis B e antigen in hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2003;38(5):1075-86. DOI:10.1053/jhep.2003.50453
26. Perrillo R, Hann HW, Mutimer D, Willems B, Leung N, Lee WM, et al. Adefovir dipivoxil added to ongoing lamivudine in chronic hepatitis B with YMDD mutant hepatitis B virus. *Gastroenterology*. 2004;126(1):81-90.
27. Pwu RF, Chan KA. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2002;101(9):632-41.
28. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol*. 1994;21(4):656-66.
29. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.
30. Takeda A, Jones J, Shepherd J, Davidson P, Price A. A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2007;14(2):75-88. DOI:10.1111/j.1365-2893.2006.00808.x
31. Wong JB, Koff RS, Tinè F, Pauker SG. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Ann Intern Med*. 1995;122(9):664-75. DOI:10.7326/0003-4819-122-9-199505010-00004

Pesquisa realizada com apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), bolsa de mestrado outorgada a Oliveira G.L.A., em conjunto com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/CT – Saúde nº 033/2007; CNPq – Processo nº 551412/2007-0), e da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (Fapemig).

Trabalho baseado na dissertação de Oliveira G.L.A., intitulada: "Avaliação econômica de tenofovir para o tratamento da hepatite B crônica sob a perspectiva do sistema público de saúde brasileiro", apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, em 2012.

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

DESTAQUES

Considerando a restrição de recursos para a saúde, o aumento da expectativa de vida, o aumento da idade média da população, a maior prevalência de agravos crônicos em relação aos não crônicos e o surgimento crescente de inovações farmacêuticas, a utilização de conhecimentos e métodos farmacoeconômicos torna-se indispensável. Os gastos com financiamento de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica têm mostrado tendência ininterrupta de crescimento no Sistema Único de Saúde, variando de R\$ 685 milhões em 2000 (R\$ 4,01 *per capita*) para R\$ 1,41 bilhão em 2007 (R\$ 7,40 *per capita*). Essa situação gera a necessidade de racionalização e otimização dos recursos financeiros destinados à assistência farmacêutica.

A utilização de antivirais para o tratamento de pacientes com hepatite B crônica no Brasil se dá sem que haja estudos farmacoeconômicos para esse contexto. Este artigo utilizou-se de uma coorte hipotética de pacientes com hepatite crônica, com e sem positividade para HBeAg, para analisar o custo efetividade de diferentes alternativas terapêuticas. Como desfecho foram utilizados os anos de vida ganhos em cada uma das alternativas.

Com os preços atuais os tratamentos com maior custo-efetividade foram entecavir para pacientes HBeAg positivo e lamivudina para pacientes HBeAg negativos.

Profa. Rita de Cássia Barradas Barata
Editora Científica