

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

NAYARA ALMEIDA DE ASSIS JAREK

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO PRECOCE DA
HEPATITE VIRAL C CRÔNICA COM SIMEPREVIR, DACLATASVIR E
SOFOSBUVIR SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

CURITIBA

2017

NAYARA ALMEIDA DE ASSIS JAREK

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO PRECOCE DA
HEPATITE VIRAL C CRÔNICA COM SIMEPREVIR, DACLATASVIR E
SOFOSBUVIR SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Roberto Pontarolo
Coorientadora: Dra. Inajara Rotta

CURITIBA

2017

Jarek, Nayara Almeida de Assis

Análise de custo-efetividade do tratamento precoce da hepatite viral C crônica com simeprevir, daclatasvir e sofosbuvir sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde / Nayara Almeida de Assis Jarek – Curitiba, 2017.

93 f. ; il. (algumas color.); 30 cm

Orientador: Professor Dr. Roberto Pontarolo

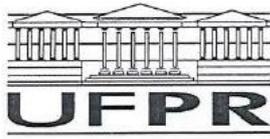
Coorientadora: Professora Dra. Inajara Rotta

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Inclui bibliografia

1. Hepatite C crônica. 2. Custo-efetividade. 3. Simeprevir. I. Pontarolo, Roberto. II. Rotta, Inajara. III. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

CDD 616.3623



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
Setor CIÊNCIAS DA SAÚDE
Programa de Pós-Graduação CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **NAYARA ALMEIDA DE ASSIS** intitulada: **ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO TRATAMENTO PRECOCE DA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA COM SIMPREVIR, DACLATASVIR E SOFOSBUVIR SOB A PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**, após terem inquirido a aluna e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua aprovada no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 22 de Setembro de 2017.

ROBERTO PONTAROLO

Presidente da Banca Examinadora (UFPR)

PAULO DE ANDRADE JACINTO

Avaliador Externo (UFPR)

ASTRID WIENS SOUZA

Avaliador Externo (UFPR)

INAJARA ROTTA

Avaliador Externo (UFPR)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida e por colocar nela pessoas maravilhosas que me ajudam a seguir meu caminho mais feliz.

À minha família, pelos ensinamentos que me trouxeram até onde estou e amor incondicional.

Ao meu marido, pelo companheirismo, carinho e amor.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Roberto Pontarolo e Dra. Inajara Rotta, pela oportunidade, pelos ensinamentos e pelo acolhimento.

Aos meus amigos, pela compreensão, colaboração e amizade.

“Não importa se a estação do ano muda,
se o século vira e se o milênio é outro,
se a idade aumenta; conserve a vontade
de viver, não se chega à parte alguma
sem ela.”

Fernando Pessoa

RESUMO

A hepatite viral C crônica é causada pelo vírus da hepatite C (VHC) e os indivíduos são considerados curados após atingir a resposta virológica sustentada (RVS). Porém, os elevados custos dificultam o acesso às terapias disponíveis. Dados os recursos limitados, a inserção de novas terapias deve ter sua viabilidade farmacoeconômica avaliada, para que a alocação de recursos seja eficiente. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar análise de custo-efetividade das terapias preconizadas pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de 2015 no tratamento precoce de pacientes com hepatite C crônica sob a perspectiva do SUS. Esta análise utilizou um modelo de Markov para comparar o momento de inserção da terapia, comparando-se o tratamento a partir de F0, F1 ou F2 com o preconizado pelo PCDT de 2015, apenas F3 e F4. Como há diferentes genótipos (GT) do vírus e para alguns deles mais de uma terapia descrita, foram realizadas análises de subgrupos. O horizonte temporal foi a expectativa de vida do paciente, e a taxa de desconto foi determinada em 5%. A perspectiva do trabalho foi a do SUS, assim, foram mensurados apenas os custos diretos médicos. Como medida finalística foram utilizados os anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), estimados com base nas melhores evidências disponíveis. Os dados de eficácia foram empregados como probabilidade de transição entre os estágios de fibrose e a RVS e as demais probabilidades também foram estimadas com base na literatura. Foi assumido que apenas pacientes mono infectados pelo VHC fariam parte do modelo, apenas os que atingissem a RVS a partir de F3 ou F4 poderiam continuar progredindo no modelo e após atingida a RVS eles não poderiam ser reinfectados. A análise demonstrou que a inserção precoce do tratamento é custo-efetiva, considerando limiar implícito sugerido para o Brasil para todas as terapias: sofosbuvir e daclatasvir para os genótipos 1, 3 e 4; sofosbuvir e ribavirina para GT2; e sofosbuvir, peginterferona e ribavirina (PR) para GT3. E não é custo-efetiva para o tratamento a partir de F0, mas sim a partir de F1 ou F2 para as terapias sofosbuvir e simeprevir para GT1 e daclatasvir e PR para GT4. Porém com diferenças significativas entre as razões custo-efetividade incrementais (RCEI), variando de R\$ 8.583/AVAQ a R\$ 30.185/AVAQ. Para avaliar a robustez do modelo foram realizadas análises de sensibilidade. A análise determinística univariada demonstrou que as variáveis que mais afetam o modelo estão relacionadas à taxa de desconto dos resultados, ao

custo dos medicamentos e aos dados de utilidade. A probabilística (PSA) permitiu quantificar as incertezas, fornecendo melhor evidência para o gestor. As 5000 iterações de cada subgrupo mantiveram-se no quadrante custo-efetivo do plano de custo-efetividade. Assim, pode-se afirmar que o tratamento precoce da hepatite C crônica é custo-efetivo, mas a alteração dos protocolos futuros depende de outras avaliações por parte dos gestores.

Palavras-chave: hepatite C crônica, custo-efetividade, tratamento precoce, sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir.

ABSTRACT

Chronic viral hepatitis C is caused by the hepatitis C virus (HCV) and is considered a curable disease, since individuals can achieve sustained virological response (SVR). However, access to the available therapies isn't universal, mainly due to high costs. As much as health resources are limited, pharmacoeconomic assessments that allow better allocation of resources are necessary. Therefore, the objective of this study is to perform a cost-effectiveness analysis of the therapies advocated by the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of 2015 on early treatment of patients with chronic hepatitis C from the SUS perspective. This cost-effectiveness analysis used a Markov model to compare the moment of insertion of the therapy, comparing the treatment starts at F0, F1 or F2 with treatment according to the protocol, only F3 e F4. As there are different genotypes (GT) of the virus and for some of them more than one described therapy, subgroup analyses were performed. The model has a lifetime horizon, and the discount rate was defined in 5%. Considering the perspective of the work as the public health system, only direct medical costs were measured. As a final measure, quality adjusted life years (QALY) were estimated, based on the best available evidence. Efficacy data were used as a transition probability between the stages of fibrosis and SVR and the other probabilities were also estimated based on the literature. It was assumed that only HCV patients would be part of the model, just those who reached SVR from F3 or F4 could continue to progress in the model after reaching SVR and none of them could be reinfected. The analysis showed that the early insertion of the treatment is cost-effective, considering implicit limit suggested for Brazil for the therapies: sofosbuvir and daclatasvir for genotypes 1, 3 and 4; sofosbuvir and ribavirina for GT2; sofosbuvir; and peginterferon and ribavirin (PR) for GT3. And it isn't for treatment starting on F0, but it is when starting on F1 or F2 for the therapies sofosbuvir and simeprevir for GT1 and daclatasvir and PR for GT4. However, there were significant differences between the incremental cost-effectiveness ratios (ICER), ranging from R\$ 8.583/AVAQ to R\$ 30.185/AVAQ. To assess the robustness of the model, sensitivity analyses were performed. The univariate deterministic analyses showed that the variables that most affect the model are related to the discount rate of the results, the cost of medications and the utility data. The probabilistic (PSA) allowed to quantify the uncertainties, providing better evidence for the manager. The 5000

iterations of each subgroup remained in the cost-effective quadrant of the cost-effectiveness plan. Thus, it can be affirmed that the early treatment of chronic hepatitis C is cost-effective, but the change of future guidelines depends on other evaluations by the managers.

Key-words: chronic hepatitis C, cost-effectiveness, early treatment, sofosbuvir, daclatasvir, simeprevir.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- REPRESENTAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C.....	22
FIGURA 2	- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS PROTEÍNAS DO VHC.....	23
FIGURA 3	- DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DO VHC.....	24
FIGURA 4	- REPRESENTAÇÃO DO DIAGRAMA DE TORNADO.....	40
FIGURA 5	- REPRESENTAÇÃO DO PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	42
FIGURA 6	- REPRESENTAÇÃO DA CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	42
FIGURA 7	- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV.....	45
FIGURA 8	- ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	62
FIGURA 9	- ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E SIMEPREVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	63
FIGURA 10	- ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT2 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E RIBAVIRINA. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	64

FIGURA 11 - ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	65
FIGURA 12 - ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E PR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	66
FIGURA 13 - ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA DACLATASVIR E PR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	67
FIGURA 14 - ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4.....	68
FIGURA 15 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	73
FIGURA 16 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E SIMEPREVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A	

	F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	74
FIGURA 17 -	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT2 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E RIBAVIRININA NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	75
FIGURA 18 -	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	76
FIGURA 19 -	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E PR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	77
FIGURA 20 -	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA DACLATASVIR E PR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	78
FIGURA 21 -	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	79

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA.....	46
TABELA 2 - EFICÁCIA DAS TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PCDT BASEADAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA REALIZADA PELA CONITEC.....	50
TABELA 3 - EFETIVIDADE DAS TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PCDT....	51
TABELA 4 - CUSTOS DOS PROCEDIMENTOS ENVOLVIDOS NOS ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO SEGUNDO O SIGTAP.....	52
TABELA 5 - CUSTOS DOS MEDICAMENTOS PRECONIZADOS PELO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS SEGUNDO O BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE.....	53
TABELA 6 - VALOR TOTAL DAS TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PCDT SEGUNDO O BPS.....	54
TABELA 7 - PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DE SAÚDE.....	55
TABELA 8 - VALORES DE DECAIMENTO DE UTILIDADE PARA AS DIFERENTES TERAPIAS.....	57
TABELA 9 - RAZÃO CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL DAS TERAPIAS AVALIADAS.....	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AAD	-	Antiviral de ação direta
ALT	-	Alanina aminotransferase
ANVISA	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ARV	-	Antirretroviral
AST	-	Aspartato aminotransferase
AVAQ	-	Anos de vida ajustados por qualidade
BPS	-	Banco de Preços em Saúde
CADTH	-	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CD	-	Cirrose descompensada
CEAF	-	Componente Especializado da Assistência Farmacêutica
CITEC	-	Comissão de Incorporação de Tecnologias
C _{max}	-	Concentração máxima
CMED	-	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	-	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DNA	-	Ácido desoxirribonucleico
DSA	-	Análise de sensibilidade determinística
GAL	-	Gerenciador de Ambiente Laboratorial
GEATS	-	Grupo de Estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
GT	-	Genótipo
HCC	-	Carcinoma hepatocelular
HIV	-	Vírus da imunodeficiência humana
IP	-	Inibidor de protease
MS	-	Ministério da Saúde
NICE	-	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	-	Organização Mundial da Saúde
PCDT	-	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PIB	-	Produto interno bruto
PR	-	Peginterferona e ribavirina
PSA	-	Análise de sensibilidade probabilística
RENAME	-	Relação Nacional de Medicamentos
RCEI	-	Razão custo-efetividade incremental
RNA	-	Ácido ribonucleico

RVS	-	Resposta virológica sustentada
SIGTAP	-	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS
SIH	-	Sistema de Informações Hospitalares
SINAN	-	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TARV	-	Terapia antirretroviral
TGO	-	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	-	Transaminase glutâmico-pirúvica
TT	-	Terapia tripla
TXH 1	-	Transplante hepático primeiro ano
TXH 2+	-	Transplante hepático segundo ano e subsequentes
VHA	-	Vírus da hepatite A
VHB	-	Vírus da hepatite B
VHC	-	Vírus da hepatite C
VHD	-	Vírus da hepatite D
VHE	-	Vírus da hepatite E

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. OBJETIVOS	20
2.1. Objetivo geral.....	20
2.2. Objetivos específicos.....	20
3. REVISÃO DA LITERATURA	21
3.1. Hepatites virais.....	21
3.2. Hepatite C.....	22
3.2.1. Etiologia.....	22
3.2.2. História natural da hepatite C.....	24
3.2.3. Diagnóstico.....	26
3.2.4. Prevalência e transmissão.....	27
3.2.5. Manejo da hepatite C.....	28
3.2.5.1. Acompanhamento da evolução clínica do paciente.....	28
3.2.5.2. Tratamento farmacológico da hepatite C aguda.....	31
3.2.5.3. Tratamento farmacológico da hepatite C crônica.....	31
3.3. Saúde no Brasil.....	34
3.4. Avaliação de tecnologias em saúde.....	35
3.4.1. Modelagem.....	37
3.4.2. Análise de sensibilidade.....	38
3.4.2.1. Análise de sensibilidade determinística.....	39
3.4.2.2. Análise de sensibilidade probabilística.....	41
4. MÉTODOS	43
4.1. Características do estudo.....	43
4.2. Determinação dos custos.....	43
4.3. Determinação dos dados de eficácia.....	44

4.4.	Modelo analítico	44
4.4.1.	Medidas finalísticas.....	45
4.4.2.	Seleção das intervenções	46
4.4.3.	Pressupostos assumidos	47
4.5.	Análise de sensibilidade.....	47
4.5.1.	Análise de sensibilidade determinística univariada	47
4.5.2.	Análise de sensibilidade probabilística.....	48
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49
5.1.	Determinação da eficácia.....	49
5.2.	Determinação dos custos.....	52
5.3.	Modelo de Markov.....	55
5.4.	Análise de sensibilidade.....	61
5.4.1.	Análise de sensibilidade determinística univariada	61
5.4.2.	Análise de sensibilidade probabilística.....	71
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	82
	REFERÊNCIAS.....	83

1. INTRODUÇÃO

Hepatite é um termo geral utilizado para denominar inflamações no fígado que podem ser causadas por diversos fatores, incluindo agentes infecciosos, como os vírus (WHO, 2014).

Os vírus da hepatite, A, B, C, D e E, causam sintomas semelhantes e, apesar da maioria dos pacientes se recuperarem da infecção, estima-se que aproximadamente 1,4 milhões morrem todos os anos devido às diversas formas de hepatite viral (WHO, 2014). A diferenciação dos tipos de hepatite ocorre por meio de testes laboratoriais que incluem exames sorológicos, os quais detectam anticorpos e antígenos, e exames de biologia molecular, utilizados para detectar a presença do material genético (DNA para o vírus da hepatite B e RNA para os demais), e podem ser qualitativo, quantitativo ou de genotipagem (BRASIL, 2008).

Dentre as hepatites virais, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 185 milhões de pessoas já foram infectadas pelo vírus da hepatite C (VHC) e, aproximadamente, 350 mil morrem a cada ano (WHO, 2014). No Brasil foram registrados 69.952 casos de hepatite C no período de 1999 a 2010, sendo 98,3% da forma crônica (BRASIL, 2012a). A forma aguda da doença é geralmente assintomática, o que dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente, o registro dos casos e sua quantificação (WHO, 2014). Porém, estima-se que 150 milhões de pessoas possuem a forma crônica (WHO, 2014) e em torno de um terço destas tende a desenvolver cirrose hepática e/ou hepatocarcinoma, complicações graves da cronificação (WHO, 2014).

A hepatite C, causada pelo VHC, é considerada uma doença curável, sendo o paciente considerado curado se apresentar uma resposta virológica sustentada (RVS), a qual se caracteriza pela ausência de RNA viral 12 ou 24 semanas após o término do tratamento e níveis normais persistentes de alanina aminotransferase (TGP ou ALT) (WHO, 2014). Apesar disso, o paciente ainda pode possuir o vírus no fígado, mas o risco de progressão da doença é diminuído (BRASIL, 2012a).

O sistema imune de 15–45% dos infectados remove naturalmente a infecção, o que faz com que o tratamento farmacológico não seja indicado em todos os casos (WHO, 2014). Entretanto, nos quais há indicação, os protocolos utilizados são diferentes dependendo do genótipo do vírus e do nível da viremia (WHO, 2014).

Inicialmente eram utilizados apenas interferon alfa e/ou ribavirina (BRASIL, 2007). Porém, esses medicamentos geram uma gama de efeitos adversos e complicações que dificultam seu uso em alguns casos (BRASIL, 2007), além de não atuarem diretamente sobre o vírus (BRASIL, 2013b). Este último empecilho foi superado com o advento dos antivirais de ação direta (AAD) os quais afetam o ciclo de multiplicação do vírus (WHO, 2014).

Apesar do custo de produção dos AAD ser relativamente baixo, o valor inicial estabelecido pelos fabricantes é muito alto, o que restringe seu uso (WHO, 2014). No Brasil os inibidores de protease, boceprevir e telaprevir, foram os primeiros AAD padronizados para o uso no Sistema Único de Saúde (SUS) em casos específicos, nos quais há impedimento do uso de outras terapias (BRASIL, 2013b). Entretanto, em 2015, daclatasvir, sofosbuvir e simeprevir foram incorporados ao âmbito do SUS, levando à descontinuação dos primeiros AAD (BRASIL, 2015c).

A legislação brasileira impõe que municípios, Estados e União apliquem anualmente porcentagens de sua arrecadação em ações e serviços públicos de saúde (BRASIL, 2012b). Porém, sabe-se que esse valor é escasso frente às necessidades da população, o que torna necessárias avaliações farmacoeconômicas criteriosas dessas novas terapias, possibilitando aliar estas novas tecnologias às reais necessidades dos pacientes e aos recursos disponíveis.

A publicação do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e Coinfecções em 2015, no qual foram inseridos novos AAD, mas com a manutenção da recomendação de início de tratamento, no que concerne ao estágio de fibrose no momento do diagnóstico, apenas em estágios avançados, revelou a necessidade de avaliar a viabilidade farmacoeconômica de tratar todos os pacientes assim que ocorre o diagnóstico, o que representa um melhor prognóstico, já que eles ainda podem estar em estágios iniciais e o tratamento objetiva diminuição da evolução da doença hepática, além da redução da transmissão do vírus. E esse foi o principal propósito deste trabalho.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar análise de custo-efetividade dos inibidores de proteases, daclatasvir e simeprevir, e do inibidor da polimerase, sofosbuvir, no tratamento precoce de pacientes com hepatite viral C crônica na perspectiva do SUS quando comparado ao tratamento de pacientes em estágios avançados.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar os custos diretos médicos de cada opção terapêutica na perspectiva do SUS para o tratamento de hepatite viral C crônica nos diferentes estágios da doença;
- Determinar os dados de eficácia das terapias preconizadas pelo PCDT;
- Realizar avaliação de subgrupos, ou seja, cada genótipo e as terapias preconizadas para cada um deles separadamente;
- Estimar a relação custo-efetividade das terapias preconizadas pelo PCDT para o tratamento da hepatite C crônica, sob a perspectiva do SUS.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Hepatites virais

Hepatites virais são inflamações do fígado que possuem como agente etiológico um dos seguintes vírus com tropismo primário pelo tecido hepático: A, B, C, D e E (BRASIL, 2008).

A OMS estima que, aproximadamente, um milhão de pessoas morrem anualmente em decorrência das hepatites virais e cerca de 500 milhões possuem a forma crônica das hepatites B ou C (WHO, 2012).

No Brasil, a endemicidade dessas hepatites é considerada de baixa a intermediária, mas há variações de acordo com as regiões analisadas e vírus em questão (BRASIL, 2012a). Além disso, apesar de serem doenças de notificação compulsória através do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), há deficiência no preenchimento dos dados (BRASIL, 2008), o que impede a determinação do panorama desses agravos e, conseqüentemente, dificulta o desenvolvimento de intervenções mais eficazes que poderiam reduzir a infecção na população brasileira (BRASIL, 2011b).

Apesar de possuírem o hepatotropismo como característica comum, há diferenças significativas entre os diferentes tipos de vírus em se tratando de epidemiologia, transmissão, diagnóstico e tratamento (BRASIL, 2008).

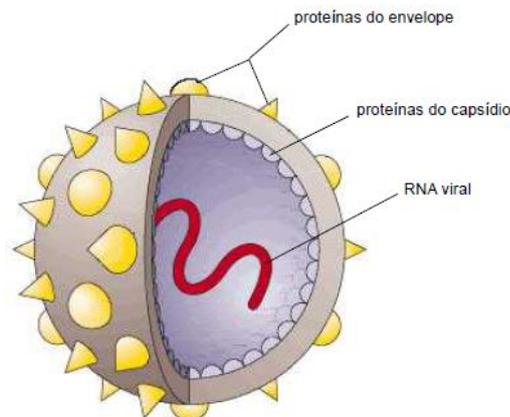
Os vírus da hepatite A (VHA) e E (VHE) são transmitidos pela via fecal-oral e para ambos há vacina disponível, embora a que atua frente ao VHE ainda não esteja amplamente acessível; já os vírus da hepatite B (VHB) e C (VHC) são transmitidos através de fluidos corporais (WHO, 2012). Para o VHB há vacina, a qual também imuniza contra o vírus da hepatite D (VHD), uma vez que este ocorre exclusivamente em pacientes portadores de VHB (WHO, 2012). A hepatite C é considerada uma doença curável devido às terapias disponíveis, porém seu tratamento não está disponível para grande parte da população mundial (WHO, 2012).

3.2. Hepatite C

3.2.1. Etiologia

O VHC é o principal agente etiológico da hepatite crônica anteriormente denominada hepatite não-A não-B e pertence à família Flaviviridae, trata-se de um vírus encapsulado (FIGURA 1) cujo genoma é composto por uma fita simples de RNA de sentido positivo que foi identificado por Choo e colaboradores (CHOO *et al.*, 1989). Porém, sua estrutura genômica difere de outros membros dessa família e, apesar de ser um vírus de RNA, ele é capaz de estabelecer infecções persistentes, o que também o distingue de outros vírus desse tipo (SIMMONDS, 2004).

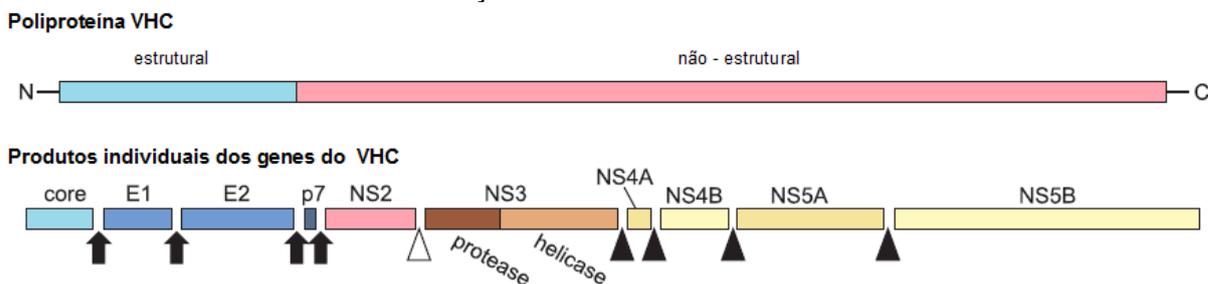
FIGURA 1: REPRESENTAÇÃO DO VÍRUS DA HEPATITE C



FONTE: STRAUSS, 2001

O RNA do VHC possui ao menos 10.000 nucleotídeos (CHOO *et al.*, 1989), os quais codificam um polipeptídeo que, após sofrer ação de proteases, gera três proteínas estruturais, representadas na FIGURA 2: proteína do envoltório (core), glicoproteínas E1 e E2 (SIMMONDS, 2004); uma proteína integral de membrana, p7 (LINDENBACH; RICE, 2005); e as proteínas não-estruturais (NS): NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B, as quais auxiliam o ciclo de vida intracelular do vírus (SIMMONDS, 2004).

FIGURA 2: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DAS PROTEÍNAS DO VHC

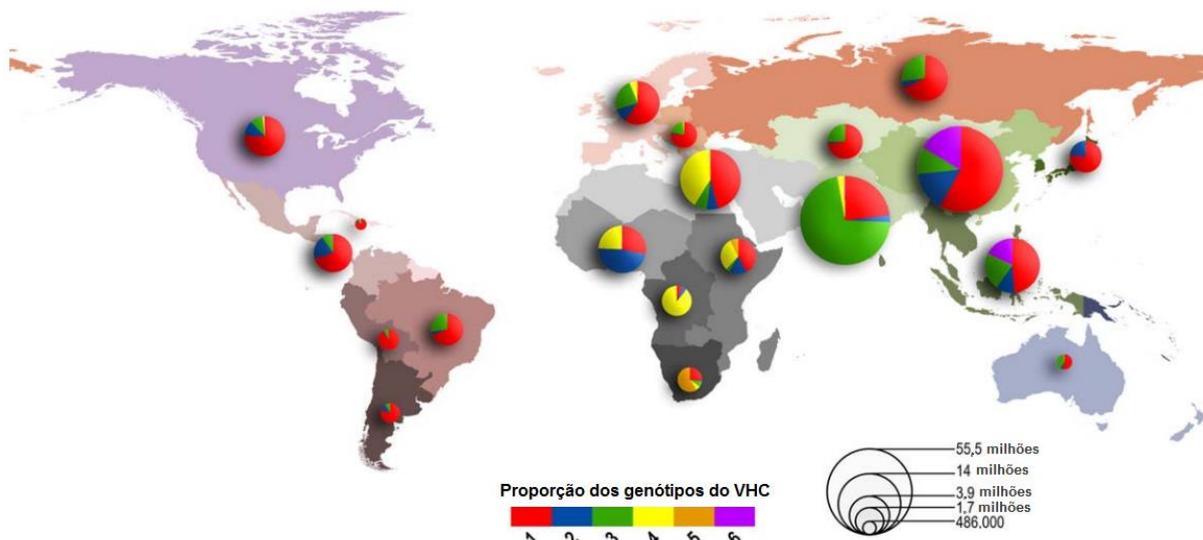


FONTE: Adaptado de CIESEK; VON HAHN; MANN, 2011

Comparações entre os genomas de diferentes amostras ao redor do mundo permitiram classificar o VHC em seis diferentes genótipos (SIMMONDS *et al.*, 1993), seja utilizando a sequência de nucleotídeos da região E1, seja da região NS5 (SIMMONDS *et al.*, 1994). Esses, por sua vez, podem ser divididos em subgenótipos, que possuem uma relação mais estrita no que diz respeito à sequência de nucleotídeos (SIMMONDS *et al.*, 1993). Essas diferenças são, em sua maioria, resultado de alterações “neutras” no genoma, ou seja, não geram alterações fenotípicas, o que justifica que todos os genótipos mantenham características como estrutura, ciclo de vida e habilidade de estabelecer infecções persistentes (SIMMONDS, 2004). Mas há também mudanças adaptativas, como alterações na região da glicoproteína E2, que protege contra o reconhecimento dos anticorpos induzidos pela infecção (SIMMONDS, 2004).

As principais diferenças entre os genótipos dizem respeito à sua distribuição (FIGURA 3) e à susceptibilidade aos medicamentos utilizados para tratar a hepatite C (SIMMONDS, 2004; WHO, 2014). Os genótipos 1, 2 e 3 apresentam distribuição mundial, mas isso não significa uma mesma prevalência; os tipos 4, 5 e 6 são mais restritos, encontrados principalmente em regiões da África, Ásia e Oceania (HUSSAIN, 2013). No Brasil, predominam os genótipos 1 e 3, mas são relatados casos de 2, 4 e 5 (CAMPIOTTO *et al.*, 2005). Porém, dentre os casos notificados no SINAN, o campo referente ao genótipo apresenta baixo percentual de preenchimento dificultando uma determinação mais precisa da prevalência dos diferentes genótipos entre a população brasileira (BRASIL, 2012a).

FIGURA 3: DISTRIBUIÇÃO MUNDIAL DO VHC



FONTE: Adaptado de MESSINA *et al.*, 2015

3.2.2. História natural da hepatite C

Sabe-se que o VHC pode causar infecções agudas e crônicas (WHO, 2014). As primeiras são definidas pela soroconversão documentada em menos de seis meses do anticorpo anti-HCV; ou se, sendo o anti-HCV não reagente, houver detecção do RNA viral cerca de 90 dias após o início dos sintomas ou da data da exposição, quando esta for conhecida (BRASIL, 2011b). A maioria dos casos, cerca de 80%, apresenta-se assintomático e raramente estão associados a elevado risco de morte (WHO, 2014). Os casos sintomáticos podem durar até seis meses e são caracterizados pelo aumento das aminotransferases séricas e, posteriormente, podem surgir outras manifestações clínicas, como icterícia, colúria, acolia, além do aparecimento de RNA viral (GHANY *et al.*, 2009). O clareamento viral espontâneo das infecções agudas pelo VHC ocorre em 25% a 50% dos casos, mesmo na ausência de tratamento, mas a cronificação pode ocorrer em 60 a 85% dos casos (BRASIL, 2015e).

O paciente que evolui para a forma crônica raramente apresenta resolução espontânea da doença (LINGALA; GHANY, 2015). Nesse estágio há o desenvolvimento de fibrose hepática, caracterizada pelo acúmulo de matriz extracelular e pelo dano tecidual (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011).

Há diferentes padrões de fibrose hepática descritos, os quais se diferenciam pela etiologia, região do fígado em que ocorrem, tipos celulares envolvidos e o mecanismo pelo qual ocorre (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011). O padrão de fibrose geralmente observado em pacientes com hepatite viral C crônica é a portal, na qual há formação de septo porta-central, seguido pela formação de necrose em ponte e está associada à inflamação hepática (NOVO *et al.*, 2014).

Se este dano é persistente, mesmo com a capacidade regenerativa do fígado, ocorre a substituição progressiva do parênquima tecidual por tecido cicatricial, resultando em um progresso lento para a cirrose (LEE; FRIEDMAN, 2011), o qual não é linear (THEIN *et al.*, 2008).

Enquanto a fibrose hepática é geralmente assintomática, a progressão para cirrose piora o prognóstico, aumentando o risco de morbimortalidade. E isso não decorre apenas do acúmulo de tecido cicatricial, responsável pela distorção do parênquima hepático e das alterações vasculares (HERNANDEZ-GEA; FRIEDMAN, 2011), mas também da hipertensão portal e eventos fisiopatológicos associados (NOVO *et al.*, 2014).

A biópsia hepática é o padrão ouro para determinação do estágio de fibrose (WHO, 2014), uma vez que não há biomarcadores disponíveis que forneçam a mesma precisão e reprodutibilidade deste método (GRESSNER; GAO, 2014). Para classificação desta biópsia, o sistema mais utilizado (WHO, 2014) é o METAVIR, o qual é baseado em um algoritmo que fornece uma pontuação em uma escala formada por duas letras e dois números (BEDOSSA; POYNARD, 1996). A letra A representa a atividade histológica e pode variar de 0 a 3, onde A0 significa a ausência de atividade e A3 atividade severa. Já a letra F representa a fibrose, e pode variar de 0 a 4 (F0 = ausência de fibrose; F1 = fibrose portal sem septo; F2 = fibrose portal com raros septos; F3 = fibrose portal com numerosos septos sem cirrose; F4 = cirrose) (BEDOSSA; POYNARD, 1996).

Em um período de 20 a 30 anos após a infecção pelo VHC, em média 20% dos indivíduos atingirá o estágio de cirrose (POYNARD; BEDOSSA; OPOLON, 1997; CHARLTON, 2001) e a partir de então, a progressão da doença não está completamente estabelecida, podendo permanecer estagnada ou evoluir para cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular e morte (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

A descompensação inclui o desenvolvimento de hipertensão portal, peritonite bacteriana, varizes esofágicas, insuficiência hepática com síndrome hepato-renal, ascite e encefalopatia hepática, sendo que os dois últimos, quando são os primeiros eventos da descompensação, estão associados a menor taxa de sobrevivência (GORDON *et al.*, 2015; LINGALA; GHANY, 2015). O carcinoma hepatocelular, um câncer primário de fígado, acomete 1% a 3% dos pacientes após 30 anos da infecção pelo VHC (EL-SERAG; RUDOLPH, 2007). Em ambos os casos, há aumento do risco de morte e da necessidade do transplante hepático (LINGALA; GHANY, 2015; DURAND; FRANCOZ, 2017).

Apesar do carcinoma hepatocelular e da cirrose descompensada serem os principais responsáveis pela evolução fatal da doença (BRASIL, 2011b), há manifestações extra-hepáticas relacionadas à infecção crônica pelo VHC, como crioglobulinemia, glomerulonefrite membranoproliferativa, porfiria cutânea tardia, as quais devem ser avaliadas no momento de eleição do tratamento (GUMBER; CHOPRA, 1995).

Sendo assim, a compreensão da história natural é de extrema relevância no que concerne a decisões relacionadas ao monitoramento da doença, necessidade de tratamento e seus riscos e benefícios (WESTBROOK; DUSHEIKO, 2014).

3.2.3. Diagnóstico

O diagnóstico da hepatite C geralmente ocorre em sua fase crônica, geralmente após décadas da infecção pelo vírus, uma vez que os sintomas são inespecíficos e a evolução da fase aguda subclínica (BRASIL, 2011b). Os anticorpos anti-HCV se desenvolvem durante a fase aguda da doença, mas se mantêm durante toda a vida do paciente infectado (WHO, 2014). A infecção crônica é definida quando o anti-HCV é reagente por mais de seis meses, com confirmação através da presença de RNA viral detectável (BRASIL, 2011b).

A definição da infecção pelo VHC inclui, basicamente, um exame sorológico, o anti-HCV, e um exame de biologia molecular, o qual detecta a presença do RNA viral (BRASIL, 2008). Um resultado positivo no teste sorológico não determina uma infecção ativa, uma vez que pacientes que realizaram o clareamento viral

espontâneo são soropositivos, mas não possuem o vírus (WHO, 2014). Além disso, um resultado negativo após exposição pode significar período de incubação do vírus, e o exame deve ser repetido após 30 a 60 dias (BRASIL, 2008). Nesses casos, torna-se necessário a realização de testes moleculares para detectar a presença do vírus, que possibilita a distinção entre pacientes com infecção ativa dos que já removeram o vírus do organismo (WHO, 2014). Este exame é recomendado tanto no diagnóstico quanto no tratamento, pois, além de confirmar o diagnóstico, permite caracterizar transmissão vertical, definir a transmissão em acidentes com material biológico e realizar monitoramento clínico, avaliando a resposta virológica durante o tratamento (BRASIL, 2011b).

Esses exames moleculares, baseados na amplificação do RNA viral, permitem a identificação de genótipos, subgenótipos e populações mistas do HCV e são necessários no momento de definir qual terapia farmacológica será utilizada, uma vez que o tratamento depende do genótipo do paciente (WHO, 2014; BRASIL, 2015c). Porém, apenas são realizados quando já se definiu a necessidade de terapia medicamentosa para a doença (BRASIL, 2015c).

3.2.4. Prevalência e transmissão

A prevalência de indivíduos infectados com o VHC difere dependendo da região analisada, variando, por exemplo, de 2% em países das Américas (KERSHENOBICH *et al.*, 2011), a valores superiores a 4% no Paquistão e Taiwan e atingindo 15% no Egito (SIEVERT *et al.*, 2011). No Brasil, são considerados casos confirmados de hepatite C os que apresentem anti-HCV reagente e RNA viral detectável, isso corresponde a uma prevalência de 1,38% na população brasileira entre 10 e 69 anos (BRASIL, 2012a).

Tendo em vista que o VHC, independente do seu genótipo, é transmitido através de fluidos corporais (WHO, 2012), há populações com risco acrescido de infecção pelo vírus (WHO, 2014). Entre essas, destacam-se: os usuários de drogas injetáveis, inaladas ou pipadas, quando há compartilhamento de equipamentos contaminados; pessoas que receberam transfusões sanguíneas ou de hemoderivados antes de 1993; pacientes submetidos a procedimentos invasivos em

serviços de saúde onde não há controle de infecção adequado; pessoas que apresentam exposição percutânea sem obedecer às normas de biossegurança; filhos de mães portadoras do VHC (BRASIL, 2008; WHO, 2014; BRASIL, 2015e).

A principal forma de prevenção de infecção pelo VHC é através da redução do risco de exposição ao vírus (WHO, 2014). Uma vez que há uma dificuldade em se desenvolver uma vacina, devido às constantes mutações e à enorme variedade de subtipos virais (BUKH; MILLER; PURCELL, 1995).

3.2.5. Manejo da hepatite C

3.2.5.1. Acompanhamento da evolução clínica do paciente

Enquanto a definição da infecção emprega poucos testes, sendo estes, relativamente simples, a avaliação clínica do paciente para determinação da necessidade do tratamento emprega diversos exames (BRASIL, 2011b). Definidos como complementares, eles auxiliam na definição do momento de início do tratamento juntamente com a genotipagem, no tipo de tratamento a ser estabelecido, avaliam a qualidade da resposta obtida com a terapia, além de possibilitar o rastreamento do câncer (BRASIL, 2015c).

O PCDT para Hepatite C e Coinfecções de 2015 recomenda os seguintes exames complementares a serem realizados:

- Pacientes portadores de hepatite C crônica: Anti-HAV, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs, Anti-HIV (exames que determinam imunização e coinfeções); β -HCG (para mulheres em idade reprodutiva, evitando possível transmissão vertical em caso de gravidez); endoscopia digestiva alta; biópsia hepática; elastografia hepática; hemograma; coagulograma; sódio, potássio, ureia e creatinina; aspartato aminotransferase (AST/TGO), ALT/TGP, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, bilirrubina total e frações (auxiliam na avaliação da função hepática); glicemia de jejum; proteína total ou albumina; urinálise; TSH e T4L; lipidograma; ferritina, ferro sérico ou

saturação transferrina; RNA viral quantitativo (determina a carga viral, sendo útil na confirmação do diagnóstico e na avaliação do tratamento).

- Pacientes em acompanhamento laboratorial da hepatite C crônica sem cirrose: hemograma, coagulograma, sódio, potássio, ureia, creatinina, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, bilirrubina total e frações, glicemia de jejum, proteína total ou albumina, urinálise.
- Pacientes em acompanhamento laboratorial da hepatite C crônica com cirrose: hemograma, coagulograma, sódio, potássio, ureia, creatinina, AST/TGO, ALT/TGP, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, bilirrubina total e frações, glicemia de jejum, proteína total ou albumina (porém os exames deverão ser realizados em frequência maior do que os pacientes sem cirrose).
- Para rastreamento de câncer hepático: ultrassonografia de abdômen total e alfafetoproteína.

Apesar da biópsia hepática ser considerada o padrão ouro para avaliação da fibrose hepática, seu uso é restrito devido ao alto custo, por ser um procedimento muito invasivo, que gera desconforto ao paciente, com risco de complicações, além da necessidade de um especialista para realizar a interpretação histológica (WHO, 2014). Nos casos de infecção aguda, ela só é justificada se houver dúvida em relação ao diagnóstico (BRASIL, 2015c).

Devido às dificuldades apresentadas, foram definidos critérios para realização da biópsia hepática no Brasil. O paciente deve apresentar doença hepática compensada, contagem de plaquetas superior a $60.000/\text{mm}^3$ e atividade de protrombina maior que 50% (BRASIL, 2015c). Além disso, a biópsia hepática possui contraindicações relativas: ascite, obesidade mórbida, possibilidade de lesões hepáticas vasculares, amiloidose ou incapacidade de cooperação; e contraindicações absolutas: coagulopatia grave, infecções no parênquima hepático ou obstrução biliar extra-hepática (ROCKEY *et al.*, 2009). Dessa forma, aos pacientes que apresentam contraindicações ou não preenchem os critérios definidos, o PCDT recomenda a utilização de métodos não invasivos de avaliação hepática (BRASIL, 2015c).

Os métodos não invasivos de escolha são a elastografia e os escores APRI e FIB4, metodologias recomendadas pela OMS desde 2014 (WHO, 2014; BRASIL, 2015c).

A elastografia transitória é uma técnica recente, que tem sido amplamente avaliada, e se baseia em tecnologia de ultrassom para avaliar o estadiamento da fibrose através da mensuração da rigidez do fígado (SANDRIN *et al.*, 2003). Essa técnica permite avaliação de uma área maior que a da biópsia e gera resultados que representam a situação real do parênquima hepático (BRASIL, 2015c). Porém, seu uso é limitado devido ao elevado custo do equipamento, que precisa de calibração frequente e operadores treinados; há poucos valores limites validados para estágios de fibrose específicos; e podem ocorrer interferências quando há comorbidades que também afetam o tecido hepático (WHO, 2014; BRASIL, 2015c).

Os escores de APRI e FIB4 utilizam marcadores indiretos de fibrose para determinação de seus estágios, porém, FIB4 foi avaliado somente para o diagnóstico de fibrose significativa (METAVIR \geq F2), enquanto APRI foi validado para o diagnóstico tanto de fibrose significativa quanto cirrose (WHO, 2014). Esses métodos utilizam cálculos matemáticos simples com base em valores de AST e contagem de plaquetas, no caso do APRI; e idade, ALT, AST e contagem de plaquetas no caso do FIB4 (WHO, 2014; BRASIL, 2015c). Esses exames laboratoriais menos invasivos são mais baratos quando comparados à biópsia e à elastografia, além de serem rotineiramente realizados em unidade de saúde que acompanham pacientes portadores do VHC, o que amplia o acesso à terapêutica por facilitarem a avaliação da fibrose (WHO, 2014).

O estágio da fibrose é considerado, desde os primeiros protocolos elaborados no Brasil, como fator de inclusão para tratamento (BRASIL, 2007; 2011b; 2013b; WHO, 2014; BRASIL, 2015c), mas as decisões referentes ao início da terapia medicamentosa não dependem somente desse fator, sendo também analisado o equilíbrio entre a probabilidade de cura e a possibilidade de desenvolvimento de eventos adversos (WHO, 2014). Portanto, além de pacientes com fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4) o PCDT de 2015 também indica o tratamento para os que se enquadrem em uma das seguintes situações: coinfeção com HIV, presença de manifestações extra-hepáticas, sinais clínicos ou evidências sugestivas de cirrose hepática, insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular (HCC), insuficiência renal crônica, biópsia hepática com resultado METAVIR F2

presente há mais de três anos, pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos, doenças hematológicas malignas, sendo que nesses últimos dois casos recomenda-se avaliação criteriosa da necessidade de tratamento e acompanhamento rigoroso pelo profissional de saúde (BRASIL, 2015c). Entretanto, pacientes que consomem álcool ou drogas, cardiopatas grave, com disfunção tireoidiana não controlada, distúrbios psiquiátricos não tratados, neoplasias recentes, insuficiência hepática, antecedente de transplante que não de fígado, distúrbios hematológicos como anemia, leucopenia ou plaquetopenia, ou que apresente alguma doença autoimune, possuem contraindicação a tratamento com interferon; e os que possuem arritmia cardíaca não são indicados para o tratamento com AAD (BRASIL, 2015c).

3.2.5.2. Tratamento farmacológico da hepatite C aguda

A infecção aguda pelo VHC possui evolução subclínica em cerca de 80% dos infectados, o que dificulta o diagnóstico e, conseqüentemente o tratamento destes pacientes (BRASIL, 2015c). O tratamento nessa fase da infecção objetiva reduzir o risco de evolução para a forma crônica da doença (WEDEMEYER *et al.*, 2004) e torna necessário o diagnóstico precoce (BRASIL, 2015c). A terapia utilizada baseia-se no uso de alfainterferona em diferentes esquemas, pois ainda não há consenso sobre a posologia ideal (WEDEMEYER *et al.*, 2004; BRASIL, 2015c; 2017b).

3.2.5.3. Tratamento farmacológico da hepatite C crônica

O tratamento da hepatite C crônica evoluiu ao longo dos anos levando, inclusive, a taxas de cura mais elevadas e ao patamar de doença curável (WHO, 2014). Através da inibição da replicação viral, ele objetiva controlar a progressão da doença hepática (BRASIL, 2011b). Porém, ao contrário da fase aguda, onde o tratamento constitui-se de interferon independente do genótipo do vírus (WEDEMEYER *et al.*, 2004), na infecção crônica a genotipagem torna-se essencial para determinação da terapia a ser utilizada (WHO, 2014).

O interferon é um agente imunomodulador, o qual induz a resposta imune específica e inespecífica contra o VHC, inibindo a replicação viral; foi o primeiro fármaco utilizado no tratamento da hepatite C com relativo sucesso, principalmente devido à ausência de outras alternativas terapêuticas (KOHLI *et al.*, 2014). Subsequentemente foi utilizada a ribavirina (MCHUTCHISON *et al.*, 1998), um análogo nucleosídico com mecanismo de ação indeterminado, mas que parece produzir efeitos diretos e indiretos sobre a replicação viral (KOHLI *et al.*, 2014). No Brasil, estes foram os primeiros fármacos disponíveis para tratamento da infecção crônica pelo VHC (BRASIL, 2007), sendo a peguinterferona em combinação com a ribavirina (PR) a terapia mais indicada por muitos anos no tratamento da hepatite C crônica (WHO, 2014).

Tendo em vista que não havia muitas terapias disponíveis, a diferenciação devido ao genótipo se dava através de diferentes doses e tempos de tratamento (BRASIL, 2007; 2011b). A RVS a esses tratamentos também apresenta taxas distintas, variando de 40 a 60% entre pacientes portadores do genótipo 1 (AWAD *et al.*, 2010) e atingindo taxas mais elevadas nos infectados por genótipos não-1 (BRASIL, 2011b), que no Brasil correspondem, principalmente, aos genótipos 2 e 3 (WHO, 2014).

As baixas taxas de RVS, aliadas à grande quantidade de efeitos adversos gerada pelas interferonas e ribavirina, levaram ao desenvolvimento de medicamentos de ação direta contra o vírus (BRASIL, 2013b). Os primeiros AAD aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) foram os inibidores de protease (IP) boceprevir e telaprevir, os quais, utilizados em combinação com interferon peguilado e ribavirina, terapia tripla (TT), elevaram as taxas de RVS em pacientes portadores do genótipo 1 (JACOBSON *et al.*, 2011; POORDAD *et al.*, 2011; BRASIL, 2013b). Porém, devido à atividade limitada contra outros genótipos, esses IP foram aprovados para o uso apenas em pacientes monoinfectados pelo genótipo 1 (BRASIL, 2013b; WHO, 2014). No que concerne aos efeitos adversos, não houve avanço, ao contrário, observou-se um aumento considerável na probabilidade de efeitos adversos, principalmente anemia e neutropenia (BRASIL, 2013b; WHO, 2014). Como estes medicamentos não podem ter as doses ajustadas, seu uso interrompido, ou serem administrados sem que seja em TT, nos casos em que há reações adversas graves, o IP deve ser

permanentemente descontinuado, não podendo haver alteração entre os dois (BRASIL, 2013b).

Outras estratégias visam erradicar o VHC sem que haja o uso de interferon ou ribavirina, de maneira que o tratamento seja simplificado, melhorando a adesão, com diminuição da duração, mas mantendo-se ou melhorando as taxas de RVS (KOHLI *et al.*, 2014). Com base neste pressuposto, diversos outros medicamentos foram e estão sendo desenvolvidos, não somente IP, mas também inibidores da proteína NS5A e inibidores da polimerase (KOHLI *et al.*, 2014). Tendo em vista estes avanços, e questões relacionadas à segurança, posologia, custo, abrangência de pacientes tratados e efetividade, o Ministério da Saúde (MS) incorporou ao SUS três novos medicamentos: o IP de segunda geração, simeprevir; o inibidor da NS5A, daclatasvir; e o inibidor da polimerase, sofosbuvir (BRASIL, 2015c). Além disso, optou por descontinuar o uso do boceprevir e telaprevir, mas garantirá aos pacientes já em uso destes medicamentos o tratamento sem interrupções (BRASIL, 2015c).

O simeprevir foi o primeiro inibidor da protease NS3/4A de segunda geração disponibilizado (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015). Este medicamento é um peptídeo não-covalente de estrutura macrocíclica (CIESEK; VON HAHN; MANNS, 2011), o qual atua impedindo que a protease viral clive as enzimas responsáveis pela replicação viral (KISER; BURTON; EVERSON, 2013). Seu período de absorção é relativamente longo, atingindo uma concentração máxima (C_{max}) após quatro a seis horas (KWO, 2015). Chega aos hepatócitos através de um transportador de peptídeos, o OATP1B1/3, onde sofre metabolismo hepático por enzima da família citocromo CYP3A4 (KWO; BADSHAH, 2015). Devido ao tipo de metabolismo, não é indicado a pacientes com dano hepático moderado a grave, mas não há restrições com relação a pacientes portadores de danos renais (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015; KWO; BADSHAH, 2015). Além disso, devido à resistência cruzada, pacientes que demonstraram falhas terapêuticas no uso de IP de primeira geração não devem utilizar o simeprevir (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015).

O daclatasvir foi o primeiro inibidor da proteína NS5A, a qual é essencial ao maquinário de replicação viral, desta forma, atua inibindo a síntese de RNA, impedindo a formação de novas partículas infecciosas (KISER; BURTON; EVERSON, 2013; ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015). O fármaco sofre metabolismo hepático pela mesma enzima que metaboliza o simeprevir, CYP2A4, porém, não há restrições a pacientes portadores de danos hepáticos ou renais (KISER; BURTON;

EVERSON, 2013; KWO; BADSHAH, 2015). Ao contrário do simeprevir, o daclatasvir é recomendado ao tratamento de pacientes com história prévia de uso de outros AAD (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015).

Há dois tipos de inibidores de polimerase, os análogos nucleosídicos e os não-nucleosídicos. O sofosbuvir se encontra no primeiro grupo, o que significa que é um pró-fármaco que deve ser ativado por fosforilases para exercer atividade (KISER; BURTON; EVERSON, 2013). Portanto, o sofosbuvir sofre fosforilação, sendo convertido em um trifosfato ativo, um análogo de uridina trifosfato, que serve como terminador de cadeia, o que afeta a replicação viral (KISER; BURTON; EVERSON, 2013; KWO; BADSHAH, 2015). Foi o primeiro inibidor da polimerase NS5B aprovado por agências regulatórias (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015). Após exercer sua ação ele é desfosforilado à forma inativa, que é eliminada pela urina (KWO; BADSHAH, 2015). Essa característica faz com que o medicamento não seja indicado a pacientes portadores de doença renal terminal (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015). Mas ao contrário do simeprevir e daclatasvir, em pacientes portadores de danos hepáticos moderados a graves, o ajuste de dose não é necessário (KISER; BURTON; EVERSON, 2013; ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015). O medicamento é bem tolerado e as principais vantagens frente a outros AAD são um menor número de interações com outros medicamentos e baixa resistência viral (ERMIS; SENOCAK TASCI, 2015).

3.3. Saúde no Brasil

Segundo a Constituição Federal, o financiamento do SUS é de responsabilidade comum das três esferas do governo, sendo seus recursos oriundos da União, Estados e Municípios (BRASIL, 2016).

Visando assegurar a destinação de recursos para a saúde, determinou-se a vinculação dos recursos a serem aplicados na saúde e estabeleceu-se a base de cálculo e percentuais mínimos de recursos que cada uma das três esferas deve aplicar (BRASIL, 2012b).

Neste contexto está inserido o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF), o qual é responsável por dispensar os medicamentos para

pacientes portadores de doenças raras e que não constam na Relação Nacional de Medicamentos (Rename), o que inclui os medicamentos destinados aos indivíduos com hepatite C crônica (BRASIL, 2004).

Porém, esses medicamentos constituem, em sua maioria, novas tecnologias, que possuem alto valor agregado e que, somado a outros fatores, como materiais médico hospitalares e procedimentos técnicos cada vez mais sofisticados, podem tornar a manutenção do sistema de saúde financeiramente inviável (BRASIL, 2009).

Assim, apesar dos avanços no que concerne ao desenvolvimento de novas terapias para o tratamento da hepatite C crônica, muitos dos pacientes portadores do vírus não são tratados, especialmente em países de baixa e média renda, principalmente devido ao alto custo do tratamento (WHO, 2014).

3.4. Avaliação de tecnologias em saúde

Considerando que os recursos destinados à saúde são limitados, torna-se necessário avaliações farmacoeconômicas que possibilitem aliar os tratamentos disponibilizados à real necessidade dos pacientes e aos recursos disponíveis (RASCATI, 2009). Devido a isso, agências reguladoras de diversos países solicitam, além de estudos de eficácia e segurança, estudos que avaliem as vantagens farmacoeconômicas de uma nova tecnologia desenvolvida (RYCHLIK, 2002). Desse modo, a alocação de recursos torna-se mais eficiente, diminuindo os custos de oportunidade e aumentando o valor dos recursos empregados (BRASIL, 2009).

Há diversas abordagens para avaliação de tecnologias em saúde, mas há características comuns entre elas: elas lidam com insumos e produtos das tecnologias ou intervenções em saúde e comparam estratégias tecnológicas; e se diferem principalmente no que diz respeito ao tipo de consequência considerada, às implicações nos diferentes métodos desta avaliação e no alcance da análise (BRASIL, 2009).

Os diferentes estudos podem calcular custos e consequências, mas sem estabelecimento de relação ou vínculo formal, sendo chamados de estudos de custo-consequência; ou examinar a relação entre custos e consequências ou resultados de uma intervenção, sendo chamados de estudos de custo-resultado

(BRASIL, 2009). Esse último grupo apresenta quatro tipos de análises: custo-minimização, custo-benefício, custo-utilidade e custo-efetividade, que são as análises que alguns autores determinam como estudos essencialmente farmacoeconômicos (BRASIL, 2009; RASCATI, 2009).

Análises custo-benefício calculam custos e benefícios em valores monetários, possibilitando comparar diferentes desfechos desde que estes estejam valorados em unidade monetária (BRASIL, 2009). Esse tipo de análise é mais bem compreendido por gestores e tomadores de decisão (JOHNSON, 2012). A principal limitação desta análise reside na dificuldade de quantificar resultados clínicos e qualidade de vida em unidades monetárias, além de questões éticas relacionadas à atribuição de valor monetário à vida humana (SCULPHER; CLAXTON, 2012).

As análises de custo-minimização calculam a diferença de custos entre duas estratégias que possuem mesma eficácia terapêutica e as mesmas consequências sobre a saúde do paciente; nestes casos a estratégia de custo mais baixo é preferível (BRASIL, 2009). Na prática, principalmente no que concerne a medicamentos, esse tipo de análise é limitada na avaliação de novos agentes, pois se restringe a medicamento *me-too*, moléculas com pequenas diferenciações, mas que possuem mesmo mecanismo de ação e, conseqüentemente, resultados idênticos para os propósitos clínicos práticos ou mensuráveis (BINGEFORDS; PASHOS; SMITH, 2003).

As análises de custo-minimização podem ser compreendidas como um tipo particular de estudo de custo-efetividade, em que os desfechos são equivalentes e, portanto, comparam-se apenas os custos (BRASIL, 2009).

Enquanto a análise de custo-utilidade, para diversos pesquisadores, é uma forma de análise de custo-efetividade, mas que compara custos em unidades monetárias e resultados medidos em termos da duração e da qualidade dos anos de vida adicionados por uma intervenção (BRASIL, 2009; RASCATI, 2009).

As análises de custo-efetividade podem também ser chamadas de custo-eficácia, quando os desfechos considerados são retirados de ensaios clínicos, pois nestes casos os resultados representam a eficácia e não a efetividade (RASCATI, 2009). Eles são utilizados para identificar a tecnologia ou intervenção que gera a maior efetividade para um dado custo ou, ao contrário, como se obter um desfecho ao menor custo (BRASIL, 2009). Estes estudos podem ser prospectivos, quando os resultados dos pacientes são obtidos ao longo do estudo; ou modelados, se os

resultados são adquiridos a partir de ensaios clínicos, revisões sistemáticas ou meta-análises e os custos são obtidos de experiências reais (BINGEFORDS; PASHOS; SMITH, 2003).

3.4.1. Modelagem

Para organizar informações primárias e secundárias, simulando, então, o impacto de um ou mais fatores no resultado esperado, são utilizados modelos de decisão (MUENNIG, 2008). Trata-se de técnicas analíticas que, através de técnicas matemáticas e computacionais, possibilitam sintetizar e facilitar a compreensão de possíveis efeitos das intervenções analisadas sobre determinadas condições de saúde numa população específica (BRASIL, 2009; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014). Há diversas técnicas de modelagem, porém, as mais utilizadas na área de avaliação econômica são a árvore de decisão e o modelo de Markov (BRASIL, 2009).

A árvore de decisão é a forma mais simples dos modelos utilizados e representa situações clínicas que possuem relação direta com desfechos de curta duração (SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014). Os modelos de Markov são semelhantes ao modelo anterior, porém, possibilitam a incorporação do ciclo de tempo de uma doença, o que os torna úteis em patologias com curso clínico de eventos repetidos ao longo do tempo (MUENNIG, 2008). Este modelo é definido por cinco elementos: um conjunto de dados, estados, ações, probabilidades de transições entre estados e consequências (BRASIL, 2009).

Em um modelo de Markov, os estados de saúde pelos quais o indivíduo pode transitar são finitos e denominados, estados de Markov (SONNENBERG; BECK, 1993). Todos os eventos de interesse são transições entre estes estados, e a probabilidade de realizar estas transições é denominada probabilidade de transição. (SONNENBERG; BECK, 1993).

Quando o horizonte temporal avaliado é superior a um ano, situação da hepatite C crônica, recomenda-se a utilização de uma taxa de desconto, a qual possibilita uma estimativa mais real dos resultados encontrados e a possibilidade de sua aplicação em distintos momentos do tempo (BRASIL, 2009).

A maior dificuldade encontrada no momento de se desenvolver o modelo diz respeito à identificação e aplicação das probabilidades de transição; e os principais métodos utilizados nesta avaliação são a simulação de coorte e a simulação de Monte Carlo (SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

Na simulação de coorte é realizada uma distribuição arbitrária dos pacientes entre os diferentes estados de saúde, e essa coorte transita entre os estados de acordo com a matriz do estado de transição, o que impede a observação da variação individual (BRASIL, 2009; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014). Enquanto na simulação de Monte Carlo, os pacientes transitam individualmente pelos estados de saúde com base na probabilidade de transição, o que possibilita a medida de dispersão em torno da média (SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

A escolha do modelo adequado é necessária, tendo em vista que o desenho, a estrutura e os parâmetros coletados interferem nos resultados e, portanto, devem estar bem descritos (BRASIL, 2009; SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014). Além disso, a confiabilidade deve ser atestada, através de validações interna e externa, as quais também devem estar documentadas (BRASIL, 2009).

Por se tratarem de uma representação simplificada da realidade, esses modelos não podem ser tomados como verdades absolutas, mas servem como ferramentas que possibilitam a avaliação econômica de tecnologias em saúde, auxiliando no processo de decisão e contribuindo para uma melhor alocação dos recursos (SOÁREZ; SOARES; NOVAES, 2014).

3.4.2. Análise de sensibilidade

Os modelos econômicos estão sujeitos a incertezas, as quais podem estar relacionadas aos parâmetros, ao modelo propriamente dito ou à heterogeneidade (BRIGGS *et al.*, 2012). Portanto, é fundamental que seja realizada análise de sensibilidade para toda análise farmacoeconômica, o que permitirá avaliar a robustez do modelo proposto (VANNI *et al.*, 2009). Possibilitando a tomada de decisão consciente por parte dos gestores, com base nas opções disponíveis (SCULPHER *et al.*, 2016).

As incertezas relacionadas aos parâmetros ocorrem porque diversos destes são provenientes de dados da literatura, os quais são geralmente estimados com uma incerteza agregada, seja pelo desvio padrão ou pelo intervalo de confiança (SCULPHER *et al.*, 2016). E para avaliação desta incerteza são utilizados, basicamente, três tipos de análises, as análises de sensibilidade determinísticas (DSA) uni e multivariada e a análise de sensibilidade probabilística (PSA) (SECOLI *et al.*, 2010).

Já as incertezas estruturais, também denominadas fontes não paramétricas de incertezas, estão relacionadas a pressupostos e julgamentos assumidos durante a elaboração do modelo. Isso porque, ao assumir uma determinada alternativa, todas as outras possibilidades são descartadas, o que acarreta a possibilidade de que o pressuposto eleito não seja o correto, levando à incerteza. Para avaliação dessas pode ser realizado uma análise de cenário, a qual é análoga à DSA e também pode coexistir com a PSA (SCULPHER *et al.*, 2016).

Os resultados das análises de sensibilidade podem ser apresentados de diferentes formas, dependendo do tipo de análise que foi realizada. As tabelas são a forma mais simples, mas para facilitar o entendimento e a visualização, o uso de gráficos e representações visuais são recomendadas (CADTH, 2017).

3.4.2.1. Análise de sensibilidade determinística

Neste tipo de análise, os valores de um (univariada) ou mais (multivariada) parâmetros são alterados, mantendo-se os demais constantes, sendo avaliados, além do valor basal, o limite superior e o inferior destes parâmetros (SCULPHER *et al.*, 2016). A escolha destes limites deve ser justificada, tanto no que diz respeito à sua determinação, quanto à sua relação com as evidências disponíveis (BRIGGS *et al.*, 2012).

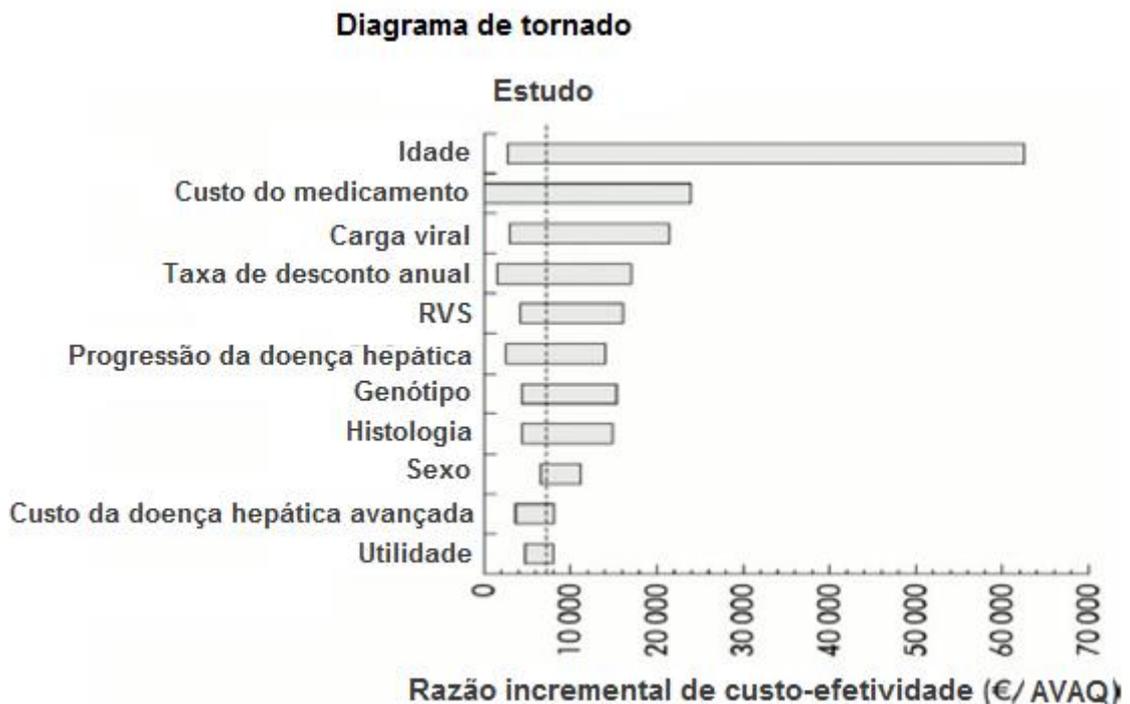
Isso permite verificar a sensibilidade do modelo a parâmetros específicos, ou seja, o quanto os resultados finais se alteram ante as alterações das variáveis (SECOLI *et al.*, 2005). A importância desta análise está relacionada a como ela esclarece que alterações em parâmetros individuais pode influenciar nos resultados,

possibilitando que seja avaliado se essa influência está relacionada a erros na estrutura do modelo ou na valoração dos parâmetros (SCULPHER *et al.*, 2016).

Porém, a DSA não considera todos os valores do intervalo, nem a probabilidade de cada um deles estar correto. Assim, ela não fornece um resultado quantitativo da incerteza de decisão, a qual é caracterizada pela probabilidade de o parecer favorável estar errado baseado nas evidências disponíveis, fazendo com que outros tipos de análises sejam necessários (SCULPHER *et al.*, 2016).

Na análise univariada os resultados podem ser expressos na forma de diagrama de tornado (FIGURA 4), onde o eixo horizontal representa o resultado final e no eixo vertical são apresentados os parâmetros avaliados, nesta representação, cada barra representa os valores testados para um determinado parâmetro e as mesmas são ordenadas da mais larga para a mais estreita, conferindo à figura a forma semelhante à de um tornado (CADTH, 2006).

FIGURA 4: REPRESENTAÇÃO DO DIAGRAMA DE TORNADO



FONTE: Adaptado de CADTH, 2006

3.4.2.2. Análise de sensibilidade probabilística

Esse tipo de análise é definido pela *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) como um “*método de análise de decisão no qual as probabilidades de distribuição são especificadas para as incertezas dos parâmetros*” (CADTH, 2006).

Trata-se de uma técnica mais complexa, que permite que as incertezas de todas as variáveis sejam avaliadas simultaneamente, refletindo a robustez do modelo de forma geral (VANNI *et al.*, 2009; SECOLI *et al.*, 2010; SCULPHER *et al.*, 2016). Esse método é capaz de quantificar a incerteza de decisão e, assim, fornece melhor evidência para gestor (SCULPHER *et al.*, 2016).

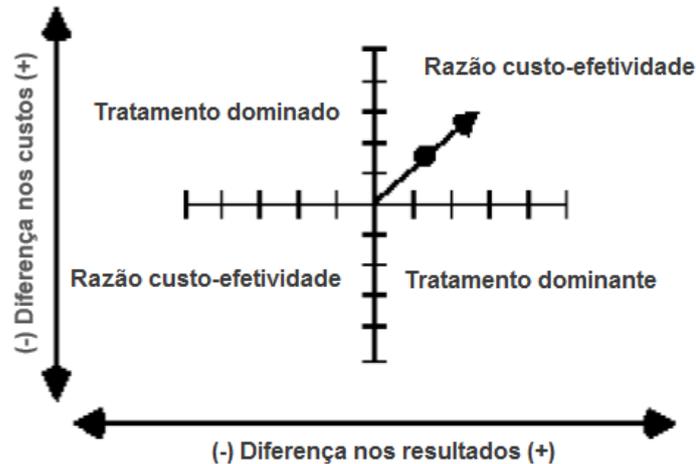
Quando realizado na forma de uma simulação de Monte Carlo, o processo é dividido em duas etapas (SCULPHER *et al.*, 2016; CADTH, 2017). Na primeira são atribuídas distribuições de probabilidade aos parâmetros, com base em como seus valores são apresentados nas fontes de evidências utilizadas para sua determinação (SCULPHER *et al.*, 2016). Após esta etapa são realizadas as simulações, ou iterações. Para cada uma delas são selecionados valores aleatórios dos parâmetros e resultado final representará diferentes cenários. Essas iterações são realizadas de centenas a milhares de vezes, dependendo da complexidade do modelo e do grau de incerteza dos parâmetros (SCULPHER *et al.*, 2016). E todas as definições realizadas nestas etapas deverão ser descritas e justificadas (SCULPHER *et al.*, 2016).

Os resultados de uma PSA podem ser apresentados na forma de um gráfico de *scatterplot* ou de curva de aceitabilidade (CADTH, 2006; SCULPHER *et al.*, 2016).

No *scatterplot*, cada simulação realizada na análise é plotada no plano de custo-efetividade (FIGURA 5), onde estão representados o custo e a efetividade incrementais, nos eixos y e x, respectivamente, gerando quadrantes (CADTH, 2006). Simulações plotadas no quadrante inferior direito representam terapias dominantes, mais efetivas e mais baratas; no quadrante superior esquerdo estão as terapias dominadas, menos efetivas e mais caras; e nos quadrantes superior direito, mais caro e mais efetivo, e inferior esquerdo, mais barato e menos efetivo, são necessárias análises mais criteriosas, com inserção dos limiares para definição da

probabilidade da estratégia ser realmente custo-efetiva (CADTH, 2006; SCULPHER *et al.*, 2016).

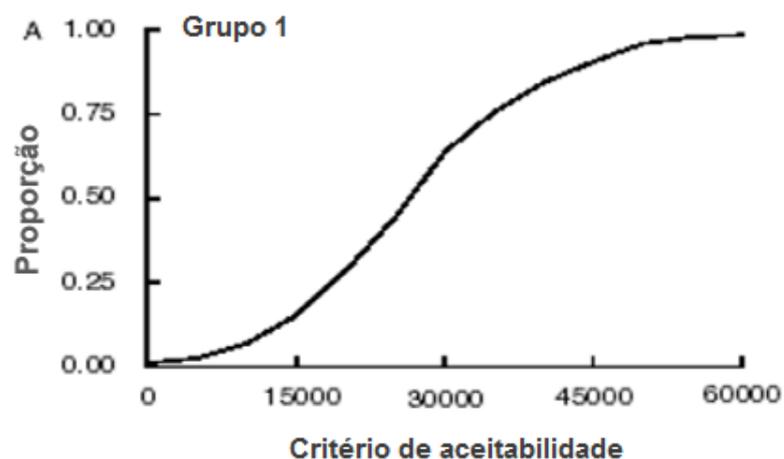
FIGURA 5: REPRESENTAÇÃO DO PLANO DE CUSTO-EFETIVIDADE



FONTE: Adaptado de CADTH, 2006

As curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (FIGURA 6) representam a probabilidade de a intervenção ser custo-efetiva nos diversos limiares estabelecidos (SCULPHER *et al.*, 2016). No eixo horizontal são apresentados os limites para os resultados, e no eixo vertical as probabilidades, com base nas informações disponíveis (CADTH, 2006). Como esta representação não incorpora todas as fontes de incerteza, se não houver parametrização de todos os pressupostos, será necessário apresentar diferentes curvas para cada cenário avaliado (SCULPHER *et al.*, 2016).

FIGURA 6: REPRESENTAÇÃO DA CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



FONTE: ADAPTADO DE CADTH, 2006

4. MÉTODOS

4.1. Características do estudo

Através da Portaria nº 37 de 24 de julho de 2015 foi aprovado o PCDT para hepatite viral C crônica no âmbito do SUS no qual este trabalho está fundamentado.

Apesar de se tratar de uma avaliação farmacoeconômica de custo-efetividade, o desfecho final avaliado foram os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade (AVAQ), o que caracterizaria uma análise de custo-utilidade. Porém, devido à elevada disseminação do termo custo-efetividade, aliada à não distinção por alguns autores entre análises custo-utilidade e custo-efetividade, esse trabalho foi denominado uma análise de custo-efetividade (VANNI *et al.*, 2009). Assim, os resultados são apresentados de forma a possibilitar a definição da estratégia mais custo-efetiva, através da razão custo-efetividade incremental (RCEI), que representa o custo adicional em reais (R\$) por AVAQ.

As análises de custo-efetividade também podem ser denominadas custo-eficácia, quando os desfechos considerados estão baseados em ensaios clínicos, uma vez que nestes estudos são representadas situações ideais e não reais. As eficácias das terapias avaliadas foram obtidas através de revisão da literatura, buscando dados de RVS12 das terapias preconizadas pelo PCDT, dentre as melhores evidências disponíveis (BRASIL, 2009).

4.2. Determinação dos custos

Considerando a perspectiva adotada para a análise, que é a do SUS como órgão comprador de serviços públicos e privados de saúde, somente os custos diretos médicos, financiados pelo SUS e preconizados pelo PCDT, compuseram o valor total de cada opção avaliada. Apenas quando os procedimentos envolvidos em determinados estados de saúde não estavam descritos no PCDT foram utilizados

protocolos internacionais (EASL, 2010; GARCIA-TSAO, 2010; EASL; EORTC, 2012; BRAVO, 2016).

Estes custos foram valorados tendo por base os preços disponibilizados pelo Banco de Preços em Saúde (BPS) e pelo Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP).

4.3. Determinação dos dados de eficácia

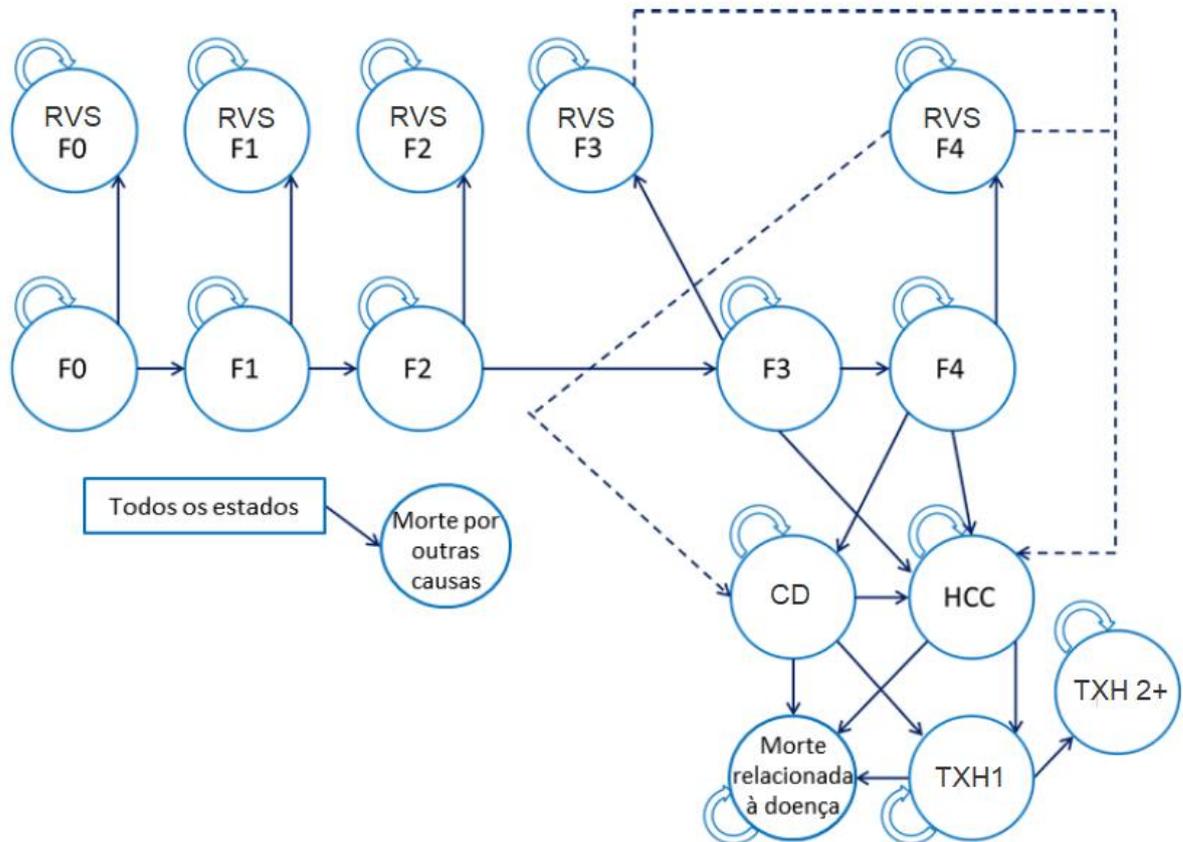
Os dados de eficácia das terapias preconizadas foram utilizados como medidas intermediárias, sendo empregados como probabilidades de transição entre os estágios de fibrose e o sucesso do tratamento, caracterizado pelo alcance da RVS.

A determinação da eficácia das diferentes terapias preconizadas para cada um dos genótipos descritos no PCDT de 2015 foram definidas com base em dados da literatura, dando-se prioridade a evidências com maior nível de confiança, preferencialmente revisões sistemáticas.

4.4. Modelo analítico

O modelo de Markov foi eleito como instrumento de decisão e avaliação econômica para a análise de custo-efetividade. O Grupo de Estudos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (GEATS) faz parte do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Paraná e possui diversos trabalhos sobre a evolução do tratamento da hepatite C no Brasil, dessa forma, um modelo de Markov (FIGURA 7) já havia sido desenvolvido no *software* TreeAge Pro 2015, com base em modelos já validados na literatura (BORBA, 2017). Assim, foram necessárias apenas alterações de alguns parâmetros para que o modelo se adequasse ao objetivo proposto.

FIGURA 7: REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DO MODELO DE MARKOV



FONTE: Adaptado de BORBA, 2017

Dessa forma, foram mantidas a maior parte das características do modelo original (BORBA, 2017). O horizonte temporal foi a expectativa de vida do paciente; a taxa de desconto de 5%, conforme recomendado pelo MS (BRASIL, 2009); os valores de utilidade para os diferentes estados de saúde; as probabilidades de transição entre estes estados, com exceção da transição entre estágios de fibrose e a RVS; e ciclos de transição anuais; além de dados basais de entrada no modelo também provenientes do mesmo estudo.

4.4.1. Medidas finalísticas

O desfecho final avaliado foram os AVAQ. Uma medida que combina efeitos de morbidade e mortalidade, através do produto entre valores de utilidade relacionados a um estado de saúde e o tempo em que o indivíduo permanece neste estado, os quais poderiam variar de zero a um, sendo zero a morte e um a saúde

plena (FEENY *et al.*, 2016). No modelo inicial já haviam sido atribuídos valores de utilidade para cada estágio da doença.

Porém, devido às diferentes terapias preconizadas pelo PCDT optou-se por determinar valores de utilidade, ou decaimento de utilidade, referente ao período durante o tratamento. E para isso realizou-se busca na literatura, dando-se prioridade a evidências com maior nível de confiança, preferencialmente revisões sistemáticas.

4.4.2. Seleção das intervenções

As intervenções comparadas na análise de custo-efetividade foram as terapias preconizadas pelo PCDT para o tratamento de pacientes mono infectados pelo VHC (TABELA 1), quando utilizadas para tratar todos os indivíduos com hepatite C crônica *versus* o tratamento apenas dos preconizados pelo PCDT no que concerne o estágio de fibrose no momento da sua determinação, no protocolo são inclusos apenas pacientes com fibrose avançada, METAVIR F3 ou F4; avaliando também a possibilidade de tratar a partir dos estágios F1 e F2. A definição destes parâmetros fez com que fossem necessárias análises de subgrupos.

TABELA 1: TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA HEPATITE VIRAL C CRÔNICA

Genótipo	Regime Terapêutico	Tempo
Genótipo 1	sofosbuvir + simeprevir	12 semanas
	sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
Genótipo 2	sofosbuvir + ribavirina	12 semanas
Genótipo 3 - PR autorizado	sofosbuvir + peguinterferona + ribavirina	12 semanas
Genótipo 3 - PR contraindicado	sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas
Genótipo 4 - PR autorizado	daclatasvir + peguinterferona + ribavirina	24 semanas
Genótipo 4 - PR contraindicado	sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas

LEGENDA: PR – peguinterferona e ribavirina

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2015c

4.4.3. Pressupostos assumidos

Por se tratar de um modelo estatístico-matemático, ele deve representar a história natural da doença. Porém, para que seja possível realizá-lo, foi necessário assumir os seguintes pressupostos:

- A população analisada engloba apenas pacientes com hepatite viral C crônica mono infectados;
- Após atingida a RVS, apenas indivíduos portadores de estágios de fibrose F3 ou F4 poderiam continuar progredindo no modelo;
- Após receber o tratamento, o indivíduo não poderia ser reinfectado pelo vírus.

4.5. Análise de sensibilidade

Considerando que diversos dados foram provenientes da literatura, e são desconhecidos os valores exatos dos parâmetros, o impacto da variabilidade destes resultados obtidos da avaliação farmacoeconômica foram objeto de análise de sensibilidade, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas para elaboração de estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (BRASIL, 2009). As metodologias abordadas para averiguar a robustez dos resultados foram a análise determinística univariada e a simulação de Monte Carlo de segunda ordem, uma forma de análise probabilística.

4.5.1. Análise de sensibilidade determinística univariada

Para identificar as variáveis críticas do modelo, foi realizada análise de sensibilidade determinística univariada. Foram determinados limites plausíveis de variação de todos os parâmetros envolvidos no modelo, e cada um deles foi alterado

separadamente, enquanto os demais permaneciam constantes. O resultado desta análise foi expresso na forma de diagrama de tornado.

A variação dos parâmetros foi realizada como segue: probabilidades de transição e utilidades baseados no intervalo de confiança de 95%; as taxas de RVS variadas com base nas respostas de dados de efetividade fornecidas por estudos observacionais, para limite inferior, e limite superior do intervalo de confiança 95%; os custos foram variados $\pm 20\%$; a taxa de desconto, considerando recomendação do MS, sendo 0% ou 10% (BRASIL, 2009); e a idade inicial de entrada no modelo estimada em $\pm 25\%$.

4.5.2. Análise de sensibilidade probabilística

Para esta análise foi realizada uma simulação de Monte Carlo de segunda ordem, a qual forneceu informações sobre a incerteza agregada de múltiplas variáveis.

Inicialmente foram conferidas distribuições aos parâmetros do modelo, possibilitando que a incerteza destes fosse avaliada simultaneamente nos resultados encontrados. Para as variáveis de custo foi definida a distribuição gama, para a idade inicial de entrada do modelo a distribuição normal, tanto para as probabilidades de transição quanto para os dados de utilidade foi utilizada a distribuição beta e à taxa de desconto não foi atribuída distribuição.

Após a definição das distribuições, foi necessário determinar o número de iterações que deveriam ser realizadas. Para isso, foram realizados testes com número crescente de iterações até que o resultado encontrado se estabilizasse (SCULPHER *et al.*, 2016). Isso ocorreu em 5000 iterações, número utilizado em todos os subgrupos desse estudo.

Os resultados desta análise foram expressos graficamente por meio de gráfico do tipo *scatterplot* e da Curva de Aceitabilidade de Custo-Efetividade.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Determinação da eficácia

Para a elaboração de um PCDT é necessária a realização de buscas pelas melhores evidências disponíveis de dados de eficácia e efetividade das novas terapias que se pretende incorporar. Desde 2006, quando houve a criação da Comissão de Incorporação de Tecnologias do MS (CITEC) (BRASIL, 2006), que posteriormente foi denominada Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) (BRASIL, 2011a), estes órgãos passaram a realizar as análises das solicitações de incorporações ou exclusões de produtos de saúde na lista de procedimentos do SUS e do rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), além de propor alteração e/ou elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas.

Assim, para elaboração do PCDT de 2015 a CONITEC elaborou um relatório de recomendação para o uso de simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfeções (BRASIL, 2015c), no qual foi realizada revisão sistemática (RS) com base em uma busca ampla, utilizando a seguinte pergunta estruturada para busca de evidências:

QUADRO 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS (PICO)

População	Adultos com hepatite viral C
Intervenção	Simeprevir, sofosbuvir, daclatasvir ou demais agentes antivirais de ação direta em monoterapia ou combinados
Comparação	Sem restrição
Desfechos	Resposta virológica sustentada (RVS), eventos adversos.

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2015b

Essa revisão sistemática serviu como fonte para os dados de eficácia utilizados neste trabalho. Por se tratar de uma busca ampla, nestes 111 estudos incluídos nessa revisão sistemática, havia terapias com diversos AAD e nem todas foram posteriormente incluídas no PCDT. A TABELA 2 apresenta os dados de eficácia dos estudos encontrados nesta revisão para as terapias que foram incorporadas ao PCDT.

TABELA 2: EFICÁCIA DAS TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PCDT BASEADAS NA REVISÃO SISTEMÁTICA REALIZADA PELA CONITEC

Genótipo	Terapia recomendada no PCDT	Tempo de tratamento	RVS	Principais estudos	Referências
Genótipo 1 - Monoinfectado	Sofosbuvir + simeprevir	12 semanas	80-100%	COSMOS, PEARLMAN, OPTIMIST-1, OPTIMIST-2	LAWITZ <i>et al.</i> , 2014; PEARLMAN; EHLEBEN; PERRYS, 2015; KWO <i>et al.</i> , 2016; LAWITZ <i>et al.</i> , 2016
	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas	93%	A1444040, ALLY-1	SULKOWSKI <i>et al.</i> , 2014; POORDAD <i>et al.</i> , 2016
Genótipo 2	Sofosbuvir + ribavirina	12 semanas	97%	VALENCE, FISSION, PHOTON-1, FUSION, POSITRON	JACOBSON <i>et al.</i> , 2013; LAWITZ <i>et al.</i> , 2013; SULKOWSKI <i>et al.</i> , 2014; ZEUZEM <i>et al.</i> , 2014
Genótipo 3 - PR autorizado	Sofosbuvir + PR	12 semanas	95%	BOSON, PROTON	LAWITZ <i>et al.</i> , 2013; FOSTER <i>et al.</i> , 2015
Genótipo 3 - PR contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas	90%	ALLY3	NELSON <i>et al.</i> , 2015
Genótipo 4 - PR autorizado	Daclatasvir + PR	24 semanas	82%	COMMAND-4	HEZODE <i>et al.</i> , 2015
Genótipo 4 - PR contraindicado	Sofosbuvir + daclatasvir	12 semanas	100%	HEPATHER	FONTAINE <i>et al.</i> , 2015

LEGENDA: PCDT – Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas; RVS – resposta virológica sustentada; PR – peguinterferona e ribavirina.

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2015c

Algumas combinações que associam interferon entraram em desuso devido aos efeitos adversos gerados por este fármaco, associado à dificuldade de administração relacionada à via subcutânea e à possibilidade de uso de terapias mais eficazes demonstradas pelos AAD nos estudos de eficácia e segurança em que foram utilizados (WHO, 2016).

Após o desenvolvimento do sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir, diversos outros AAD foram desenvolvidos e os novos estudos se voltaram para estes fármacos. Assim, optou-se por não realizar uma atualização da busca e não houve a consequente inclusão de novos estudos com outros dados de eficácia.

Apesar disso, realizou-se busca na literatura de dados de efetividade de estudos observacionais que testassem as terapias preconizadas pelo PCDT fora das condições ideais de ensaios clínicos, os resultados encontrados são apresentados na TABELA 3.

TABELA 3: EFETIVIDADE DAS TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PCDT

Genótipo	Terapia recomendada no PCDT	Tempo de tratamento	RVS	Referências
Genótipo 1 - Monoinfectado	Sofosbuvir+simeprevir	12 semanas	82% 85% 75,8% 75,3%	SAXENA et al., 2015 SULKOWSKI et al., 2016 AQEL et al., 2015 BACKUS et al., 2015
	Sofosbuvir+daclatasvir	12 semanas	92%	POL et al., 2017
Genótipo 2	Sofosbuvir+ribavirina	12 semanas	79% 88,3%	BACKUS et al., 2015 WELZEL et al., 2016
Genótipo 3 - PR autorizado	Sofosbuvir+PR	12 semanas	60,1% 85,9%	FELD et al., 2016 SOOD et al., 2017
	Sofosbuvir+daclatasvir	12 semanas	92% 73%	WELZEL et al., 2016 HEZODE et al., 2017
Genótipo 4 - PR autorizado	Daclatasvir+PR	24 semanas	-	-
Genótipo 4 - PR contraindicado	Sofosbuvir+daclatasvir	12 semanas	91%	COILLY et al., 2015

LEGENDA: PCDT – Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas; RVS – resposta virológica sustentada; PR – peguinterferona e ribavirina.

FONTE: O autor (2017)

As diferenças entre dados de eficácia e efetividade já eram esperadas, tendo em vista as condições, controladas ou não, utilizadas para a realização dos ensaios. Assim, esses dados, os quais já seriam objetos de análises de sensibilidade, tiveram seus valores estimados, durante a análise, com base nos resultados de efetividade demonstrados nos ensaios observacionais.

5.2. Determinação dos custos

O MS disponibiliza a todos os cidadãos acesso à SIGTAP, onde estão dispostos os valores de todos os itens subsidiados pelo SUS; e também o BPS, onde estão registradas e disponibilizadas informações sobre compras de medicamentos e produtos para saúde. Apesar do BPS ter como objetivo registrar e disponibilizar as informações de compras públicas e privadas (BRASIL, 2014), desde a incorporação dos medicamentos objetos deste trabalho, não foram registradas compras privadas e, portanto, os custos dos medicamentos disponibilizadas por este meio são mais fidedignas à realidade nacional.

Os preços máximos de medicamentos por princípio ativo, para compras públicas, preço de fábrica e preço máximo de venda ao governo também estão disponíveis para consulta, através da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Porém, como os valores da CMED não condizem com a realidade, pois representam o preço máximo de venda ao governo e o modelo de aquisição utilizado atualmente por órgãos públicos preconiza que as compras devem ser realizadas do fornecedor que apresentar o menor preço, através de pregão (BRASIL, 2002), foram utilizados os custos unitários dos medicamentos provenientes do BPS.

A busca dos custos ocorreu em dezembro de 2016, entretanto, como não houve revisão da tabela de procedimentos dos SUS desde a data da coleta dos dados, assim como alteração da média ponderado dos preços dos medicamentos no BPS, não foi necessário inflacioná-los.

Na TABELA 4 estão dispostos os custos totais para manutenção do paciente nos diversos estados de saúde presentes no modelo.

TABELA 4: CUSTOS DOS PROCEDIMENTOS ENVOLVIDOS NOS ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO SEGUNDO O SIGTAP

continua

Estado de saúde	Custo
F0 - F4	R\$ 321,36
F0 - F4 em tratamento	R\$ 1.125,28
Cirrose descompensada	R\$ 890,08
Carcinoma hepatocelular	R\$ 6.686,21
Transplante hepático ano 1	R\$ 79.714,49

TABELA 4: CUSTOS DOS PROCEDIMENTOS ENVOLVIDOS NOS ESTADOS DE SAÚDE DO MODELO SEGUNDO O SIGTAP

	conclusão
Transplante hepático ano 2+	R\$ 1.332,61
Resposta Viroológica Sustentada (RVS)	R\$ 178,48

LEGENDA: F – fibrose.

FONTE: O autor (2016)

Os custos dos medicamentos preconizados pelo PCDT estão dispostos na TABELA 5.

TABELA 5: CUSTOS DOS MEDICAMENTOS PRECONIZADOS PELO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS SEGUNDO O BANCO DE PREÇOS EM SAÚDE

Medicamento	Custo unitário
Sofosbuvir comprimidos de 400mg	R\$ 639,29
Simeprevir comprimidos de 150mg	R\$ 904,59
Daclatasvir comprimidos de 60mg	R\$ 459,85
Ribavirina comprimidos de 250mg	R\$ 4,75
Alfapeguinterferona2a 40 KDa	R\$ 1.050,71
Alfapeguinterferona2b 12 KDa	R\$ 1.142,25

FONTE: O autor (2016)

Nota-se que há dois tipos de peguinterferona disponíveis no mercado nacional, os quais são utilizados conforme disponibilidade no sistema de saúde. Devido a isso, para os cálculos dos custos totais das terapias preconizadas que utilizam este medicamento foi realizada uma média entre os valores da apresentação 2a e da apresentação 2b de 120 µg, apresentação mais próxima da dose para um indivíduo de 75 kg. Esse peso também foi o utilizado para a definição da dose de ribavirina nas terapias que a utilizam, cinco comprimidos por dia. Isso porque, nos ensaios clínicos utilizados, um dos dados basais avaliados foi o índice de massa corpórea (IMC), e este era relativamente alto, encontrando-se na faixa de pré-obesidade segundo a OMS (WHO, 2000).

Assim, os valores apresentados na TABELA 6 foram calculados com base no regime terapêutico diário, semanal apenas no caso do interferon, e no tempo de tratamento estipulado pelo PCDT, considerando-se um indivíduo de 75 kg.

TABELA 6: VALOR TOTAL DAS TERAPIAS PRECONIZADAS PELO PCDT SEGUNDO O BPS

Genótipo	Regime Terapêutico	Tempo	Custo
Genótipo 1 – Monoinfectado	sofosbuvir 400 mg/dia + simeprevir 150 mg/dia	12 semanas	R\$ 129.685,92
	sofosbuvir 400 mg/dia + daclatasvir 60 mg/dia	12 semanas	R\$ 92.327,76
Genótipo 2	sofosbuvir 400 mg/dia + ribavirina 11mg/kg/dia ou 1g (<75 kg) e 1,2g (>75 kg)	12 semanas	R\$ 55.693,85
Genótipo 3 - PR autorizado	sofosbuvir 400 mg/dia + alfapeguinterferona2a 180 mcg/semana via SC OU alfapeguinterferona2b 1,5 mcg/kg/semana via SC + ribavirina 11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,2g (>75 kg)	12 semanas	R\$ 68.851,61
Genótipo 3 - PR contraindicado	sofosbuvir 400 mg/dia + daclatasvir 60 mg/dia	12 semanas	R\$ 92.327,76
Genótipo 4 - PR autorizado	daclatasvir 60 mg/dia + alfapeguinterferona2a 180 mcg/semana via SC OU alfapeguinterferona2b 1,5 mcg/kg/semana via SC + ribavirina 11mg/kg/dia ou 1g (<75kg) e 1,2g (>75 kg)	24 semanas	R\$ 107.557,29
Genótipo 4 - PR contraindicado	sofosbuvir 400 mg/dia + daclatasvir 60 mg/dia	12 semanas	R\$ 92.327,76

LEGENDA: PR – peguinterferona e ribavirina.

FONTE: O autor (2016)

Os valores são impactantes. Porém, quando calculados os valores com base na tabela da CMED, estes seriam de, aproximadamente, o dobro dos valores apresentados.

Quando a CONITEC emitiu a deliberação final, o parecer favorável à incorporação do daclatasvir, simeprevir e sofosbuvir ficou condicionado à redução dos preços inicialmente apresentados pelos fabricantes, independente do quantitativo a ser adquirido (BRASIL, 2015c). Dessa forma, a redução dos custos já era esperada.

Em outros países, onde já estão disponíveis genéricos, como a Índia, ou onde houve negociação prévia com os fabricantes, houve redução significativa dos preços. Nesses países os custos foram 20% inferiores ao apresentado para o Brasil no mesmo estudo (IYENGAR *et al.*, 2016).

5.3. Modelo de Markov

Como apresentado anteriormente, para cada genótipo são preconizadas diferentes terapias. Assim, para cada uma destas foram realizadas alterações em alguns parâmetros do modelo para que ele se adequasse a todas, caracterizando uma análise de subgrupos.

Na TABELA 7 estão descritos os dados de eficácia, a probabilidade do indivíduo tratado nos estágios de F0 a F4 atingir a RVS, dos diferentes subgrupos, sendo estas as únicas probabilidades de transição alteradas do modelo inicial. E que, além de comparar o tratamento de todos os indivíduos, independente do estágio de fibrose, avaliou-se ainda o início de tratamento em F1 e F2, comparando com o início preconizado pelo PCDT.

TABELA 7: PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DE SAÚDE

continua

Estado de saúde inicial	Estado de saúde final	Probabilidade de transição	Fonte
F0 PCDT	RVS	0,0000	BRASIL, 2015c
F1 PCDT	RVS	0,0000	BRASIL, 2015c
F2 PCDT	RVS	0,0000	BRASIL, 2015c
GT1 - sofosbuvir + simeprevir			
F3/F4 PCDT	RVS	0,90	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	0,90	BRASIL, 2015e
GT1 - sofosbuvir + daclatasvir			
F3/F4 PCDT	RVS	0,93	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	0,93	BRASIL, 2015e
GT2 - sofosbuvir + ribavirina			
F3/F4 PCDT	RVS	0,97	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	0,97	BRASIL, 2015e
GT3 - sofosbuvir + daclatasvir			
F3/F4 PCDT	RVS	0,90	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	0,90	BRASIL, 2015e
GT3 - sofosbuvir + PR			
F3/F4 PCDT	RVS	0,92	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	0,92	BRASIL, 2015e
GT4 - daclatasvir + PR			
F3/F4 PCDT	RVS	0,82	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	0,82	BRASIL, 2015e

TABELA 7: PROBABILIDADES DE TRANSIÇÃO ENTRE OS ESTADOS DE SAÚDE

			conclusão
GT4 - sofosbuvir + daclatasvir			
F3/F4 PCDT	RVS	1,00	BRASIL, 2015e
F0/F1/F2/F3/F4	RVS	1,00	BRASIL, 2015e

LEGENDA: F – fibrose; NA – não se aplica; HCC – carcinoma hepatocelular; CD – cirrose descompensada; TXH 1 – transplante hepático ano 1; TXH 2+ - transplante hepático anos 2+; RVS – resposta virológica sustentada; PCDT – protocolo clínico e diretrizes terapêuticas; GT – genótipo.

FONTE: O autor (2016)

Os dados de eficácia foram considerados os mesmos para todos os estágios da fibrose porque, realizando uma análise dos estudos utilizados para elaboração do relatório da CONITEC (BRASIL, 2015c), foi verificado que a eficácia em pacientes não-cirróticos (F0 a F3) foi superior aos pacientes cirróticos (F4) na maioria dos ensaios onde esta análise foi realizada (JACOBSON *et al.*, 2013; LAWITZ *et al.*, 2013; ZEUZEM *et al.*, 2014; FOSTER *et al.*, 2015; NELSON *et al.*, 2015; POORDAD *et al.*, 2016); em outros não foi realizada uma análise de subgrupos (SULKOWSKI *et al.*, 2014; FONTAINE *et al.*, 2015; HEZODE *et al.*, 2015); e houve ainda os que realizaram os estudos apenas com pacientes cirróticos (PEARLMAN; EHLEBEN; PERRYYS, 2015; LAWITZ *et al.*, 2016) ou não-cirróticos (LAWITZ *et al.*, 2013; KWO *et al.*, 2016).

Assim, como estes dados já seriam objeto de análise de sensibilidade, foi realizada sua extrapolação para todos os estágios de fibrose, e nas análises determinística e probabilística, foram testados valores com base, tanto nos dados de eficácia, quanto de efetividade encontrados na literatura.

O termo utilidade se refere à qualidade de vida relacionada com a saúde associada a um determinado estado de saúde (FEENY *et al.*, 2016). As duas principais abordagens para sua mensuração são as que utilizam métodos diretos e as que utilizam os indiretos, também chamados sistemas multiatributo (TORRANCE; FURLONG; FEENY, 2002).

Os instrumentos mais utilizados no sistema multiatributos são o EuroQol-5D, o *Quality of Well-Being Scale*, o *Health Utilities Index* e o SF-6D (CAMPOLINA; CICONELLI, 2006), os quais são mais baratos e menos complexos que os métodos diretos (TORRANCE; FURLONG; FEENY, 2002). Eles possuem, no geral, dois componentes fundamentais, um sistema de classificação dos estados de saúde e um sistema de pontuação baseado nas preferências, que irá permitir determinar a utilidade para o estado de saúde avaliado (FEENY *et al.*, 2016).

Durante o tratamento, o indivíduo pode apresentar reações adversas relacionadas aos medicamentos, ainda que estes tenham sido diminuídos com a inserção dos AAD (WHO, 2016). Assim, nesse período há um decaimento da utilidade, que é diferente dependendo da terapia em uso, uma vez que, não apenas os eventos adversos, mas também a administração dos medicamentos, interferem na qualidade de vida destes pacientes (MATZA *et al.*, 2015). Essas informações também foram inseridas no modelo, na forma de decaimento de utilidade, tornando a medida finalística mais realista e são apresentadas na TABELA 8.

TABELA 8: VALORES DE DECAIMENTO DE UTILIDADE PARA AS DIFERENTES TERAPIAS

Terapias preconizadas	Decaimento de utilidade	Fonte
Tratamento dois comprimidos por dia	0.0859	MATZA <i>et al.</i> , 2015
Tratamento seis comprimidos por dia	0.1059	
Tratamento seis comprimidos por dia + injeção semanal	0.1244	

FONTE: O autor (2016)

Apesar de se saber que a redução dos eventos adversos durante o tratamento interfere mais sobre o decaimento da utilidade, a alteração da via de administração dos medicamentos, com a remoção das injeções semanais quando há utilização das terapias livres de interferon, e a redução do número de comprimidos, com a utilização dos AAD, também impactam na qualidade de vida dos indivíduos durante o tratamento (MATZA *et al.*, 2015). Além disso, a utilização de terapias livres de interferon também favorece uma maior abrangência de tratamento, uma vez que um maior número de indivíduos é elegível ao tratamento apenas por via oral (WEDEMEYER *et al.*, 2014).

Os resultados finais do modelo estão apresentados em termos de RCEI na TABELA 9. Esses valores são calculados através da razão entre a diferença dos custos pela diferença dos desfechos, neste caso AVAQ (MARSEILLE *et al.*, 2015). Porém, para que os tomadores de decisão utilizem estes dados como fonte de informação, é necessário que haja referências de quanto as opções são realmente rentáveis (MARSEILLE *et al.*, 2015).

TABELA 9: RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL DAS TERAPIAS AVALIADAS

Genótipo	Estratégia	Estágios tratados	Custo (R\$)	Efetividade (AVAQ)	RCEI (R\$/AVAQ)
GT1	sofosbuvir + simeprevir	F3-F4 - comparador	47.671,90	10,68	-
		F0-F4	133.874,40	12,01	36.296,55
		F1-F4	128.754,26	11,96	30.185,10
		F2-F4	93.076,09	11,53	23.465,97
	sofosbuvir + daclatasvir	F3-F4 - comparador	35.906,25	10,72	-
		F0-F4	97.167,52	12,09	24.680,00
		F1-F4	93.512,86	12,04	20.462,80
		F2-F4	98.157,90	11,59	15.828,41
GT2	sofosbuvir + ribavirina	F3-F4 - comparador	24.092,35	10,76	-
		F0-F4	60.330,08	12,19	13.693,75
		F1-F4	58.145,20	12,14	11.255,06
		F2-F4	43.026,52	11,68	8.583,89
GT3	sofosbuvir + daclatasvir	F3-F4 - comparador	35.974,54	10,68	-
		F0-F4	97.320,16	12,01	25.587,75
		F1-F4	97.419,61	11,96	21.219,89
		F2-F4	68.219,20	11,53	16.420,87
	sofosbuvir + PR	F3-F4 - comparador	28.524,47	10,70	-
		F0-F4	74.079,21	12,06	17.884,79
		F1-F4	71.349,01	12,01	14.746,52
		F2-F4	52.404,09	11,57	11.312,78
GT4	daclatasvir + PR	F3-F4 - comparador	41.137,92	10,59	-
		F0-F4	113.293,70	11,80	33.778,83
		F1-F4	109.004,23	11,76	28.005,62
		F2-F4	79.126,27	11,36	21.691,65
	sofosbuvir + daclatasvir	F3-F4 - comparador	35.746,91	10,80	-
		F0-F4	96.811,35	12,27	22.778,52
		F1-F4	93.164,43	12,22	18.876,27
		F2-F4	67.816,89	11,74	14.586,30

LEGENDA: AVAQ – anos de vida ajudados por qualidade; GT – genótipo; F – fibrose; PR – peguinterferona e ribavirina
 FONTE: O autor (2016)

A determinação da RCEI teve como comparador, para todos os subgrupos, o tratamento apenas de indivíduos em F3 e F4, sendo que esta análise foi realizada para cada terapia disponível para os genótipos, avaliando a possibilidade de iniciar o tratamento em F0, F1 e F2.

Usualmente, essa definição, de quão válido é um investimento, é realizada com base em limiares (REVILL *et al.*, 2015). Até 2016 a OMS sugeria que estes limiares fossem baseados no produto interno bruto (PIB) *per capita*, onde uma RCEI

menor que o PIB *per capita* representaria uma intervenção muito custo-efetiva (R\$30.407,00); se a RCEI estivesse entre uma a três vezes o PIB *per capita* (R\$30.407,00 – R\$91.221,00), a estratégia seria custo-efetiva; porém, se a RCEI fosse superior a três vezes o PIB *per capita* (R\$91.221,00), a estratégia não seria custo-efetiva (WHO, 2014).

Porém, sabe-se que a utilização de limiares baseados no PIB *per capita* dos países, na maioria dos casos, pode não representar adequadamente a realidade e outras opções disponíveis são a utilização de referenciais (*benchmark*) e tabelas classificativas (*league table*) (MARSEILLE *et al.*, 2015). Entretanto estes não foram realizados neste trabalho.

Dessa forma, posteriormente, a OMS retirou a recomendação de utilização isolada de limiares e sugere a partir de então que devem ser realizadas em conjunto análises de impacto orçamentário e financeiro e/ou de viabilidade econômica, fazendo com que o processo de decisão seja mais imparcial e assertivo (BERTRAM *et al.*, 2016). Entretanto, mantem-se a necessidade de estudos que gerem índices de custo-efetividade e a definição de limiares, uma vez que estes são relevantes e necessários a tomada de decisão mais transparente (BERTRAM *et al.*, 2016; PINTO; SANTOS; TRAJMAN, 2016).

O Brasil não possui limiar definido legalmente, ou seja, explícito. Porém, parece utilizar um limiar implícito, baseado nos limiares previamente estabelecidos pela OMS (SOAREZ; NOVAES, 2017). Estudos internacionais sugerem que o limiar praticado no Brasil correspondente à faixa de intervenções anteriormente consideradas muito custo-efetivas pela OMS, inferior a 1 PIB *per capita* (SOAREZ; NOVAES, 2017).

Tendo por base este limiar, apenas o tratamento de todos os indivíduos, F0 a F4, do GT1 com sofosbuvir e simeprevir e do GT4 com daclatasvir e PR não seria custo-efetivo. Para os demais subgrupos analisados, a inserção precoce pode ser considerada custo-efetiva.

Leidner e colaboradores (2015) e Chahal e colaboradores (2016) sugeriram que o tratamento precoce de pacientes dos EUA com terapias contendo AAD é custo-efetivo. Em pacientes italianos e espanhóis também foi demonstrado que o tratamento em estágios iniciais de fibrose é custo-efetivo (BUTI *et al.*, 2016; MARCELLUSI *et al.*, 2016). Apesar destes resultados, estes estudos evidenciam a

necessidade de uma análise orçamentária, por parte dos gestores, para avaliar a real possibilidade da inserção do tratamento para todos os indivíduos.

Em agosto de 2017 foi aprovado o novo PCDT para o tratamento da hepatite C e coinfeções, o qual corrobora com os resultados encontrados neste trabalho, uma vez que recomenda o início da terapia para pacientes em estágio F2 (BRASIL, 2017a).

Apesar de haver estudos que demonstram que o número de indivíduos infectados pelo VHC tende a diminuir ao longo dos anos (RAZAVI *et al.*, 2014), sabe-se que os encargos da doença só serão reduzidos através de programas que reduzam a transmissão da doença, uma vez que esta é a única forma de prevenção desta, e do tratamento medicamentoso dos indivíduos (WEDEMEYER *et al.*, 2014). Outro benefício associado a um maior número de indivíduos tratados e que atinjam a RVS é a redução da transmissão do vírus (DOYLE *et al.*, 2016), o que também favorecerá a erradicação da hepatite C. Dessa forma, os resultados encontrados podem facilitar o acesso ao tratamento, contribuindo tanto para a redução da carga da doença ao longo dos anos quanto para a eliminação da hepatite C.

Por se tratar de um modelo estatístico matemático, há limitações, e segundo as diretrizes do MS para estudos de avaliação econômica (BRASIL, 2009) estas devem ser descritas e discutidas, afim de verificar a possibilidade de generalização do estudo.

Neste estudo as principais limitações encontradas foram (I) a definição de uso de apenas indivíduos mono infectados, (II) o uso de dados de eficácia e não de efetividade, (III) a avaliação apenas de custos diretos médicos, (IV) a utilização de probabilidades de transição constantes para todas as idades, além da (V) impossibilidade de reinfeção pelo VHC e da (VI) redução da transmissão do VHC não ser considerada como ganho decorrente do tratamento.

Os itens I e V foram pressupostos assumidos para simplificar o modelo, de forma a tornar sua execução factível. Isso restringe a generalização do estudo, uma vez que ele passa a não ser aplicável a todos os indivíduos que possuem hepatite viral C crônica; além de não considerar a reinfeção como fator relevante, apesar de saber-se que a recorrência da infecção após o tratamento está relacionada principalmente a reinfeção pelo vírus, sendo mais proeminente nos grupos de risco e em indivíduos coinfectados pelo HIV (SIMMONS *et al.*, 2016). Entretanto, isso não diminui a relevância do trabalho, uma vez que ele ainda é aplicável à população

avaliada. O item IV é justificado, além da necessidade de simplificação do modelo, pela escassez de dados na literatura que diferencie a progressão da doença de acordo com a faixa etária (TOWNSEND *et al.*, 2011). As limitações II e III estão relacionadas ao desenho do estudo, mas para verificar seu efeito sobre o resultado final, elas foram objeto de análise de sensibilidade. Já o ponto VI decorre de uma dificuldade em se quantificar o benefício da redução da transmissão, uma vez que não há dados relevantes na literatura que definam quantos novos casos são evitados quando um paciente é curado, apesar de haver registros de que o alcance da RVS previne a transmissão do VHC (DOYLE *et al.*, 2016).

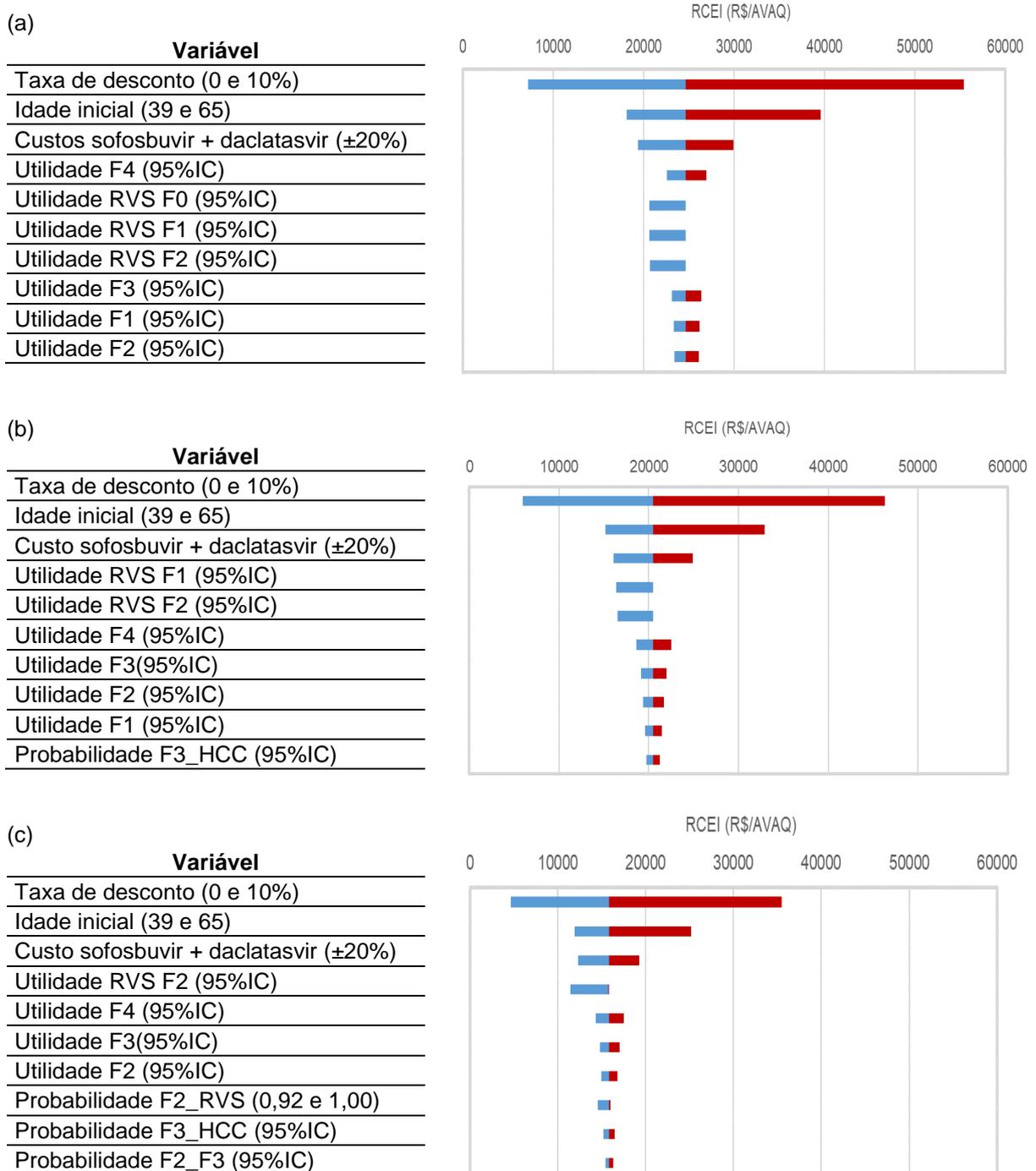
5.4. Análise de sensibilidade

5.4.1. Análise de sensibilidade determinística univariada

A análise de sensibilidade determinística univariada permite esclarecer quais alterações nos parâmetros individuais influenciam nos resultados finais encontrados (SCULPHER *et al.*, 2016), conforme comentado anteriormente.

Os resultados estão apresentados na forma de gráficos de tornado com as dez principais variáveis que mais afetaram a RCEI para cada subgrupo analisado, considerando genótipo e início de tratamento (FIGURAS 8 a 14).

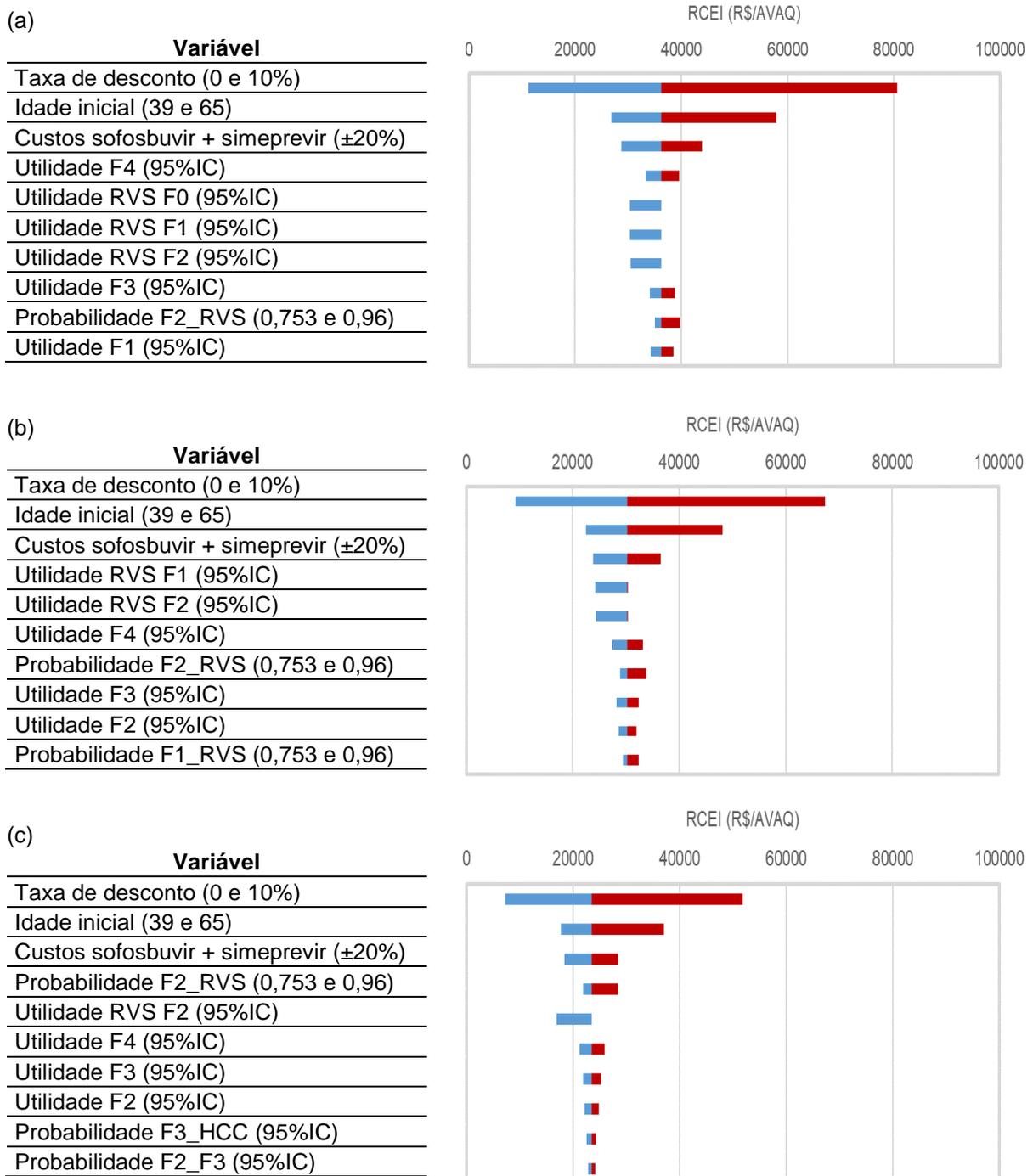
FIGURA 8: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4



LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

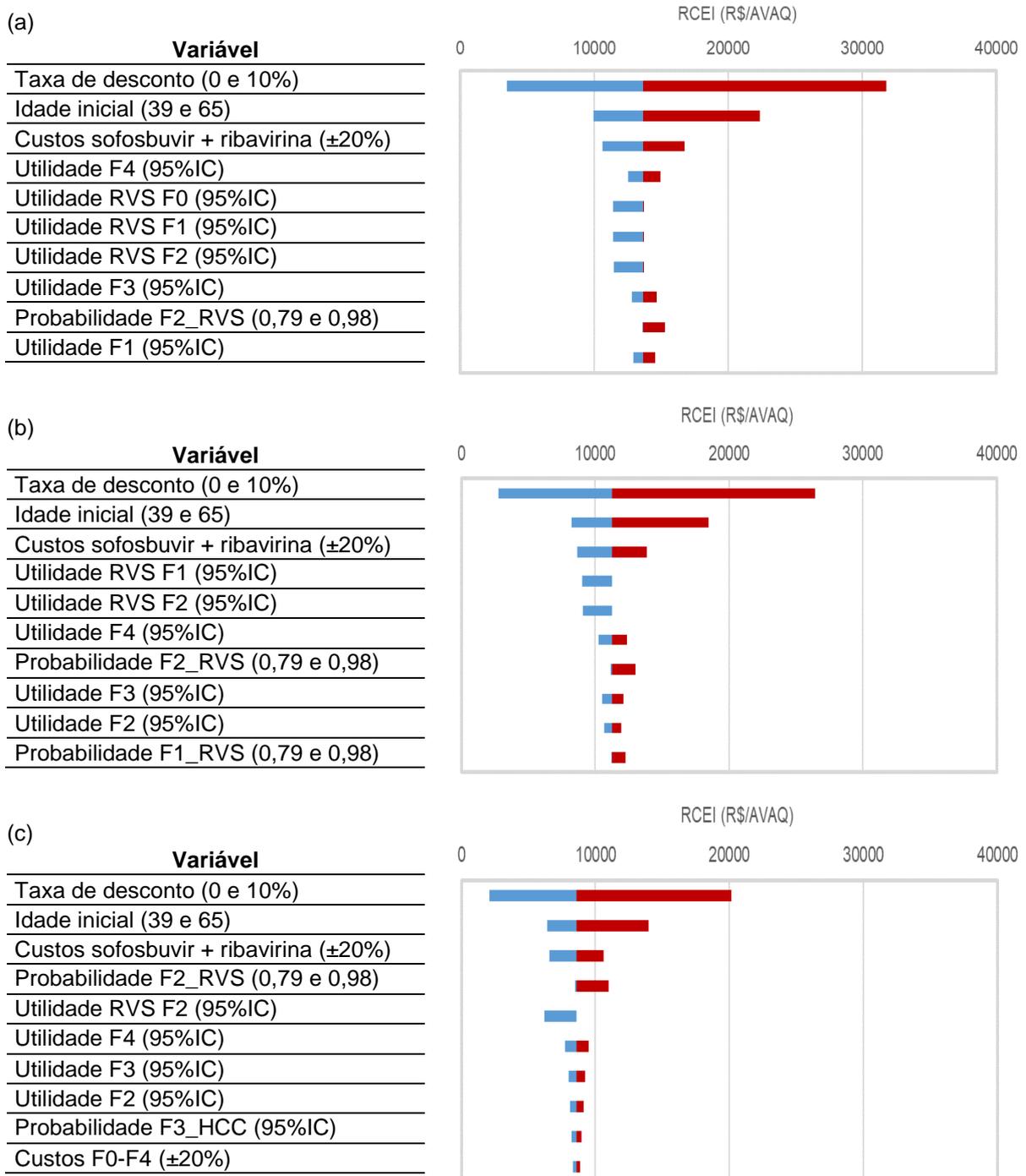
FIGURA 9: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E SIMEPREVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4



LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

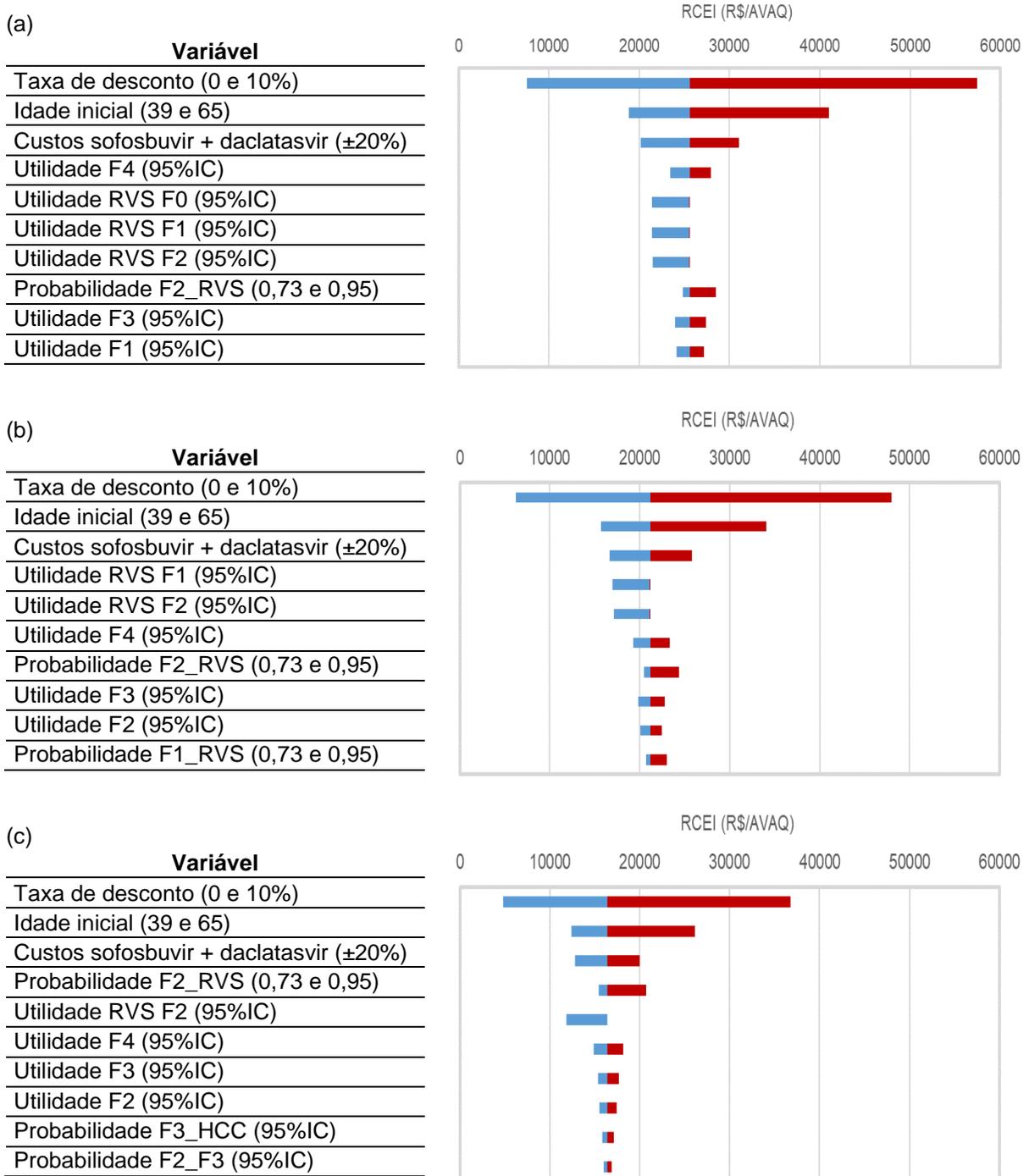
FIGURA 10: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT2 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E RIBAVIRINA. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4



LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

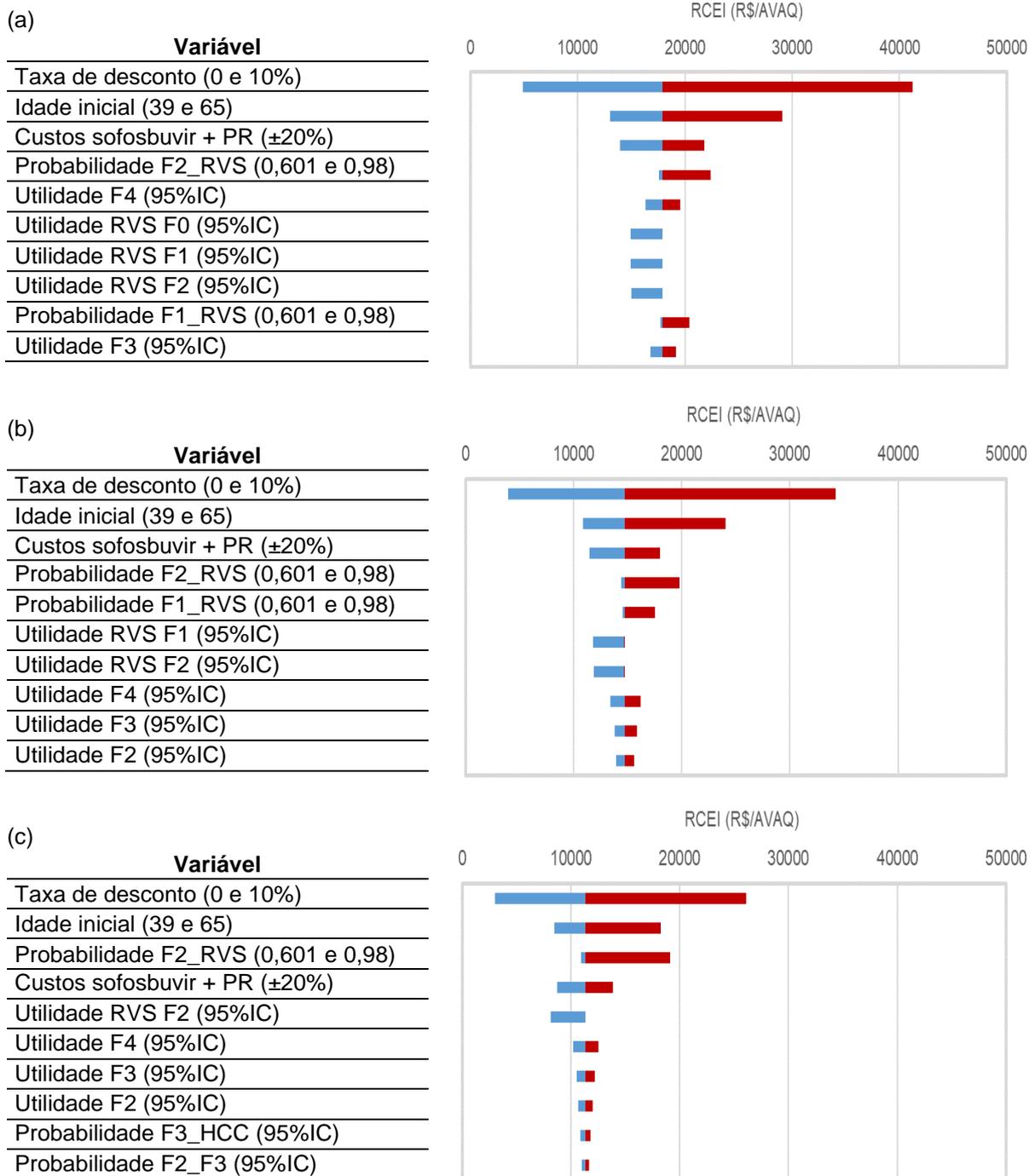
FIGURA 11: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4



LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

FIGURA 12: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E PR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4



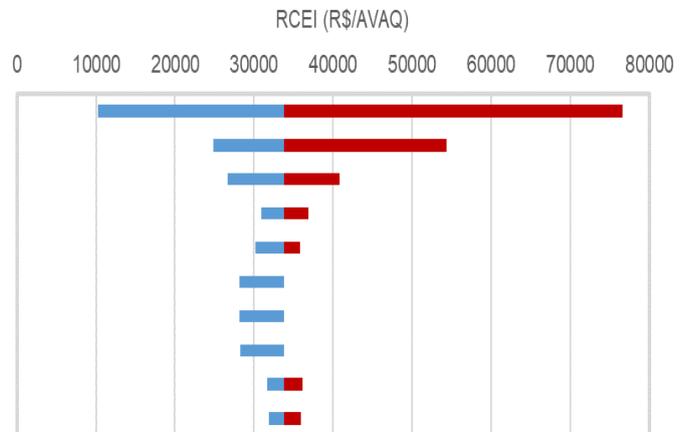
LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; PR – peguinterferona e ribavirina; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

FIGURA 13: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA DA CLATASVIR E PR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4

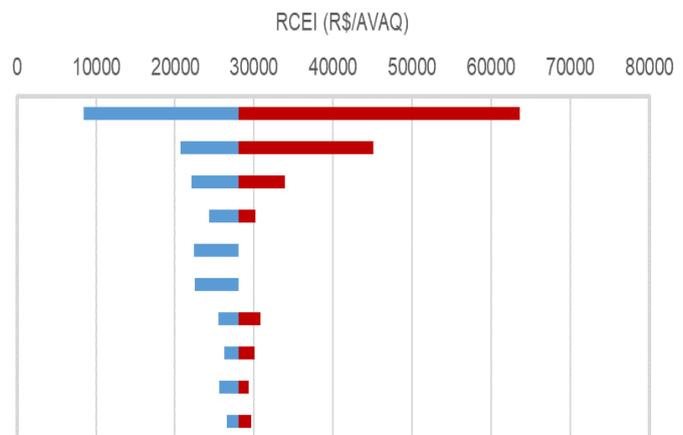
(a)

Variável
Taxa de desconto (0 e 10%)
Idade inicial (39 e 65)
Custos da clatasvir + PR ($\pm 20\%$)
Utilidade F4 (95%IC)
Probabilidade F2_RVS (0,732 e 1,00)
Utilidade RVS F0 (95%IC)
Utilidade RVS F1 (95%IC)
Utilidade RVS F2 (95%IC)
Utilidade F3 (95%IC)
Utilidade F1 (95%IC)



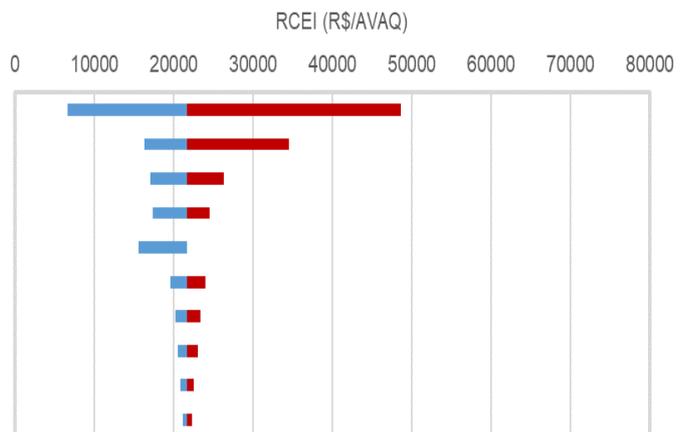
(b)

Variável
Taxa de desconto (0 e 10%)
Idade inicial (39 e 65)
Custos da clatasvir + PR ($\pm 20\%$)
Probabilidade F2_RVS (0,732 e 1,00)
Utilidade RVS F1 (95%IC)
Utilidade RVS F2 (95%IC)
Utilidade F4 (95%IC)
Utilidade F3 (95%IC)
Probabilidade F1_RVS (0,732 e 1,00)
Utilidade F2 (95%IC)



(c)

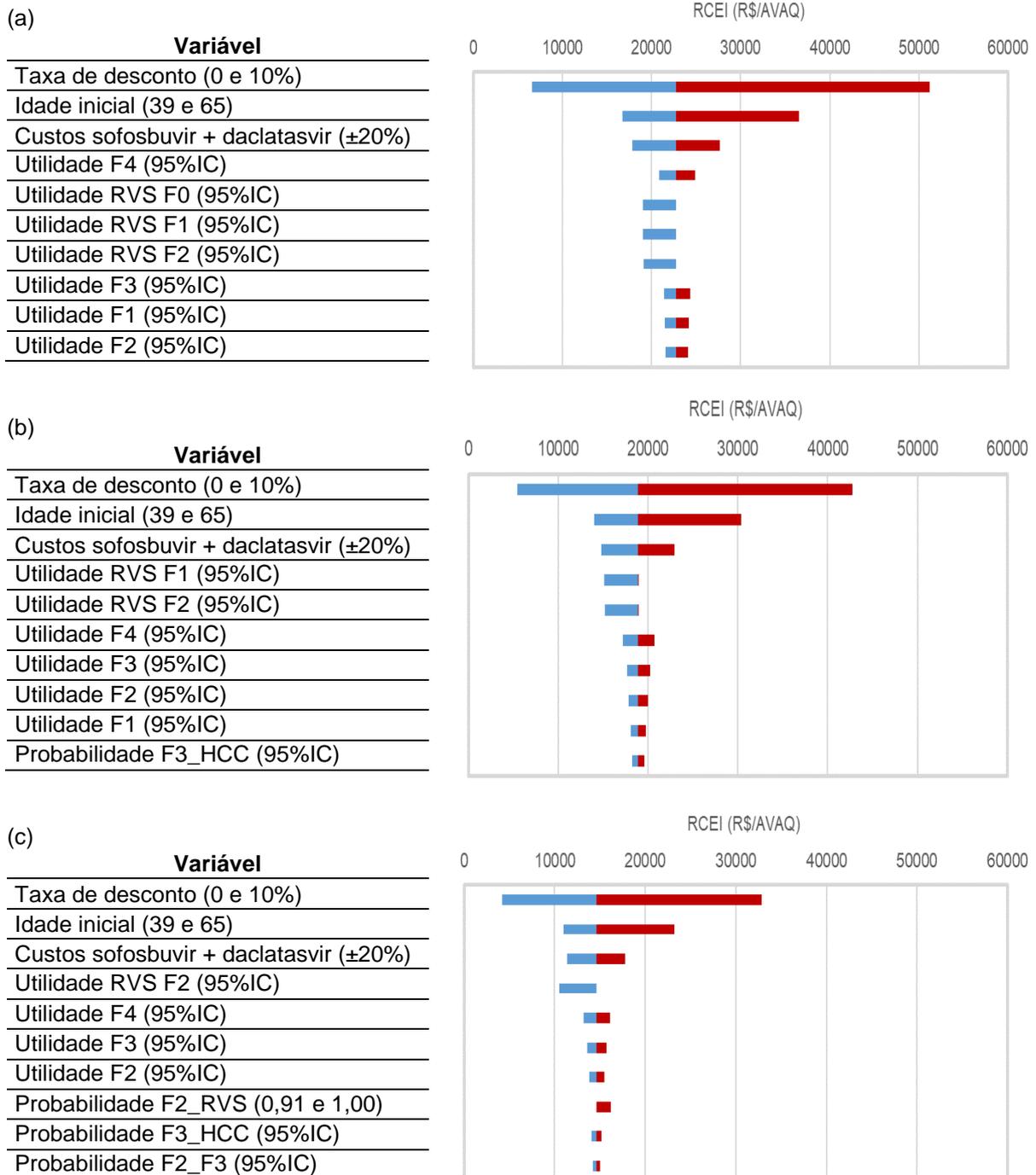
Variável
Taxa de desconto (0 e 10%)
Idade inicial (39 e 65)
Custos da clatasvir + PR ($\pm 20\%$)
Probabilidade F2_RVS (0,732 e 1,00)
Utilidade RVS F2 (95%IC)
Utilidade F4 (95%IC)
Utilidade F3 (95%IC)
Utilidade F2 (95%IC)
Probabilidade F3_HCC (95%IC)
Probabilidade F2_F3 (95%IC)



LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; PR – peguinterferona e ribavirina; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

FIGURA 14: ANÁLISE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA DA RAZÃO CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4



LEGENDA: GT – genótipo; AVAQ – anos de vida ajustados por qualidade; F – fibrose; RVS – resposta virológica sustentada; HCC – carcinoma hepatocelular.

FONTE: O autor (2017)

Em todas as análises deste trabalho o principal fator responsável por alteração da RCEI foi a taxa de desconto da utilidade. Segundo diversas recomendações a mesma taxa de desconto deve ser utilizada tanto para custos quanto para desfechos e, para permitir comparações entre diferentes avaliações de custo-efetividade, essa deve ser padronizada, 3% em estudos internacionais e 5% em estudos nacionais (BRASIL, 2009; BASU; GANIATS, 2016). Essa diferença se deve à elevada taxa de juros do Brasil e possibilita que haja comparação dos estudos brasileiros com estudos internacionais (BRASIL, 2009). Na análise de sensibilidade recomenda-se utilizar taxas de desconto de 0-10%, para verificar o quanto a determinação da taxa de desconto de 5% interferiu nos resultados encontrados (BRASIL, 2009). Como demonstrado, quando os valores do futuro não são descontados dos seus valores no presente, as RCEI de todos os subgrupos se enquadram, de acordo com os limiares estabelecidos pela OMS, como intervenções muito custo-efetivas (WHO, 2014). A grande influência desse dado confirma a necessidade de revisão futura desta informação, conforme recomendação de Basu e Ganiats (2016), sempre que houver alterações econômicas significativas.

Como esperado, o custo do tratamento também foi uma das principais variáveis que mais influenciaram a RCEI. Quando foi realizada a deliberação pela inserção dos novos medicamentos, uma das condições era a redução dos preços inicialmente propostos pelos fabricantes (BRASIL, 2015e). Iyengar e colaboradores (2016) evidenciaram que os custos do sofosbuvir entre 30 países do mundo difere, mas, ainda assim, são inacessíveis em todos eles, quando avaliado o número de indivíduos a serem tratados e o quanto estes ou os sistemas de saúde avaliados podem dispor para adquirir os medicamentos. Porém, outros estudos demonstraram que uma redução dos custos dos medicamentos é possível, o que possibilitará maior acesso da população infectada pelo VHC ao tratamento, especialmente em países de baixa e média renda, e trará como benefício adicional a redução da transmissão do vírus (HILL *et al.*, 2014; HILL *et al.*, 2016).

Hill e colaboradores (2014) realizaram sua análise comparando os custos de produção dos AAD com os antirretrovirais (ARV) contra o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e mostraram que os custos dos últimos sofreram quedas significativas ao longo dos últimos dez anos, principalmente devido a maior concorrência no mercado, com inserção de genéricos e matérias-primas mais baratas, aumento do

consumo dos medicamentos e a processos mais eficientes de fabricação. No Brasil, essa alteração foi evidenciada com a alteração do PCDT para tratamento do indivíduo que possui o vírus HIV. Até o ano de 2013 o PCDT restringia o uso de ARV a pacientes sintomáticos e apenas a pacientes assintomáticos com determinadas cargas virais, contagem de linfócitos, coinfeções ou condições especiais de saúde (BRASIL, 2013a). Porém, com a atualização do PCDT em 2015, houve uma grande mudança, e todos os indivíduos, sintomáticos ou assintomáticos passaram a ter o início da terapia antirretroviral (TARV) indicado e autorizado pelo MS (BRASIL, 2015d). Isso demonstra que, no que diz respeito aos custos do tratamento, uma maior abrangência é possível e deve ser almejada para o futuro.

A idade inicial também é uma variável relevante, alterando a RCEI de todos os subgrupos analisados. Isso está dentro do esperado, considerando que o início precoce do tratamento provavelmente diminuiria a idade inicial média dos pacientes, o que aumenta o tempo de permanência do indivíduo no modelo e, conseqüentemente, afeta a RCEI. Apesar dos limites inferior e superior terem sido estimados, 25% para mais ou para menos, segundo o último boletim epidemiológico de hepatites virais, baseado nos dados fornecidos pelo SINAN, pelo Sistema de Informações Hospitalares (SIH), pelo Gerenciador de Ambiente Laboratorial (GAL) e pela lista nacional de transplantes hepáticos, aproximadamente 75% dos casos notificados no Brasil se referem a indivíduos entre 30 e 59 anos (BRASIL, 2015a). Além disso, estudo realizado por Oliveira e colaboradores (2014), o qual buscava relacionar a idade no momento do diagnóstico ao estágio de fibrose, demonstrou que, dentre os 525 indivíduos analisados, 77% apresentavam idade superior a 41 anos de idade. Dessa forma, os dados sobre a prevalência da doença por faixa etária necessitam estudos mais fidedignos, para que o resultado encontrado seja o mais confiável possível.

Grande parte das variáveis que mais interferem no resultado final estão relacionadas à utilidade, ou seja, aos desfechos. Isso está de acordo com outros estudos que também avaliaram o tratamento precoce da hepatite viral C crônica. Marcellusi e colaboradores (2016) (MARCELLUSI *et al.*, 2016) demonstraram que o parâmetro que mais afetou a RCEI na análise de sensibilidade foi a variação da utilidade. E no estudo de Chahal e colaboradores (2016), 25% das principais variáveis estão relacionadas aos resultados.

Os dados de utilidade deste trabalho foram baseados em revisões sistemáticas internacionais (TOWNSEND *et al.*, 2011; MATZA *et al.*, 2015) devido à carência de estudos nacionais que determinassem estas variáveis para os estados de saúde utilizados no modelo. Em busca na literatura, foram encontrados dados relativos a indivíduos com o VHC quando comparados aos que não possuem o vírus, mas sem discriminação dos estados de saúde dos indivíduos analisados (EL KHOURY; VIETRI; PRAJAPATI, 2014). Assim, há uma necessidade de estudos mais específicos, para que os dados sejam mais fidedignos.

As probabilidades de transição para estados de saúde mais graves também figuram entre as principais variáveis de vários subgrupos analisados. Segundo Townsend e colaboradores (2011), probabilidades de transição menores para estados mais graves não estão relacionadas apenas à utilidade desses estados, mas também a menores benefícios globais, uma vez que, um menor número de indivíduos passaria a estados de saúde mais dispendiosos, o que resulta em uma melhora da RCEI.

A probabilidade de transição para RVS a partir dos estágios iniciais também são relevantes e refletem a influência que as taxas de eficácia possuem nos resultados encontrados. O que está de acordo com estudo de Wedemeyer e colaboradores (2014), que demonstra que há redução de morbimortalidade quando há aumento da eficácia das terapias.

Apesar da análise determinística univariada apresentar as variáveis que mais influenciam no resultado final, ela não considera todos os valores do intervalo e, assim, não permite avaliar a probabilidade de cada um deles estar correto. Sendo assim, foi necessário realizar uma PSA.

5.4.2. Análise de sensibilidade probabilística

A PSA, diferentemente da DSA, fornece ao tomador de decisão uma probabilidade de o resultado encontrado no modelo estar correto no mundo real. E, por isso, é encorajada por diversas organizações internacionais de avaliação de tecnologias em saúde, como o inglês NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) e a canadense CADTH (NICE, 2013; CADTH, 2017), o que a tornou

uma análise de rotina para avaliação das incertezas dos parâmetros dos modelos farmacoeconômicos (KIM; THOMPSON, 2010).

Como a atribuição de distribuições não deve ser feita de forma aleatória, a definição de cada uma delas se encontra, abaixo, justificada (NICE, 2013).

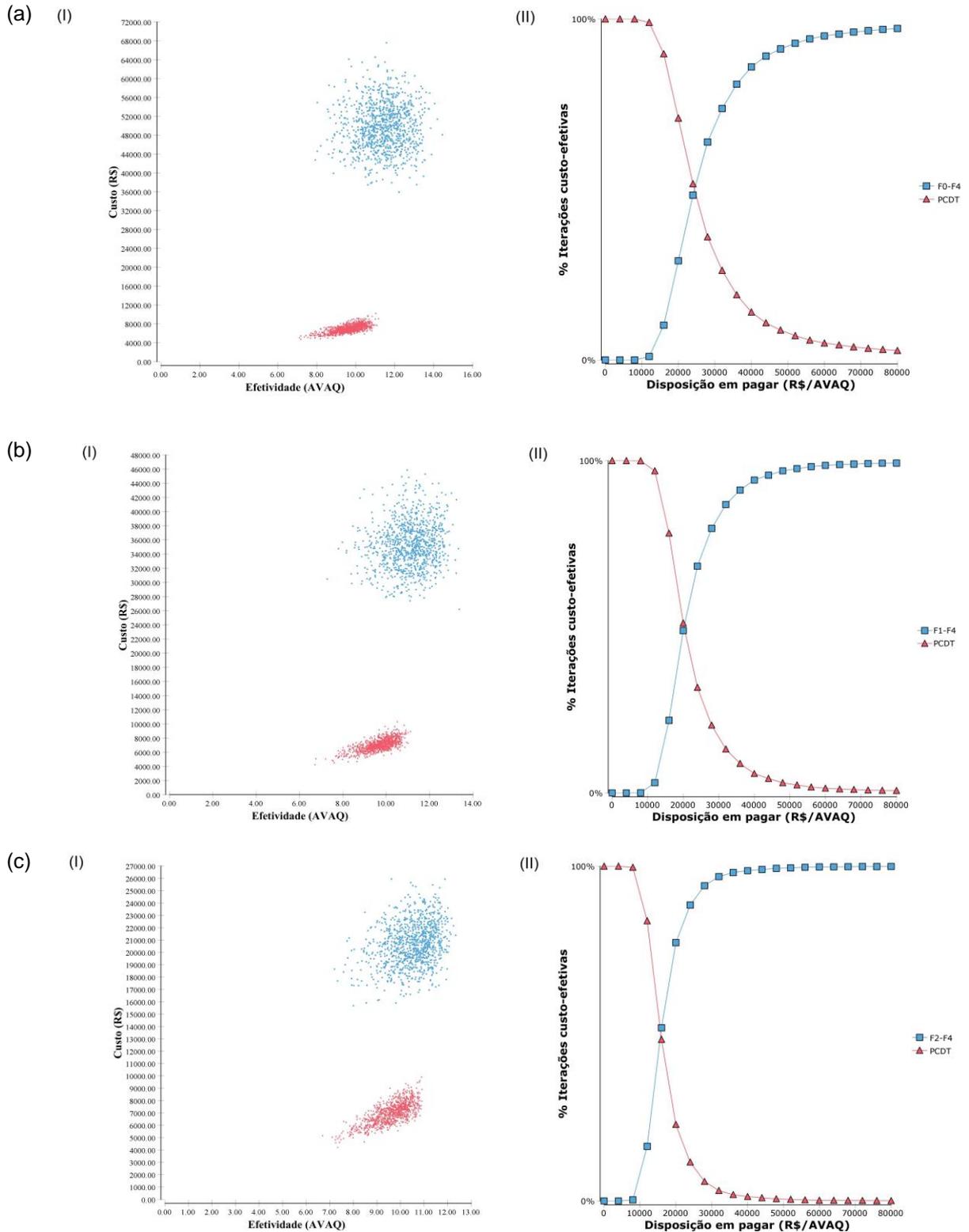
A distribuição gama atribuída às variáveis de custo decorre da impossibilidade de garantir que independente do comportamento das demais variáveis esse parâmetro manteria uma distribuição normal (BRIGGS *et al.*, 2012). Já no caso da idade inicial de entrada do modelo, mantém-se a distribuição normal apesar do comportamento das demais variáveis, e por isso foi utilizada a distribuição normal (BRIGGS *et al.*, 2012).

A distribuição beta foi utilizada tanto para as probabilidades de transição, porque estas se distribuem binomialmente, ou seja, há uma sequência de experimentos dicotômicos independentes (CARRERAS *et al.*, 2012), quanto para os dados de utilidade, porque neste caso os valores podem variar de zero a um de forma contínua (BRIGGS *et al.*, 2012).

À taxa de desconto não foi atribuída distribuição, uma vez que, para manter a comparabilidade, é recomendado que seja mantida a mesma taxa de desconto do estudo durante a análise de sensibilidade probabilística (BASU; GANIATS, 2016).

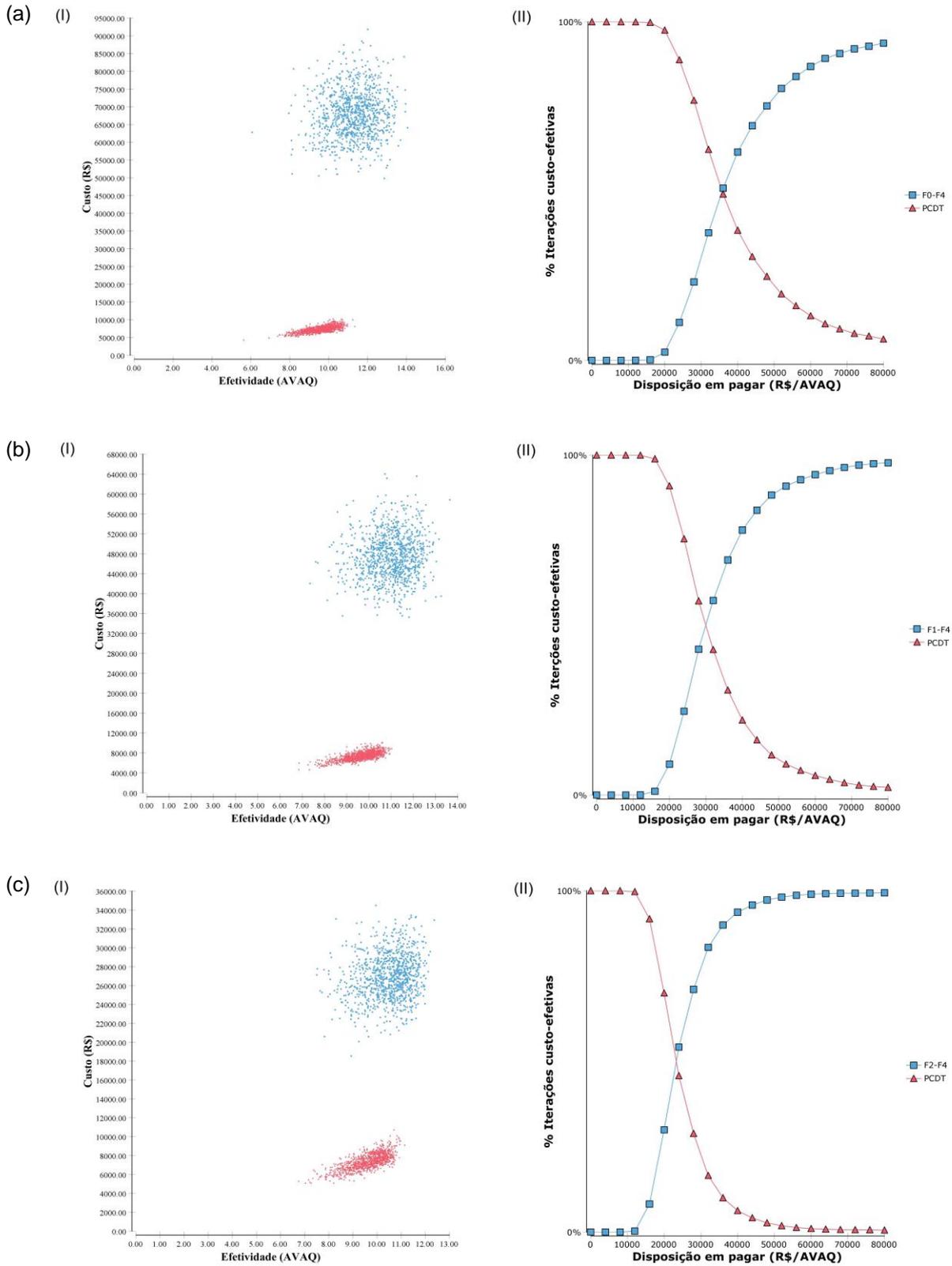
Os resultados são apresentados na forma de gráficos de *scatterplot* e de curva de aceitabilidade de custo-efetividade para cada subgrupo analisado, de forma a facilitar a compreensão dos tomadores de decisão nas FIGURAS 15 a 20.

FIGURA 15: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



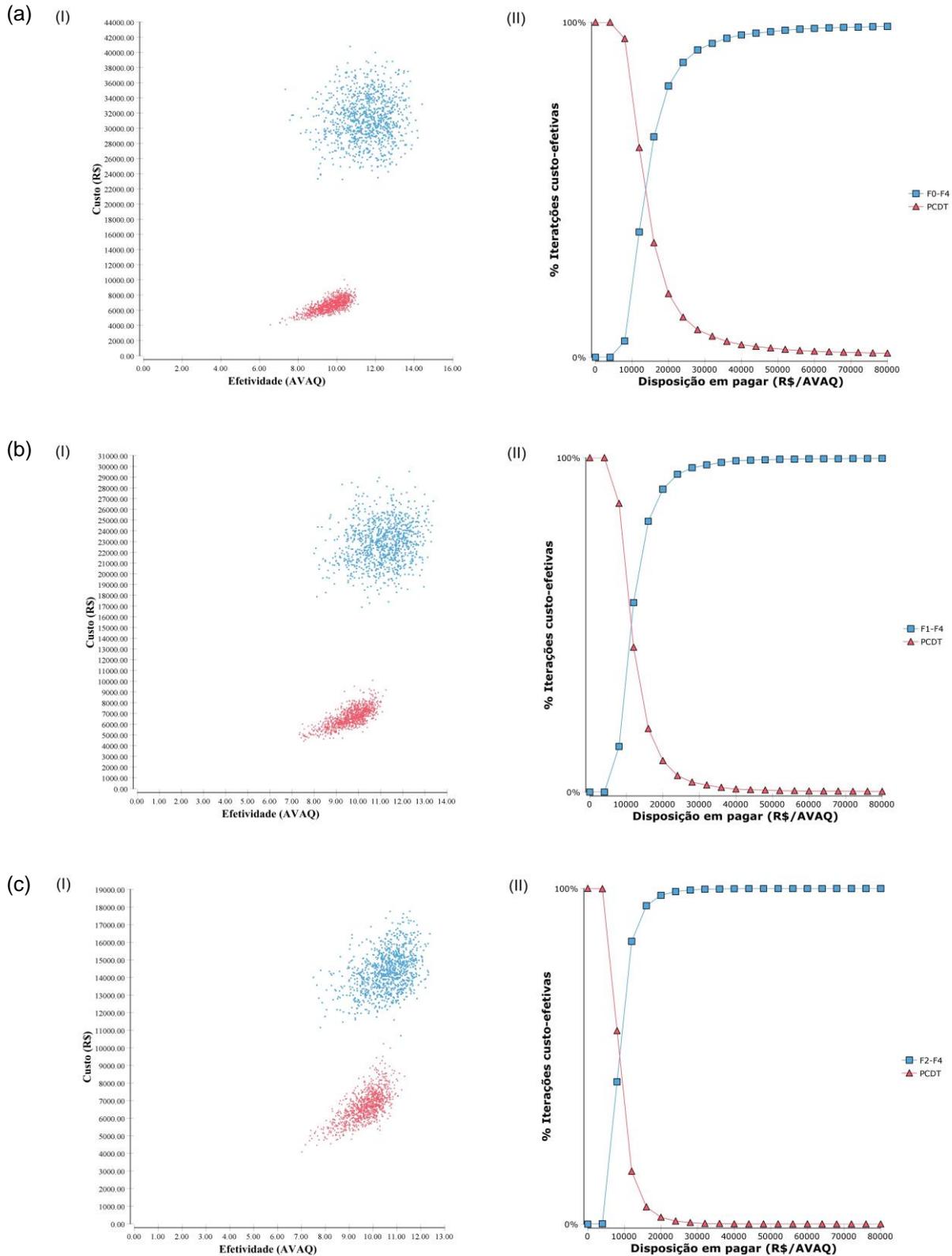
FONTE: O autor (2017)

FIGURA 16: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT1 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E SIMEPREVIR. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



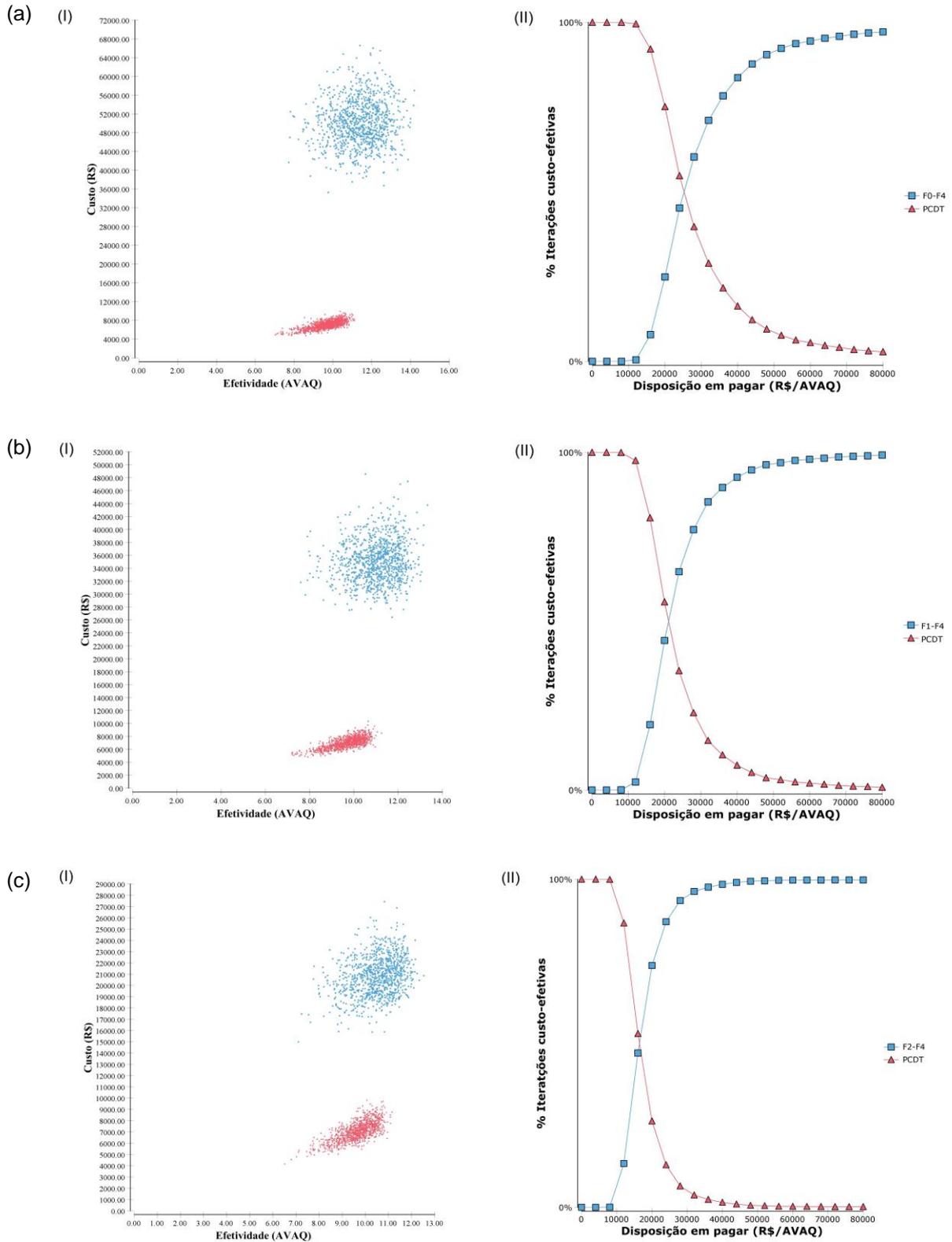
FONTE: O autor (2017)

FIGURA 17: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT2 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E RIBAVIRININA NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



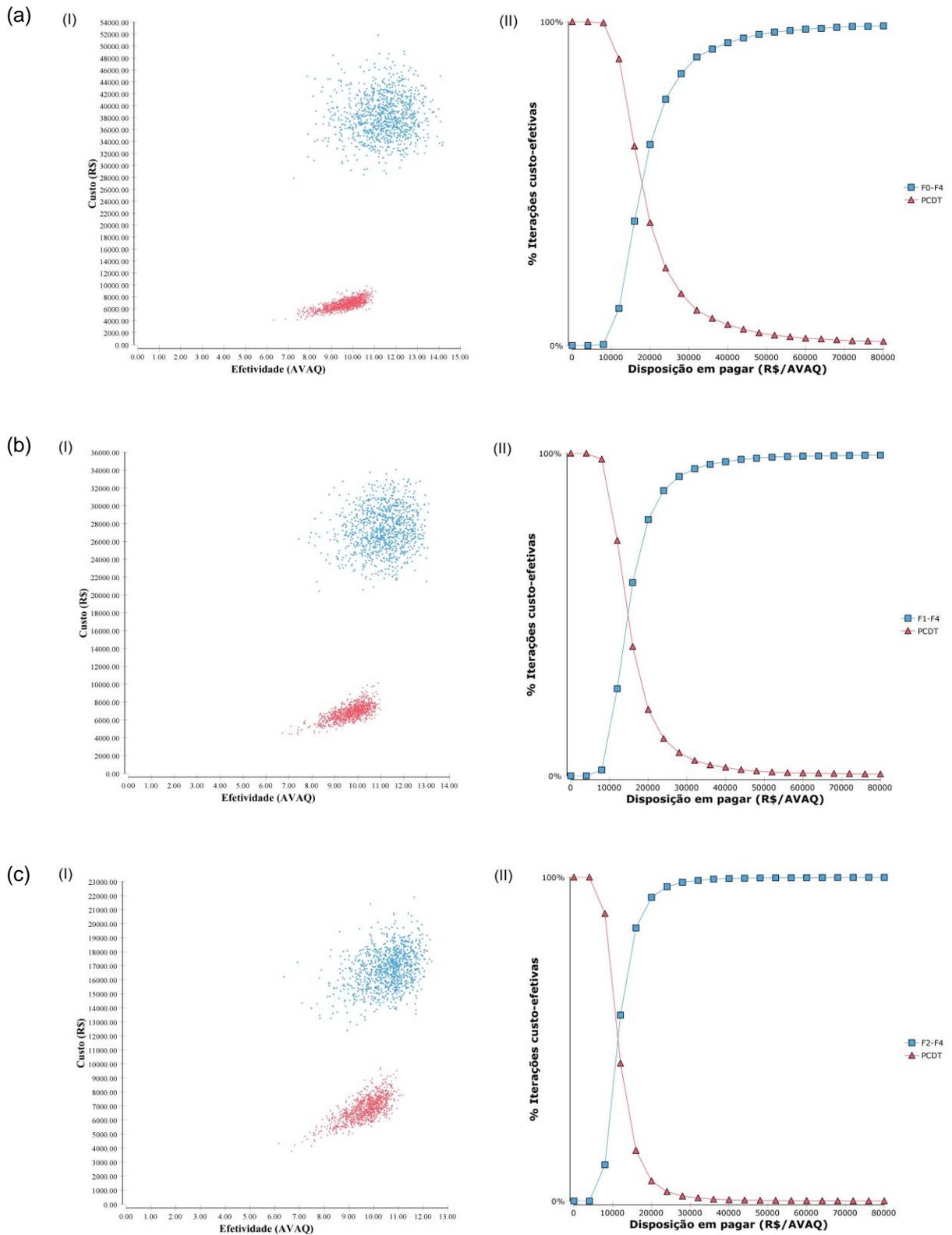
FONTE: O autor (2017)

FIGURA 18: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



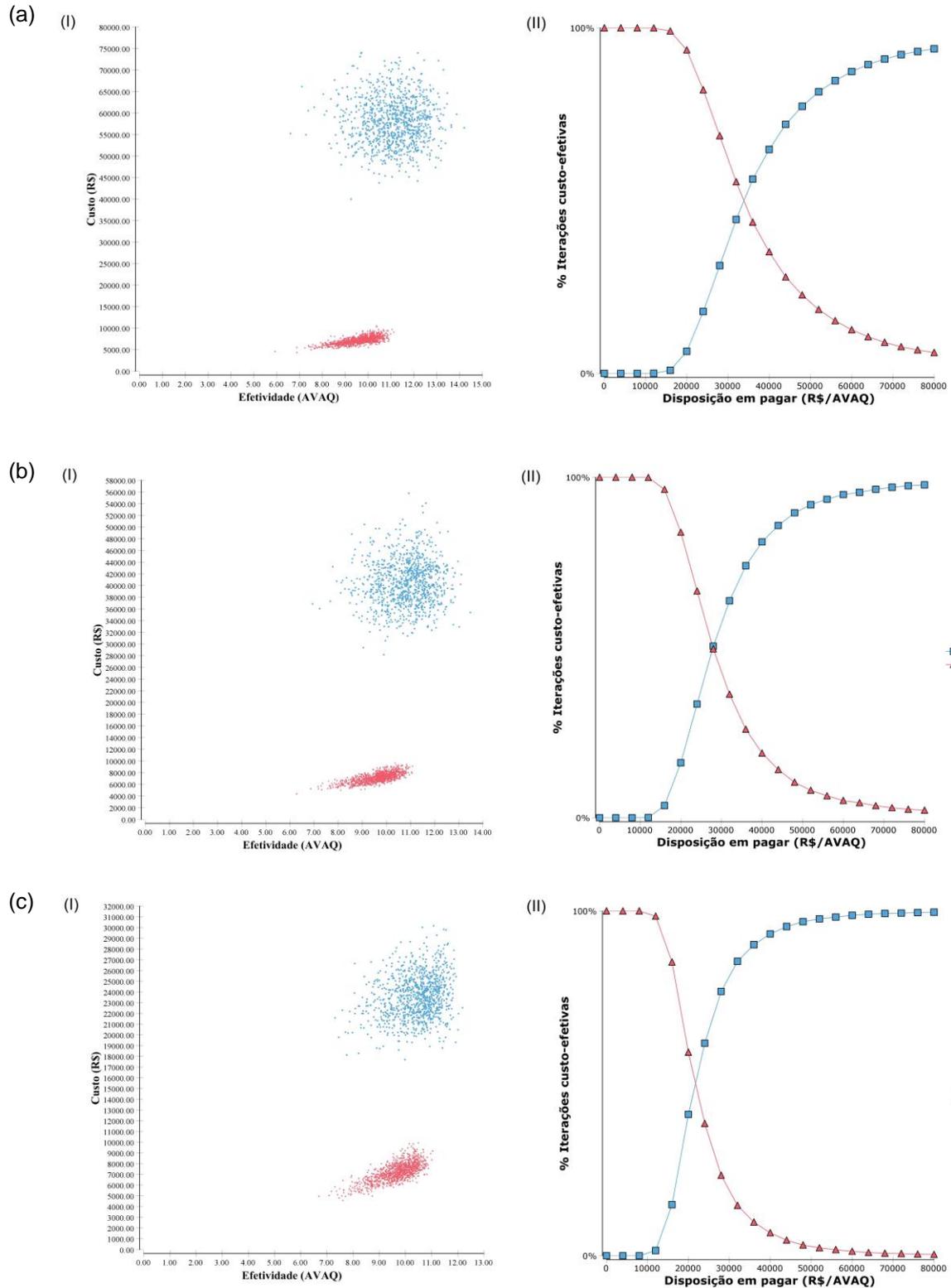
FONTE: O autor (2017)

FIGURA 19: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT3 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E PR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



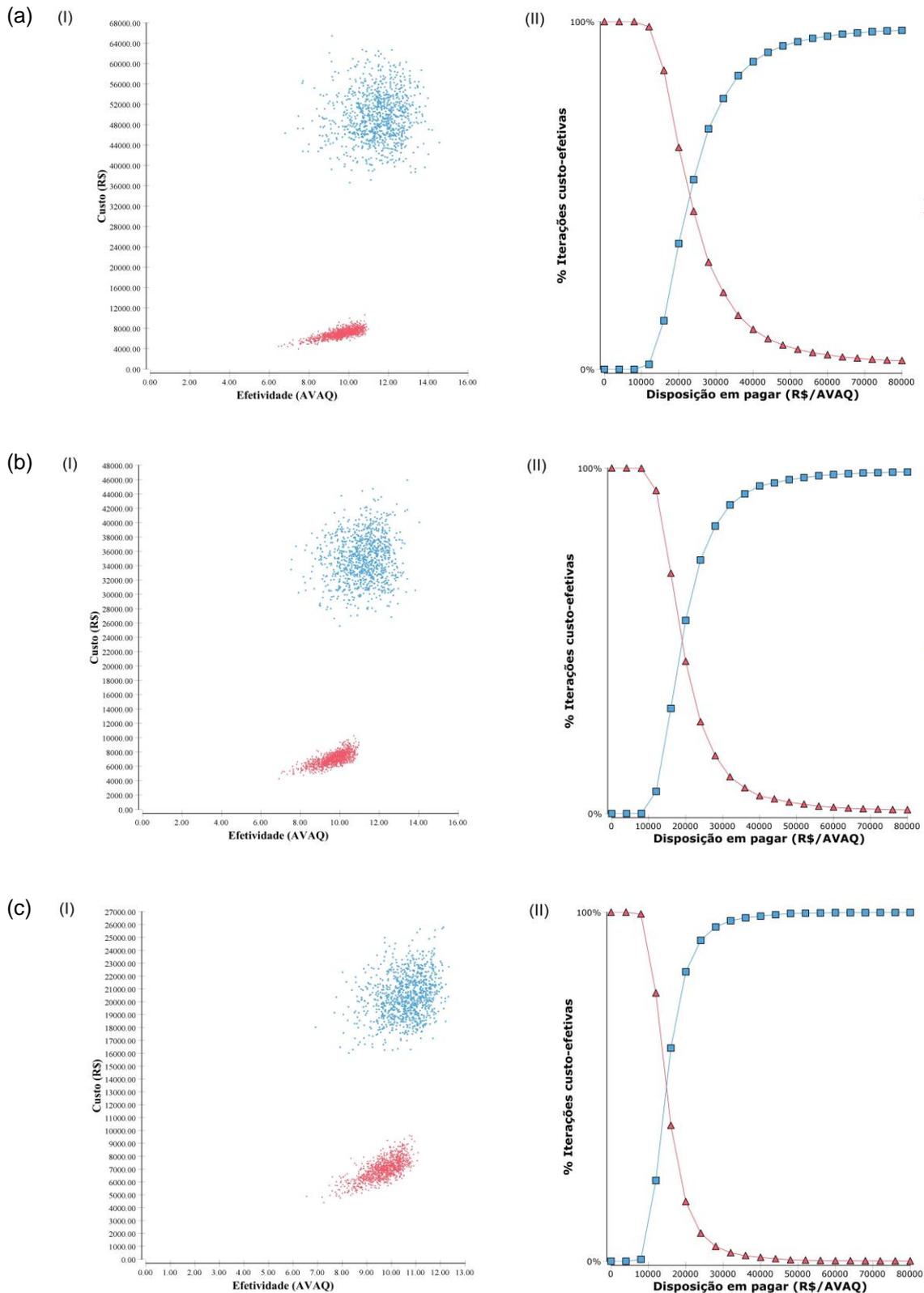
FONTE: O autor (2017)

FIGURA 20: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA DA CLATASVIR E PR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



FONTE: O autor (2017)

FIGURA 21: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DO SUBGRUPO GT4 UTILIZANDO ESTRATÉGIA SOFOSBUVIR E DACLATASVIR NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (A) NOS ESTÁGIOS F0 A F4. (B) NOS ESTÁGIOS F1 A F4. (C) NOS ESTÁGIOS F2 A F4. (I) SCATTERPLOT. (II) CURVA DE ACEITABILIDADE DE CUSTO-EFETIVIDADE



FONTE: O autor (2017)

Os gráficos de *scatterplot* representam o plano de custo-efetividade e, em todos os subgrupos analisados, todas as terapias se mantiveram no quadrante correspondente a alternativas custo-efetivas. Com nenhuma delas sendo dominante (quarto quadrante) ou dominada (segundo quadrante) (CADTH, 2006). Dessa forma, a definição, por parte de um tomador de decisão, sobre a incorporação ou não do tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica em estágios iniciais de fibrose dependeria do limiar estipulado para a disposição em pagar, o que é representado mais claramente nas curvas de aceitabilidade de custo-efetividade.

Usualmente estas curvas são apresentadas de forma que possibilite estimar em qual limiar de disposição em pagar aproximadamente 100% das iterações realizadas seriam custo-efetivas (CADTH, 2006). Porém, como no Brasil não há uma definição deste limiar, optou-se por manter para todos os subgrupos analisados o mesmo limite gráfico do limiar de disposição em pagar, R\$ 80.000/AVAQ, o que possibilitaria uma comparação entre eles.

Quando comparados os mesmos genótipos e terapias, alterando apenas o momento de início do tratamento, F0, F1 ou F2, não houve diferença entre os subgrupos no que diz respeito ao limiar em que o tratamento em estágios iniciais se torna mais custo-efetivo que o preconizado pelo PCDT. Isso significa que, avaliando-se apenas a disposição em pagar, não haveria distinção entre o momento de inserção da terapia.

Porém, quando comparados os diferentes subgrupos, há diferença nos limiares encontrados, o que poderia servir como embasamento no caso de uma alteração gradual do momento de inserção da terapia no PCDT. Onde poderia optar-se primeiramente por alterar de genótipos onde o limiar é inferior, como os genótipos 2 e 3. Ou a inserção a partir do estágio F2 primeiramente, que foi o que ocorreu com a publicação do PCDT de 2017 (BRASIL, 2017a).

Outros estudos que realizaram análise de sensibilidade probabilística para os modelos utilizados também demonstraram que a probabilidade do tratamento precoce da hepatite viral C crônica ser custo-efetiva existe em limiares elevados de disposição em pagar (LEIDNER *et al.*, 2015; CHAHAL *et al.*, 2016; MARCELLUSI *et al.*, 2016). Apenas a avaliação de Buti e colaboradores (2016) evidenciou que o tratamento precoce seria dominante sobre o tratamento em estágios avançados de fibrose em todas as iterações realizadas.

Sendo assim, há necessidade de determinação dos limiares a serem utilizados para a inserção de novas terapias. Porém, apesar de todas as incertezas do modelo, o tratamento precoce da hepatite viral C crônica pode ser considerado custo-efetivo para todos os subgrupos analisados.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseado na determinação dos custos diretos médicos e em evidências provenientes de fontes de dados confiáveis da literatura foi possível realizar análise de custo-efetividade das terapias propostas para o tratamento da hepatite viral C crônica pelo PCDT de 2015. A partir de então, verificou-se que o tratamento precoce, iniciado em F0, F1 ou F2, de indivíduos mono infectados pelo VHC, independente do genótipo do vírus, é custo-efetivo, com exceção do tratamento a partir de F0 do GT1 com sofosbuvir e simeprevir e do GT4 com daclatasvir e PR. Além disso, as análises de sensibilidade confirmam que o modelo é robusto.

A PSA corrobora com o resultado encontrado, uma vez que nenhuma das iterações realizadas ficou no quadrante dominado do plano de custo-efetividade.

A DAS demonstra que há variáveis que interferem de forma mais expressiva nos resultados encontrados. A taxa de desconto é a principal delas, mas a recomendação é que apenas se houverem alterações significativas na economia global as análises sejam refeitas, utilizando-se novas taxas de desconto, tanto para custos quanto para desfechos. No que diz respeito às consequências, foi ressaltado a necessidade de estudos locais que determinem com melhor precisão os dados de utilidade dos indivíduos com o VHC. E sobre os custos, a perspectiva de uma redução gradativa dos valores dos medicamentos é real, tendo em vista o exemplo do tratamento contra o HIV e, portanto, há possibilidade de que, futuramente, os tomadores de decisão optem por inserir o tratamento precoce da hepatite viral C crônica.

Além disso, verificou-se a necessidade de avaliações de impacto orçamentário e financeiro, que auxiliem na determinação da viabilidade da inserção precoce da terapia no SUS. Sendo que estas carecerão de uma melhor caracterização dos indivíduos com o VHC, principalmente no que diz respeito ao estágio de fibrose.

E esses resultados poderão favorecer uma maior abrangência de tratamento, o que, ao longo dos anos, poderá reduzir os encargos da doença. Além de que, se associado a programas de prevenção da transmissão da doença, a cura de um maior número de indivíduos poderá levar a erradicação da hepatite C.

REFERÊNCIAS

- AQEL, B. A. *et al.* Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. **Hepatology**, v. 62, n. 4, p.1004-12, 2015.
- AWAD, T. *et al.* Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. **Hepatology**, v. 51, n. 4, p.1176-84, 2010.
- BACKUS, L. I. *et al.* Effectiveness of sofosbuvir-based regimens in genotype 1 and 2 hepatitis C virus infection in 4026 U.S. Veterans. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 42, n. 5, p.559-73, 2015.
- BASU, A.; GANIATS, T. G. Discounting in Cost-Effectiveness Analysis. In: NEUMANN, P. J., *et al* (Ed.). **Cost-Effectiveness in Health and Medicine**. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2016.
- BEDOSSA, P.; POYNARD, T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. **Hepatology**, v. 24, n. 2, p.289-93, 1996.
- BERTRAM, M. Y. *et al.* Cost-effectiveness thresholds: pros and cons. **The Bulletin of the World Health Organization**, v. 94, n. 12, p.925-930, 2016.
- BINGEFORDS, K.; PASHOS, C. L.; SMITH, M. D. **Health Care Cost, Quality, and Outcomes: ISPOR Book of Terms**. ed. Lawrenceville, NJ, USA: ISPOR, 2003.
- BORBA, H. H. L. **Estudo observacional e farmacoeconômico dos inibidores de protease boceprevir e telaprevir e meta-análise em rede da eficácia dos agentes antivirais de ação direta para o tratamento da hepatite C crônica**. f. -, Universidade Federal do Paraná., Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Setor de Ciências da Saúde. 2017.
- BRASIL. Lei nº 10.520 de 17 de julho de 2002. Institui, no âmbito da União, Estados, Distrito Federal e Municípios, nos termos do art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, modalidade de licitação denominada pregão, para aquisição de bens e serviços comuns, e dá outras providências. Presidência da República - Casa Civil - Subchefia para Assuntos Jurídicos. Disponível em:<<https://goo.gl/Xt1jyN>>. Acesso em: 15 jun. 2016.
- _____. Para entender a gestão do Programa de Medicamentos de Dispensação em Caráter Excepcional. Brasília - DF: Conselho Nacional de Secretários de Saúde, p.100, 2004.
- _____. Portaria nº 3.323 de 27 de dezembro de 2006. Institui a comissão para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde e da Saúde Suplementar. Brasília - DF: Ministério da Saúde: 3 p. 2006.

_____. Portaria nº 34, de 28 de setembro de 2007. Dispõe sobre Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para hepatite Viral C. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p. 11. Disponível em:<<http://goo.gl/vgBaET>>. Acesso em: 11 mai. 2015.

_____. Hepatites Virais: o Brasil está atento. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de Vigilância Epidemiológica. Brasília-DF, p.40, 2008.

_____. Diretrizes Metodológicas : estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília - DF, p.150, 2009.

_____. Lei nº 12.401 de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Brasília - DF: 3 p. 2011a.

_____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.144, 2011b.

_____. Boletim epidemiológico - Hepatites Virais. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.176, 2012a.

_____. Congresso Nacional. Lei Complementar nº 141, de 13 de janeiro de 2012. Dispõe sobre os valores mínimos a serem aplicados anualmente pela União, Estados, Distrito Federal e Municípios em ações e serviços públicos de saúde. 12. Disponível em:<<http://goo.gl/tFZemx>>. Acesso em: 11 mai. 2015.

_____. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para adultos vivendo com HIV/AIDS. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.75, 2013a.

_____. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfecções : manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada - Suplemento 1. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde e, p.52, 2013b.

_____. O que é BPS? Disponível em:<<https://goo.gl/CUaPRv>> Acesso em: 22 out 2017.

_____. Boletim epidemiológico - Hepatites virais. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.29, 2015a.

_____. Portaria nº 29, de 22 de junho de 2015. Incorporação dos medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C crônica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Ministério da Saúde. Brasília. Disponível em: <<http://goo.gl/1dsscu>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

_____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.101, 2015c.

_____. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.227, 2015d.

_____. Simeprevir, sofosbuvir e daclatasvir no tratamento da hepatite crônica tipo C e coinfecções - Relatório de Recomendação. Ministério da Saúde - Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Brasília: Ministério da Saúde, p.151, 2015e.

_____. Constituição da República Federativa do Brasil : texto constitucional promulgado em 5 de outubro de 1988, com as alterações determinadas pelas Emendas Constitucionais de Revisão nos 1 a 6/94, pelas Emendas Constitucionais nos 1/92 a 91/2016 e pelo Decreto Legislativo no 186/2008. Brasília : Senado Federal: Coordenação de Edições Técnicas: 496 p. 2016.

_____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.143, 2017a.

_____. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, p.143, 2017b.

BRAVO, J. G. P. Complicações da Cirrose Hepática - ASCITE. **Jornal Angolano de Ciências de Saúde**, v. 1, n. 1, p.9-14, 2016.

BRIGGS, A. H. *et al.* Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. **Medical Decision Making**, v. 32, n. 5, p.722-32, 2012.

BUKH, J.; MILLER, R. H.; PURCELL, R. H. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. **Seminars in Liver Disease**, v. 15, n. 1, p.41-63, 1995.

BUTI, M. *et al.* [Cost-effectiveness analysis of sofosbuvir, peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C: Early treatment in the initial stage of fibrosis vs. delayed treatment in advanced fibrosis]. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 39, n. 7, p.449-57, 2016.

CADTH. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. Ottawa, p.75, 2006

_____. Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada. Ottawa, p.76, 2017.

CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 1, p.41-9, 2005.

CAMPOLINA, A. G.; CICONELLI, R. M. Qualidade de vida e medidas de utilidade: parâmetros clínicos para as tomadas de decisão em saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 19, n., p.128-136, 2006.

CARRERAS, G. *et al.* Bayesian probabilistic sensitivity analysis of Markov models for natural history of a disease: an application for cervical cancer. **Italian Journal of Public Health**, v. 9, n. 3, p.7537-1 - 7537-10, 2012.

CHAHAL, H. S. *et al.* Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. **JAMA Internal Medicine**, v. 176, n. 1, p.65-73, 2016.

CHARLTON, M. Hepatitis C infection in liver transplantation. **American Journal of Transplantation**, v. 1, n. 3, p.197-203, 2001.

CHOO, Q. L. *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. **Science**, v. 244, n. 4902, p.359-62, 1989.

CIESEK, S.; VON HAHN, T.; MANN, M. P. Second-wave protease inhibitors: choosing an heir. **Clinics in Liver Disease**, v. 15, n. 3, p.597-609, 2011.

COILLY, A. *et al.* The association of Sofosbuvir and Daclatasvir for treating severe recurrence of HCV infection after liver transplantation. EASL - The International Liver Congress 2015. Viena, Austria 2015.

DOYLE, J. S. *et al.* Quality of Life and Social Functioning during Treatment of Recent Hepatitis C Infection: A Multi-Centre Prospective Cohort. **PLOS One**, v. 11, n. 6, p.e0150655, 2016.

DURAND, F.; FRANCOZ, C. The future of liver transplantation for viral hepatitis. **Liver International**, v. 37 Suppl 1, n., p.130-135, 2017.

EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **Journal of Hepatology**, v. 53, n. 3, p.397-417, 2010.

EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **European Journal of Cancer**, v. 48, n. 5, p.599-641, 2012.

EL-SERAG, H. B.; RUDOLPH, K. L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. **Gastroenterology**, v. 132, n. 7, p.2557-76, 2007.

EL KHOURY, A. C.; VIETRI, J.; PRAJAPATI, G. Health-related quality of life in patients with hepatitis C virus infection in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Publica**, v. 35, n. 3, p.200-6, 2014.

ERMIS, F.; SENOCAK TASCI, E. New treatment strategies for hepatitis C infection. **World Journal of Hepatology**, v. 7, n. 17, p.2100-9, 2015.

FEENY, D. *et al.* Valuing Health Outcomes. In: (Ed.). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2016.

FELD, J. J. *et al.* Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Regimens for Chronic HCV Genotype 3 Infection: Results of the HCV-TARGET Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 63, n. 6, p.776-783, 2016.

FONTAINE, H. *et al.* Efficacy of the oral Sofosbuvir-based combination in HCV genotype 4-monoinfected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER. EASL - The International Liver Congress 2015. Vienna, Austria 2015.

FOSTER, G. R. *et al.* Efficacy of sofosbuvir plus ribavirin with or without peginterferon-alfa in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection and treatment-experienced patients with cirrhosis and hepatitis C virus genotype 2 infection. **Gastroenterology**, v. 149, n. 6, p.1462-70, 2015.

GARCIA-TSAO, G.; BOSCH, J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 9, p.823-32, 2010.

GHANY, M. G. *et al.* Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. **Hepatology**, v. 49, n. 4, p.1335-74, 2009.

GORDON, S. C. *et al.* Prevalence of cirrhosis in hepatitis C patients in the Chronic Hepatitis Cohort Study (CHeCS): a retrospective and prospective observational study. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 8, p.1169-77; quiz 1178, 2015.

GRESSNER, O. A.; GAO, C. Monitoring fibrogenic progression in the liver. **Clinica Chimica Acta**, v. 433, n., p.111-22, 2014.

GUMBER, S. C.; CHOPRA, S. Hepatitis C: a multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. **Annals of Internal Medicine**, v. 123, n. 8, p.615-20, 1995.

HERNANDEZ-GEA, V.; FRIEDMAN, S. L. Pathogenesis of liver fibrosis. **Annual Review of Pathology**, v. 6, n., p.425-56, 2011.

HEZODE, C. *et al.* Randomized controlled trial of the NS5A inhibitor daclatasvir plus pegylated interferon and ribavirin for HCV genotype-4 (COMMAND-4). **Antiviral Therapy**, v. 21, n. 3, p.195-205, 2015.

HEZODE, C. *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, for hepatitis C virus genotype 3 in a French early access programme. **Liver International**, 2017.

HILL, A. *et al.* Minimum costs for producing hepatitis C direct-acting antivirals for use in large-scale treatment access programs in developing countries. **Clinical Infectious Disease**, v. 58, n. 7, p.928-36, 2014.

HILL, A. *et al.* Rapid reductions in prices for generic sofosbuvir and daclatasvir to treat hepatitis C. **J Virus Erad**, v. 2, n. 1, p.28-31, 2016.

HUSSAIN, Z. Genomic Heterogeneity of Hepatitis Viruses (A-E): Role in Clinical Implications and Treatment. In: SERVIDDIO, G. (Ed.). *Practical Management of Chronic Viral Hepatitis*. ed.: InTech, 2013. p. 380.

IYENGAR, S. *et al.* Prices, Costs, and Affordability of New Medicines for Hepatitis C in 30 Countries: An Economic Analysis. **PLOS Med**, v. 13, n. 5, p.e1002032, 2016.

JACOBSON, I. M. *et al.* Sofosbuvir for Hepatitis C Genotype 2 or 3 in Patients without Treatment Options. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1867-1877, 2013.

JACOBSON, I. M. *et al.* Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 25, p.2405-16, 2011.

JOHNSON, F. R. Why not real economics? **Pharmacoeconomics**, v. 30, n. 2, p.127-31, 2012.

KERSHENOBICH, D. *et al.* Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. **Liver International**, v. 31 Suppl 2, n., p.18-29, 2011.

KIM, L. G.; THOMPSON, S. G. Uncertainty and validation of health economic decision models. **Health Economics**, v. 19, n. 1, p.43-55, 2010.

KISER, J. J.; BURTON, J. R., JR.; EVERSON, G. T. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. **Nature Reviews Gastroenterology Hepatology**, v. 10, n. 10, p.596-606, 2013.

KOHLI, A. *et al.* Treatment of hepatitis C: a systematic review. **JAMA**, v. 312, n. 6, p.631-40, 2014.

KWO, P. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. **Hepatology**, v. 64, n. 2, p.370-80, 2016.

KWO, P. Y.; BADSHAH, M. B. New hepatitis C virus therapies: drug classes and metabolism, drug interactions relevant in the transplant settings, drug options in decompensated cirrhosis, and drug options in end-stage renal disease. **Current Opinion in Organ Transplantation**, v. 20, n. 3, p.235-41, 2015.

LAWITZ, E. *et al.* Sofosbuvir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin for non-cirrhotic, treatment-naive patients with genotypes 1, 2, and 3 hepatitis C

infection: a randomised, double-blind, phase 2 trial. **The Lancet Infectious Disease**, v. 13, n. 5, p.401-8, 2013.

LAWITZ , E. *et al.* Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. **New England Journal of Medicine**, v. 368, n. 20, p.1878-1887, 2013.

LAWITZ, E. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: A phase 3 study (OPTIMIST-2). **Hepatology**, v. 64, n. 2, p.360-9, 2016.

LAWITZ, E. *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. **Lancet**, v. 384, n. 9956, p.1756-65, 2014.

LEE, U. E.; FRIEDMAN, S. L. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. **Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology**, v. 25, n. 2, p.195-206, 2011.

LEIDNER, A. J. *et al.* Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease. **Hepatology**, v. 61, n. 6, p.1860-9, 2015.

LINDENBACH, B. D.; RICE, C. M. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. **Nature**, v. 436, n. 7053, p.933-8, 2005.

LINGALA, S.; GHANY, M. G. Natural History of Hepatitis C. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 44, n. 4, p.717-34, 2015.

MARCELLUSI, A. *et al.* Early Treatment in HCV: Is it a Cost-Utility Option from the Italian Perspective? **Clinical Drug Investigation**, v. 36, n. 8, p.661-72, 2016.

MARSEILLE, E. *et al.* Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. **The Bulletin of the World Health Organization**, v. 93, n. 2, p.118-24, 2015.

MATZA, L. S. *et al.* Health state utilities associated with attributes of treatments for hepatitis C. **The European Journal of Health Economics**, v. 16, n. 9, p.1005-18, 2015.

MCHUTCHISON, J. G. *et al.* Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 21, p.1485-92, 1998.

MESSINA, J. P. *et al.* Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. **Hepatology**, v. 61, n. 1, p.77-87, 2015.

MUENNIG, P. *Cost-effectiveness analyses in health : a practical approach*. 2. ed. São Francisco: Jossey-Bass, 2008.

NELSON, D. R. *et al.* All-oral 12-week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. **Hepatology**, v. 61, n. 4, p.1127-35, 2015.

NICE. Guide to the methods of technology appraisal 2013. Reino Unido, p.94, 2013.

NOVO, E. *et al.* Cellular and molecular mechanisms in liver fibrogenesis. **Archives Biochemistry and Biophysics**, v. 548, n., p.20-37, 2014.

PEARLMAN, B. L.; EHLEBEN, C.; PERRY, M. The combination of simeprevir and sofosbuvir is more effective than that of peginterferon, ribavirin, and sofosbuvir for patients with hepatitis C-related Child's class A cirrhosis. **Gastroenterology**, v. 148, n. 4, p.762-70.e2; quiz e11-2, 2015.

PINTO, M.; SANTOS, M.; TRAJMAN, A. Limiar de custo-efetividade: uma necessidade para o Brasil? **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 8, n. 1, p. 58-60, 2016.

POL, S. *et al.* Safety and efficacy of daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-monoinfected patients. **Journal of Hepatology**, v. 66, n. 1, p.39-47, 2017.

POORDAD, F. *et al.* Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **The New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 13, p.1195-206, 2011.

POORDAD, F. *et al.* Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. **Hepatology**, v. 63, n. 5, p.1493-505, 2016.

POYNARD, T.; BEDOSSA, P.; OPOLO, P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. **Lancet**, v. 349, n. 9055, p.825-32, 1997.

RASCATI, K. L. *Essentials of Pharmacoeconomics*. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

RAZAVI, H. *et al.* The present and future disease burden of hepatitis C virus (HCV) infection with today's treatment paradigm. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 21 Suppl 1, n., p.34-59, 2014.

REVILL, P. *et al.* *Cost-effectiveness thresholds: guiding health care spending for population health improvement*. York, Reino Unido, p.24, 2015.

ROCKEY, D. C. *et al.* Liver biopsy. **Hepatology**, v. 49, n. 3, p.1017-44, 2009.

RYCHLIK, R. *Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 1 ed. ed. Binghamton: Pharmaceutical Press, 2002.

SANDRIN, L. *et al.* Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. **Ultrasound in Medicine & Biology**, v. 29, n. 12, p.1705-13, 2003.

SAXENA, V. *et al.* Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected Patients With Compensated and Decompensated Cirrhosis. **Hepatology**, v. 62, n. 3, p.715-25, 2015.

SCULPHER, M.; CLAXTON, K. Real economics needs to reflect real decisions: a response to Johnson. **Pharmacoeconomics**, v. 30, n. 2, p.133-6, 2012.

SCULPHER, M. J. *et al.* Reflecting Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. In: (Ed.). *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. 2. ed. New York: Oxford University Press, 2016.

SECOLI, S. R. *et al.* Avaliação de tecnologia em saúde: II. A análise de custo-efetividade. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 47, n., p.329-333, 2010.

SECOLI, S. R. *et al.* Farmacoeconomia: perspectiva emergente no processo de tomada de decisão. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 10, n., p.287-296, 2005.

SIEVERT, W. *et al.* A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Asia, Australia and Egypt. **Liver International**, v. 31 Suppl 2, n., p.61-80, 2011.

SIMMONDS, P. Genetic diversity and evolution of hepatitis C virus--15 years on. **J Gen Virol**, v. 85, n. Pt 11, p.3173-88, 2004.

SIMMONDS, P. *et al.* Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region. **Journal of General Virology**, v. 74 (Pt 11), n., p.2391-9, 1993.

SIMMONDS, P. *et al.* Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS-5 regions. **Journal of General Virology**, v. 75 (Pt 5), n., p.1053-61, 1994.

SIMMONS, B. *et al.* Risk of Late Relapse or Reinfection With Hepatitis C Virus After Achieving a Sustained Virological Response: A Systematic Review and Meta-analysis. **Clin Infectious Diseases**, v. 62, n. 6, p.683-694, 2016.

SOÁREZ, P. C.; SOARES, M. O.; NOVAES, H. M. D. Modelos de decisão para avaliações econômicas de tecnologias em saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 10, p.4209-4222, 2014.

SOAREZ, P. C. D.; NOVAES, H. M. D. Limiares de custo-efetividade e o Sistema Único de Saúde. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n., 2017.

SOLA, E.; SOLE, C.; GINES, P. Management of uninfected and infected ascites in cirrhosis. **Liver International**, v. 36 Suppl 1, n., p.109-15, 2016.

SONNENBERG, F. A.; BECK, J. R. Markov models in medical decision making: a practical guide. **Medical Decision Making**, v. 13, n. 4, p.322-38, 1993.

SOOD, A. *et al.* Results of sofosbuvir-based combination therapy for chronic hepatitis C cohort of Indian patients in real-life clinical practice. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 32, n. 4, p.894-900, 2017.

STRAUSS, E. Hepatitis C. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 34, n. 1, p.69-82, 2001.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. **JAMA**, v. 312, n. 4, p.353-61, 2014.

SULKOWSKI, M. S. *et al.* Effectiveness of Simeprevir Plus Sofosbuvir, With or Without Ribavirin, in Real-World Patients With HCV Genotype 1 Infection. **Gastroenterology**, v. 150, n. 2, p.419-29, 2016.

THEIN, H. H. *et al.* Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. **Hepatology**, v. 48, n. 2, p.418-31, 2008.

TORRANCE, G. W.; FURLONG, W.; FEENY, D. Health utility estimation. **Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research**, v. 2, n. 2, p.99-108, 2002.

TOWNSEND, R. *et al.* Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. **Value Health**, v. 14, n. 8, p.1068-77, 2011.

VANNI, T. *et al.* Avaliação econômica em saúde: aplicações em doenças infecciosas. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n., p.2543-2552, 2009.

WEDEMEYER, H. *et al.* Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. **Journal of Viral Hepatitis**, v. 21 Suppl 1, n., p.60-89, 2014.

WEDEMEYER, H. *et al.* Whom? When? How? Another piece of evidence for early treatment of acute hepatitis C. **Hepatology**, v. 39, n. 5, p.1201-3, 2004.

WELZEL, T. M. *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, achieved high sustained virological response rates in patients with HCV infection and advanced liver disease in a real-world cohort. **Gut**, v., n., 2016.

WESTBROOK, R. H.; DUSHEIKO, G. Natural history of hepatitis C. **Journal of Hepatology**, v. 61, n. 1 Suppl, p.S58-68, 2014.

WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. . Genebra, Suíça, p.252, 2000.

_____. Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Framework for Global Action. Geneve: Wolrd Health Organization, p.28, 2012.

_____. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. Geneva: World Health Organization, p.122, 2014.

_____. Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection: Updated Version. Geneva: World Health Organization, p.140, 2016.

ZEUZEM , S. *et al.* Sofosbuvir and Ribavirin in HCV Genotypes 2 and 3. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 21, p.1993-2001, 2014.