

Alessandra Maciel Almeida^I
Anderson Lourenço da Silva^{II}
Cristina Mariano Ruas Brandão^I
Mariângela Leal Cherchiglia^I
Eli Iola Gurgel Andrade^I
Gustavo Laine Araújo de Oliveira^{III}
Ricardo Andrade Carmo^{IV}
Francisco de Assis Acurcio^{I,III}

Custo-efetividade dos análogos de nucleosídeos/nucleotídeos para hepatite crônica B

Cost-effectiveness of nucleoside/nucleotide analogues in chronic hepatitis B

RESUMO

OBJETIVO: Conduzir uma análise de custo-efetividade das alternativas medicamentosas com terapia de resgate na recaída por resistência viral para tratamento de pacientes com hepatite crônica B (HCB).

MÉTODOS: Coorte hipotética de pacientes com HCB, HBeAg negativo, sem evidência clínica ou histológica de cirrose, DNA do VHB detectável, diagnóstico histológico da doença, HBsAg positivo no soro por mais de seis meses, elevados níveis de alanina transferase (ALT) (duas vezes maior que o limite superior da normalidade [LSN]) e média de idade de 40 anos. Modelo de Markov foi desenvolvido para a hepatite crônica B (antígeno HBeAg negativo) com horizonte temporal de 40 anos. Custos e benefícios foram descontados em 5%. As taxas anuais de progressão, custos devido a complicações e a eficácia dos medicamentos foram obtidos da literatura. As incertezas foram avaliadas por análises de sensibilidade unidirecional e probabilística.

RESULTADOS: Iniciar o tratamento com entecavir resultou em 0,35 ano de vida ganho em relação à lamivudina. A razão de custo-efetividade incremental foi de R\$ 16.416,08 por anos de vida ganhos. Na análise de sensibilidade a razão de custo-efetividade incremental foi mais sensível à variação na probabilidade de transição de hepatite crônica B para cirrose compensada, taxa de desconto e preço dos medicamentos ($\pm 10\%$). Na análise de sensibilidade probabilística, a curva de aceitabilidade mostrou que iniciar com entecavir foi a alternativa mais custo-efetiva na comparação ao uso de lamivudina.

CONCLUSÕES: A disponibilidade do entecavir é economicamente atrativa como parte do tratamento precoce para pacientes com hepatite crônica B sem coinfeção com o HIV.

DESCRIPTORIOS: Hepatite B Crônica, terapia. Recidiva. Vírus da Hepatite B, efeitos de drogas. Nucleosídeos, uso terapêutico. Avaliação de Custo-Efetividade.

^I Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública. Departamento de Medicina Preventiva e Social. Faculdade de Medicina. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

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

^{III} Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Departamento de Farmácia Social. Faculdade de Farmácia. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{IV} Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz. Secretaria Municipal de Saúde. Universidade Federal de Minas Gerais. Belo Horizonte, MG, Brasil

Correspondência/ Correspondence:
Alessandra Maciel Almeida
Rua Prof. Antônio Aleixo, 760/602 – Bairro de Lourdes
30180-150 Belo Horizonte, MG, Brasil
E-mail: alessandraalm@gmail.com

Recebido em: 5/9/2011
Aprovado em: 8/5/2012

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

ABSTRACT

OBJECTIVE: To conduct a cost-effectiveness analysis of drug alternatives with rescue therapy in case of relapse due to viral resistance for the treatment of patients with chronic hepatitis B (CHB).

METHODS: Hypothetical cohort of patients with CHB, HBeAg-negative, without clinical or histological evidence of cirrhosis, detectable HBV DNA, histological diagnosis of the disease, positive serum HBsAg for longer than six months, high levels of alanine aminotransferase (ALT) (twice as high as the upper limit of normality) and mean age of 40 years. A Markov model was developed for chronic hepatitis B (HBeAg- negative) with a 40-year time horizon. Costs and benefits were discounted at 5%. Annual rates of disease progression, costs due to complications and the efficacy of medicines were obtained from the literature. One-way and probabilistic sensitivity analysis evaluated uncertainties.

RESULTS: Initiation of treatments with entecavir resulted in an increase of 0.35 discounted life-years gained compared to lamivudine. The incremental cost-effectiveness ratio was R\$16,416.08 per life-years gained. In the sensitivity analysis, the incremental cost-effectiveness ratio was more sensitive to variation in the probability of transition from chronic hepatitis B to compensated cirrhosis, discount rate and medicine prices ($\pm 10\%$). In the probabilistic sensitivity analysis, the acceptability curve showed that beginning treatment with entecavir was the most cost-effective alternative in comparison with the use of lamivudine.

CONCLUSIONS: The availability of entecavir is economically attractive as part of early treatment for patients with chronic hepatitis B without HIV co-infection.

DESCRIPTORS: Hepatitis B, Chronic, therapy. Recurrence. Hepatitis B vírus, drug effects. Nucleosides, therapeutic use. Cost-Effectiveness Evaluation.

INTRODUÇÃO

A hepatite crônica B (HCB) é um grave problema de saúde pública que afeta de 350 milhões a 400 milhões de pessoas no mundo.² Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites B no Brasil^a apresentou endemicidade $> 1\%$ no conjunto das capitais de cada macrorregião e do Distrito Federal. A prevalência global de HBsAg no conjunto das capitais do Brasil foi de 0,37% (IC95% 0,25;0,50). A prevalência desse marcador foi de 0,055% (IC95% 0,012;0,10) na faixa de dez a 19 anos e de 0,6% (IC95% 0,41;0,78) para 20 a 69 anos. A região Norte apresentou os maiores valores para ambas as faixas etárias.^a O tratamento, quando indicado, é fundamental para evitar a progressão hepática e suas complicações, como cirrose compensada (CC), cirrose descompensada (CD) e carcinoma hepatocelular (CHC).^b

Os custos do tratamento tornam-se substancialmente altos com a elevada morbidade e mortalidade de pacientes em estágios avançados da doença, pois complicações hepáticas graves aumentam a complexidade do tratamento e o risco de morte.^{2,3}

O protocolo do Ministério da Saúde preconizava o interferon e a lamivudina (LAM) para o tratamento da HCB no Brasil até outubro 2009. Atualmente, estão incorporados medicamentos como adefovir (ADV), entecavir (ETV) e tenofovir (TDF).^b

Em revisão sistemática,¹ observou-se que ADV, ETV e telbivudina (TBV) apresentam eficácia superior ou similar à da LAM. O ETV pode ser indicado para o tratamento da HCB como alternativa à LAM em pacientes HBeAg positivo e negativo virgens de

^a Ministério da Saúde. Hepatites Virais 2011. *Bol Epidemiol.* 2011 [citado 2011 set 01];2(1). Disponível em: http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2011

^b Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Programa Nacional para a Prevenção e o Controle das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Tratamento da Hepatite Viral Crônica B e Coinfecções. Brasília (DF). 2009.

tratamento, considerando-se seu baixo potencial de resistência viral. O tratamento com ADV resultou em declínio nos níveis de DNA do vírus da hepatite B (VHB) e mostrou-se eficaz em pacientes HBeAg positivo e negativo virgens de tratamento e resistentes à LAM. A TBV é um dos mais recentes antivirais disponíveis para o tratamento da HCB, mais potente que a LAM na inibição da replicação viral, porém seu uso leva a grande resistência antiviral.¹

O tratamento da HCB visa reduzir a progressão da doença, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. O presente estudo teve como objetivo analisar a razão de custo-efetividade das alternativas medicamentosas com terapia de resgate na recaída por resistência viral.

MÉTODOS

Realizou-se coorte hipotética de pacientes com HCB; HBeAg negativo, sem evidência clínica ou histológica de cirrose, DNA do VHB detectável; diagnóstico histológico da doença; HBsAg positivo no soro por mais de seis meses, elevados níveis de alanina transferase (ALT) (acima de duas vezes maior que o limite superior da normalidade [LSN]); e média de idade de 40 anos. O modelo de Markov com ciclos anuais e horizonte temporal de 40 anos foi construído e o tratamento de longa duração com ADV, ETV, TBV ou LAM foi avaliado. Os pacientes recebiam terapia de resgate em caso de recaída virológica devido à resistência (adicionou-se ADV ao tratamento para pacientes que iniciaram com LAM, ETV ou TBV e ETV para os que iniciaram o tratamento com ADV).

Análises econômicas podem ser elaboradas prospectiva e conjuntamente com os resultados de pesquisas clínicas, desde que desenhadas para simular ao máximo a efetividade por meio de ensaios clínicos pragmáticos. Contudo, a HCB envolve décadas, dificultando a realização dos estudos prospectivos, o que requer número elevado de pacientes, além de acompanhamento por longo tempo. A análise econômica utilizou modelo matemático de decisão e baseou-se em informações disponíveis de estudos publicados para estimar os resultados clínicos e os custos com o tratamento.

Níveis indetectáveis de DNA do VHB (< 300-400 cópias/mL) foram a medida de eficácia adotada. Esse é considerado o mais adequado marcador de prognóstico da progressão de doença do fígado.²² Os dados de eficácia dos medicamentos foram obtidos de estudos clínicos randomizados e controlados; os de progressão da doença foram derivados de estudos que abordaram a história natural da doença.

O modelo adotado consiste de seis estados de saúde: HCB (estado inicial de saúde), cirrose compensada (CC), cirrose descompensada (CD), carcinoma hepatocelular

(CHC), resistência e morte. A resistência ao tratamento medicamentoso foi incorporada ao modelo para representar indivíduos que apresentaram falência da resposta terapêutica (Figura 1). Os pacientes iniciaram no estágio de HCB sem evidência clínica ou histológica de cirrose.

O cálculo de probabilidades de transição seguiu a história natural da doença e baseou-se em dados da literatura. Assumiu-se taxa anual de progressão de HCB para CC de 9,0%¹¹ e de 0,5% para CHC.⁹ Nos casos de pacientes com resposta ao tratamento e baixo risco de progressão para CC, considerou-se 1,3%.²⁰

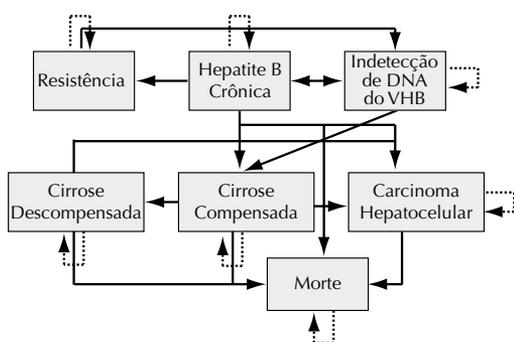
Foi considerada taxa anual de 5,0% de progressão de CC para CD, baseada em estudo observacional de pacientes com CC acompanhados por 4,3 anos em média. A taxa de progressão anual foi considerada de 2,5% para CHC de pacientes com CD.⁸

As taxas anuais de mortalidade foram consideradas de acordo com os estágios: HCB (0,35%),²⁶ CC (5,0%),¹⁸ CHC (37,2%)²¹ e CD (39,0%).⁵

Foram assumidas as seguintes premissas e parâmetros do modelo:

- Pacientes que apresentam resposta ao tratamento (definido como negatificação do DNA do VHB no exame de reação em cadeia da polimerase: *Polymerase Chain Reaction* – PCR) têm risco reduzido de desenvolver cirrose e CHC.²²
- Pacientes que não respondem ao tratamento inicial recebem a mesma terapia medicamentosa por todo o período da coorte, desde que não desenvolvam resistência.
- Em caso de recaídas virológicas (> 1 log do DNA do VHB) devido à resistência, os pacientes receberam terapia de resgate. Adicionou-se ADV ao tratamento para pacientes que iniciaram com LAM, ETV ou TBV e adicionou-se ETV para os que iniciaram o tratamento com ADV.¹⁰
- Considerou-se manutenção de resposta ao tratamento de 10,0%^{13,16} e o mesmo valor foi considerado para a terapia de resgate.
- Assumiu-se que não houve resistência com a terapia de resgate combinado.
- Taxas de resposta ao tratamento foram assumidas como equivalentes do segundo ao quinto ano para a terapia inicial. Considerou-se taxa de resposta ao tratamento de resgate de 52%⁶ e manutenção de resposta ao tratamento de resgate de 10,0%^{13,16} (Tabela 1).

Redução do DNA do VHB (< 300-400 cópias/mL) apresenta associação com remissão bioquímica, melhoria histológica e prevenção de complicações, além de risco diminuído de resistência ao medicamento.¹⁰ O percentual



Fonte: Adaptado de Veenstra & Spackman, 2008.²⁷

Figura 1. Diagrama de estados de transição do modelo de Markov para o tratamento da hepatite crônica B.

de pacientes com níveis indetectáveis de DNA do VHB (< 400 cópias/mL) foi de 73,0% para a LAM ao final de um ano e de 29,0% do segundo ao quinto ano.¹⁶ Esse percentual foi de 51,0%¹² no final de um ano de tratamento com ADV e de 15% do segundo ao quinto ano.¹³ A redução do DNA do VHB foi de 90,0% no fim de um ano de tratamento com ETV e 42,0% dos pacientes que continuaram o tratamento obtiveram resposta do segundo ao quinto ano.¹⁶ A redução do DNA do VHB foi de 88,3%¹⁵ para a TBV no primeiro ano e de 82,0% no segundo ano.¹⁹ Devido à limitação dos dados disponíveis em relação ao tempo de tratamento, considerou-se como medida conservadora taxa de resposta de 15,0% do sexto ano ao final da coorte, o que corresponde à menor taxa de resposta ao tratamento com a utilização de uma droga (ADV).

As taxas de recaída foram superiores a 90,0% após seis meses de tratamento com ETV, ADV e LAM.^{13,16} O tratamento por longo período melhora a durabilidade do tratamento, mas os dados clínicos são limitados. Por isso, foi considerada taxa de recaída de 90,0% até o final da coorte. Em caso de resistência, que pode ocorrer a partir do primeiro ano de tratamento, os pacientes receberam terapia de resgate, considerada taxa de resposta de 52,0% e recaída de 90,0%.⁶ Assumiu-se não haver resistência com a terapia de resgate.¹⁷

Custos diretos foram analisados neste estudo e calculados em real (R\$).

O custo dos medicamentos foi baseado na tabela de preço de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em 22/3/2011. Utilizou-se a média dos preços de fábrica (PF) sem o Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Prestação de Serviços (ICMS) e foi aplicado o Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) de 24,38%. Os preços médios por unidade foram: LAM 150 mg (R\$2,93), ADV 10 mg (R\$12,97), ETV 0,5 mg (R\$12,95) e TBV 600 mg (R\$13,76).

Os custos anuais por paciente com CC, CD e CHC foram obtidos do estudo de Castelo et al.,⁴ que avaliaram os custos diretos da HCB no Brasil em 2005. Esses custos incluíram: honorários médicos, exames laboratoriais, procedimentos diagnósticos e terapêuticos, internações hospitalares e gastos com medicamentos, internações hospitalares e gastos com medicamentos não antivirais. As estimativas de custos foram baseadas em tabelas de pagamento do SUS. Os custos foram atualizados para 2011 e transformados em real (câmbio US\$ 1 = R\$ 1,66 em 22/3/2011). Os gastos anuais dos cinco estágios evolutivos da HCB foram calculados em: HCB (R\$ 1.092,59), CC (R\$ 1.561,95), CD (R\$ 9.751,41) e CHC (R\$ 2.108,80).

O modelo de Markov foi utilizado para estimar benefícios clínicos em anos de vida ganhos (AVG) e os custos das alternativas medicamentosas no horizonte temporal. A comparação entre as alternativas de tratamento foi medida pela relação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI). O limiar de custo-efetividade adotado foi o sugerido pela Organização Mundial da Saúde,⁸ i.e., de uma a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* (R\$ 21.252,00 a R\$ 63.756,00; ano referência: 2011) por ano de vida ajustado por incapacidade (AVAI) prevenida. O AVG foi considerado *proxy*, já que não foi estimado o AVAI. Foi aplicado desconto de 5% por ano para custos e resultados.

Análises de sensibilidade foram realizadas para determinar o impacto na estimativa da RCEI. Análise unidirecional foi conduzida por meio do diagrama de Tornado, variando-se os valores individuais: taxas de desconto (0%, 5% e 10%), custos dos medicamentos ($\pm 10\%$) ou magnitude da efetividade do tratamento (valores mínimos e máximos das probabilidades de transição). Análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida e gerou-se curva de aceitabilidade com o método de simulação de Monte Carlo. Distribuição triangular foi aplicada às probabilidades das medidas de efetividade, baseada nos intervalos mínimos e máximos dos parâmetros utilizados.

Foi utilizado o software de análise de decisão (DATA, version 1.3.1 Tree Age software, INC, Williamstown, Massachusetts).

O presente estudo integra o projeto “Avaliação econômica dos medicamentos análogos nucleosídeos/nucleotídeos – adefovir dipivoxil, entecavir, telbivudina – no tratamento da hepatite viral crônica B”, submetido ao edital MCT/CNPq/MS-SCTIE-DECIT/CT – Saúde nº 033/2007.

RESULTADOS

A incidência acumulada de CC foi de 26,38% em pacientes que iniciaram com ETV, 26,7% nos que

Tabela 1. Probabilidade anual relacionada ao tratamento utilizado no modelo.

Parâmetros	Estimativas	Referências
ETV		
HCB-resposta (ano 1)	90,0 (86,0;96,0)	16
HCB-resposta (ano 2-5)	42,0 (37,0;47,0)	16
Resistência, ano 1	0,2	10
Resistência, ano 2	0,5	10
Resistência, ano 3	1,2	10
Resistência, ano 4	1,2	10
Resistência, ano 5	1,2	10
LAM		
HCB-resposta (ano 1)	73,0 (68,0;78,0)	16
HCB-resposta (ano 2-5)	29,0 (24,0;34,0)	16
Resistência, ano 1	24,0	10
Resistência, ano 2	38,0	10
Resistência, ano 3	49,0	10
Resistência, ano 4	67,0	10
Resistência, ano 5	70,0	10
ADV		
HCB-resposta (ano 1)	51,0 (46,0;71,0)	12
HCB-resposta (ano 2-5)	15,0 (10,0;20,0)	13
Resistência, ano 1	0	10
Resistência, ano 2	3	10
Resistência, ano 3	11	10
Resistência, ano 4	18	10
Resistência, ano 5	29	10
TBV		
HCB-resposta (ano 1)	88,3	15
HCB-resposta (ano 2)	82	20
Resistência, ano 1	4	10
Resistência, ano 2	17	10
Resistência, ano 3	-	
Resistência, ano 4	-	
Resistência, ano 5	-	
Terapia de resgate		
Resistência-resposta	52,0	6
Durabilidade de resposta ao tratamento	10,0	13,16

iniciaram com TBV, 27,9% nos tratados com LAM e 28,9% com ADV, em dez anos. A incidência acumulada de resistência foi de 0,4% em pacientes que iniciaram com ETV e maior para pacientes que iniciaram com ADV (21,0%), TBV (22,4%) e LAM (27,5%).

Os custos da estratégia terapêutica foram apresentados, incluindo os custos da doença, o custo incremental (diferença dos custos entre a terapia em análise com a de menor custo), a efetividade, a efetividade incremental e

a razão custo-efetividade (RCE). A RCEI é a diferença entre os custos, dividida pela diferença entre a efetividade da terapia de comparação com a estratégia de referência. A razão negativa significava que a estratégia foi dominada, i.e., considerada mais custosa e menos efetiva que a estratégia de referência.

Tratamento iniciado com ETV resultou em mais AVG (12,4), com acréscimo de 0,3 AVG, comparado ao iniciado com LAM (Tabela 2). A RCEI foi de R\$ 16.416,08 por AVG, comparando-se tratamentos iniciados com ETV e LAM. As estratégias (iniciar o tratamento com ADV ou TBV) foram dominadas.

Resposta ao tratamento ocorreu em 20,4% dos pacientes que iniciaram com ETV, em 18,1% dos que usaram TBV, 13,4% nos pacientes de LAM e 11,1% nos de ADV. As RCEI decresceram quando taxas de desconto de 0%, 5% e 10% foram aplicadas na análise de sensibilidade unidirecional. Considerando-se acréscimo ou decréscimo de 10,0% nos custos, foram encontradas razões de custo-efetividade incremental de R\$ 18.057,68 e R\$ 14.774,47 para pacientes que iniciaram com ETV comparados aos que iniciaram com LAM, respectivamente.

Iniciar o tratamento com ETV representou gasto médio de R\$ 249.476,09 por resposta ao tratamento. Iniciar com LAM representou gasto de R\$ 259.871,86, e a diferença entre as alternativas foi de R\$ 10.395,77.

As estimativas de RCEI foram mais sensíveis à variação na probabilidade de transição HCB para CC (RCEI variando de R\$ 9.417,00 a R\$ 21.914,00) e de resposta para CC no diagrama de Tornado. A variação foi pequena para as demais probabilidades (Figura 2).

Iniciar o tratamento com ETV foi a alternativa que apresentou 100,0% de probabilidade de ser a mais custo-efetiva, comparada ao tratamento com LAM na análise de sensibilidade probabilística, dentro do limiar de custo-efetividade aceitável para o Brasil. Tratamento iniciado com ETV ofereceu melhor benefício líquido em AVG.

DISCUSSÃO

O agente antiviral mais utilizado nos últimos anos para o tratamento da HCB no SUS foi a LAM, com altas taxas de resistência e baixa eficácia no controle de carga viral, mas também baixo preço unitário, em virtude de ser produzida predominantemente por laboratórios farmacêuticos oficiais. Neste estudo, comparou-se o tratamento iniciado com os medicamentos ADV, ETV e TBV ao iniciado com LAM. A escolha da LAM como medicamento de comparação teve o propósito de tornar os resultados mais úteis e relevantes para a perspectiva adotada.

Tabela 2. Resultados da análise de custo-efetividade.

Tratamento inicial	Terapia de resgate	Custo (R\$)	Custo incremental (R\$)	AVG	Efetividade incremental	RCE (R\$/AVG)	RCEI
LAM	LAM+ADV	52.621,60		12,07		4.359,41	
ETV	ETV+ADV	58.344,40	5.722,79	12,42	0,35	4.697,83	16.416,08
ADV	ADV+ETV	78.988,71	20.644,31	11,92	-0,5	6.627,84	(Dominada)
TBV	TBV+ADV	80.481,95	22.137,55	12,31	-0,11	6.536,35	(Dominada)

Desconto de 5% nos custos e efeitos

AVG: anos de vida ganhos; RCE: razão de custo-efetividade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

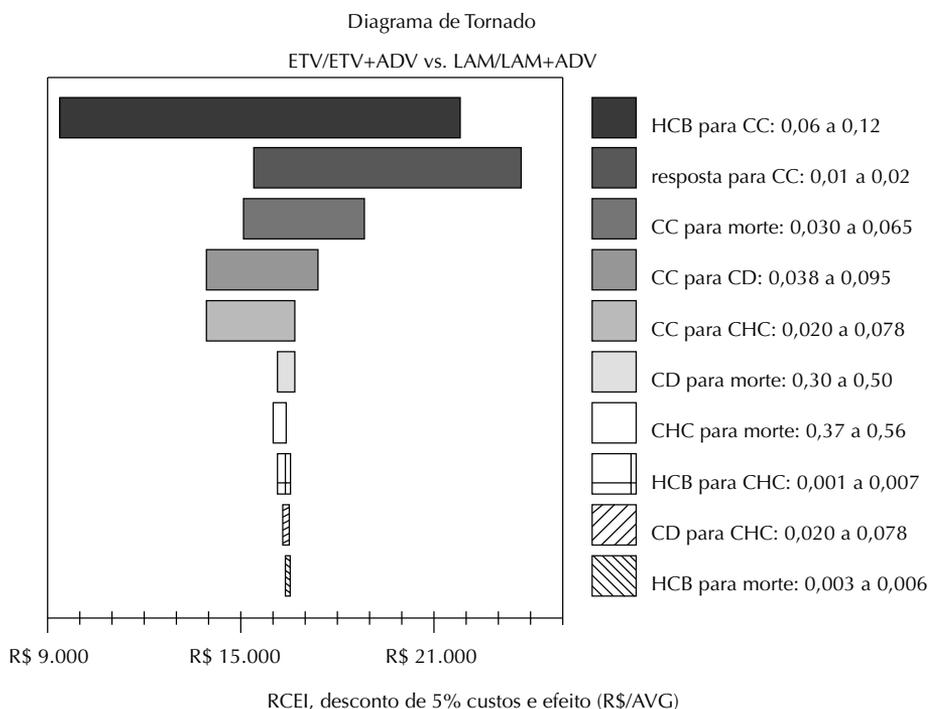
Tratamento iniciado com ETV comparado ao iniciado com LAM promoveu redução expressiva no número de complicações da HCB. Mais de 20,0% dos pacientes que iniciaram com ETV obtiveram resposta nesse período e apresentaram baixa taxa de resistência e menores taxas de CC, CD e CHC, além de RCEI, dentro do limiar de custo-efetividade aceitável para o País.

Observou-se diferença favorável ao ETV entre o custo médio para tratar e obter resposta de um paciente em um horizonte temporal de dez anos. Ou seja, no médio prazo gasta-se menos com ETV para cada medida de resultado favorável.

Estudos analisam a razão custo-efetividade da terapia antiviral para o tratamento da HCB. Contudo,

apresentam diferenças metodológicas (medicamentos de comparação, horizonte de tempo, perspectiva, modelagem) e heterogeneidade das populações simuladas.²⁵

Costa et al realizaram estudo com horizonte temporal de dez anos comparando ETV com LAM em pacientes HBeAg positivo e negativo.⁷ Aqueles que desenvolviam resistência à LAM tiveram o ADV adicionado ao tratamento. O estudo considerou três parâmetros para sucesso de tratamento: percentual de pacientes que atingiram carga viral indetectável, AVG e qualidade de vida ajustada aos anos de vida ganhos (AVAQ). O ETV mostrou eficácia superior e apresentou RCEI dentro do limiar de custo-efetividade aceitável para o Brasil em confronto com a LAM, mostrando-se mais custo-efetivo.



HCB: hepatite crônica B; CC: cirrose compensada; CD: cirrose descompensada; CHC: carcinoma hepatocelular; resposta: resposta ao tratamento

Figura 2. Diagrama de Tornado.

Calcagno et al compararam o ETV à LAM em pacientes HBeAg positivo e negativo.³ A análise considerou diferentes perspectivas de financiamento na Argentina (privado, seguro social, social e perspectiva da saúde pública). O ETV foi considerado mais custo-efetivo que a LAM para pacientes HBeAg positivo e HBeAg negativo.

Iniciar a terapia com ETV foi a alternativa mais custo-efetiva comparada ao tratamento com LAM, segundo análise de sensibilidade probabilística neste estudo. A alternativa de iniciar o tratamento com ETV apresentou RCEI dentro do limiar de custo-efetividade do Brasil na análise de sensibilidade unidirecional, com diferentes taxas de desconto e variação dos custos (10% a mais ou a menos). Mesmo considerando-se as diferenças entre os estudos, os resultados da análise de sensibilidade foram coerentes com os observados na literatura para pacientes HBeAg positivo e negativo.^{3,7,23}

A adesão ao tratamento, a história natural da doença, a não utilização de taxas de mortalidade natural além do uso de estimativas obtidas da literatura e a extrapolação das taxas de terapia de resgate são limitações deste estudo. Baixas taxas de adesão podem reduzir a resposta ao tratamento, comprometendo sua efetividade na progressão da doença. Em revisão sistemática, os estudos de eficácia desses medicamentos mostraram a ocorrência de pelo menos um evento adverso; contudo, isso não foi considerado na modelagem.¹ Além disso, não foi incluído o TDF, droga atualmente recomendada como primeira opção pelo Ministério da Saúde³ no tratamento do paciente portador de HCB sem cirrose, uma vez que não tinha autorização da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para ser utilizado para o tratamento da hepatite B.

Nos modelos econômicos, nunca será possível incluir todas as possibilidades das tecnologias em análise. Apesar das limitações, eles são uma aproximação da realidade.

Diferenças na modelagem econômica são observadas em relação às taxas de progressão de HCB para estágios mais avançados. Estudos como este consideram que pacientes

em diferentes estágios da HCB em tratamento apresentam o mesmo curso clínico e taxas de progressão dos pacientes não tratados, seguindo a história natural da doença.^{24,27} Outros utilizam redução das taxas de progressão de HCB para CC para o primeiro ano de tratamento ou durante os quatro primeiros anos de tratamento.^{22,23} Apesar de os medicamentos para o tratamento da HCB não alterarem as taxas de progressão da doença, seu uso aumenta a chance de os pacientes obterem respostas (negativação do DNA do VHB), reduzindo o número de indivíduos que progridem para estágios mais avançados da doença. Assim, ambas as abordagens causam impacto na razão custo-efetividade dos tratamentos.

Estimativas da efetividade da terapia de resgate após um ano de tratamento para pacientes resistentes à terapia inicial não estão disponíveis. A presente análise, a exemplo de outras anteriores, deve ser apreciada com cautela, pois pode superestimar o benefício da terapia de resgate e o impacto da resistência.²³ Além disso, as estimativas da literatura referente à eficácia/efetividade utilizadas podem não refletir a realidade da população do Brasil, uma vez que estudos internacionais são as principais fontes de pesquisa para os medicamentos utilizados no tratamento da HCB.

O tenofovir, cujas eficácia e segurança foram pouco estudadas, apresentou eficácia comprovada e baixas taxas de resistência em pacientes HBeAg negativo cronicamente infectados por VHB sem coinfeção por HIV. A alternativa mostrou-se custo-efetiva como primeira escolha de tratamento comparada à administração de lamivudina.¹⁴ Estudos de avaliação econômica no Brasil são necessários para reforçar essa evidência.

Embora a erradicação do vírus da hepatite B no organismo raramente seja alcançada utilizando-se as opções atuais de tratamento, os benefícios do tratamento precoce para suprimir carga viral e consequente redução do risco de CC e CHC são consenso na literatura.²⁴ A disponibilidade de ETV como parte de uma estratégia de tratamento precoce é economicamente atraente para pacientes com diagnóstico de HCB sem coinfeção.

REFERÊNCIAS

- Almeida AM, Ribeiro AQ, Padua CAM, Brandão CMR, Andrade EIG, Cherchiglia ML, et al. Eficácia do adefovir dipivoxil, entecavir e telbivudina para o tratamento da hepatite crônica B: revisão sistemática. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):440-51. DOI:10.1590/S0037-86822010000400021
- Ayoub WS, Keeffe EB. Review article: current antiviral therapy of chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(10):1145-58. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03731.x
- Calcagno JI, Augustovski F, Gadano A, Souto A, Yuan Y. Evaluación de la costo-efectividad de entecavir versus lamivudina en pacientes con hepatitis B crónica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2008;38(4):260-73.
- Castelo A, Pessoa MG, Barreto TCBB, Alves MRD, Araújo DV. Estimativas de custo da hepatite crônica B no sistema único de saúde Brasileiro em 2005. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(6):486-91. DOI:10.1590/S0104-42302007000600013
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B Virus DNA level. *JAMA.* 2006;295(1):65-73. DOI:10.1001/jama.295.1.65

6. Chen EQ, Wang LC, Lei J, Xu L, Tang H. Meta-analysis: adefovir dipivoxil in combination with lamivudine in patients with lamivudine-resistant hepatitis B virus. *Virology*. 2009;6:163. DOI:10.1186/1743-422X-6-163
7. Costa AMN, L'italien G, Nita ME, Araujo ESA. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12(5):368-73. DOI:10.1590/S1413-86702008000500005
8. Crowley SJ, Tognarini D, Desmond PV, Lees M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):409-27. DOI:10.2165/00019053-200017050-00001
9. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med*. 1988;108(3):390-401.
10. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009;50(2):227-42. DOI:10.1016/j.jhep.2008.10.001
11. European Association For The Study Of The Liver. EASL International Consensus Conference on Hepatitis B. 13-14 September, 2002: Geneva, Switzerland. Consensus statement (short version). *J Hepatol*. 2003;38(4):533-40. DOI:10.1016/S0168-8278(03)00083-7
12. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2003;348(9):800-7. DOI:10.1056/NEJMoa021812
13. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang TT, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2005;352(26):2673-81. DOI:10.1056/NEJMoa042957
14. Jones J, Colquitt J, Shepherd J, Harris P, Cooper K. Tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B infection. *Health Technol Assess*. 2010;14 Suppl 1:23-9.
15. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2576-88. DOI:10.1056/NEJMoa066422
16. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2006;354(10):1011-20. DOI:10.1056/NEJMoa051287
17. Lampertico P, Viganò M, Manenti E, Iavarone M, Lunghi G, Colombo M. Adefovir rapidly suppresses hepatitis B in HBeAg-negative patients developing genotypic resistance to lamivudine. *Hepatology*. 2005;42(6):1414-9. DOI:10.1002/hep.20939
18. Lau DT, Everhart J, Kleiner DE, Park Y, Vergalla J, Schmid P, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis B treated with interferon alfa. *Gastroenterology*. 1997;113(5):1660-7. DOI:10.1053/gast.1997.v113.pm9352870
19. Liaw YF, Gane E, Leung N, Zeuzem S, Wang Y, Lai CL, et al. 2-Year GLOBE trial results: telbivudine is superior to lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2009;136(2):486-95. DOI:10.1053/j.gastro.2008.10.026
20. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Hepatology*. 1988;8(3):493-6. DOI:10.1002/hep.1840080310
21. Pwu RF, Chan KA. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2002;101(9):632-41.
22. Shepherd J, Jones J, Takeda A, Davidson P, Price A. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2006;10(28):iii-iv,xi-xiv,1-183.
23. Spackman DE, Veenstra DL. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(11):937-49. DOI:10.2165/00019053-200826110-00006
24. Sullivan SD, Veenstra DL, Chen PJ, Chang TT, Chuang WL, Tsai C, et al. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared to lamivudine treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B in Taiwan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1494-9. DOI:10.1111/j.1440-1746.2006.04539.x
25. Sun X, Qin WX, Li YP, Jiang XH. Comparative cost-effectiveness of antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B: a systematic review of economic evidence. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(9):1369-77. DOI:10.1111/j.1440-1746.2007.05068.x
26. Takeda A, Jones J, Shepherd J, Davidson P, Price A. A systematic review and economic evaluation of adefovir dipivoxil and pegylated interferon-alpha-2a for the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat*. 2007;14(2):75-88. DOI:10.1111/j.1365-2893.2006.00808.x
27. Veenstra DL, Spackman DE, Di Bisceglie A, Kowdley K, Gish RG. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27(12):1240-52. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03691.x