UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

**Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C
crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a
terapia padrão (interferon- α peguilado e ribavirina)**

Sarah Cristina Oliveira Machado Maia

Dissertação para obtenção do grau de

MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo
2015

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Sarah Cristina Oliveira Machado Maia

**Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C
crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a
terapia padrão (interferon- α peguilado e ribavirina)**

Versão corrigida da Dissertação conforme Resolução CoPGr 5890.
O Original encontra-se disponível no Serviço de Pós-Graduação da FCF-USP.

Dissertação para obtenção do grau de

MESTRE

Orientador:
Profa. Dra. Eliane Ribeiro

São Paulo
2015

Maia, Sarah Cristina Oliveira Machado

M217a Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C crônica
genótipo 1 : comparação da adição do boceprevir a terapia padrão
(interferon- α peguilado e ribavirina) / Sarah Cristina Oliveira
Machado Maia. -- São Paulo, 2015.
92p.

Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas
da Universidade de São Paulo. Departamento de Farmácia.
Orientador : Ribeiro, Eliane

1. Hepatite C : Terapia 2. Farmacoeconomia I. T. II. Ribeiro,
Eliane, orientador.

616.3623061

CDD

Sarah Cristina Oliveira Machado Maia

**Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C
crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a
terapia padrão (interferon- α peguilado e ribavirina)**

Comissão Julgadora
da
Dissertação para obtenção do grau de Mestre

Profa. Dra. Eliane Ribeiro
orientador/presidente

1°. examinador

2°. examinador

São Paulo, _____ de 2015.

Para meus pais Neuza e Joaquim e meu irmão Vicente,
pelo amor, exemplo, apoio e dedicação.

Para meu marido Carlos,
por estar sempre ao meu lado.

Para minha filha Alice,
por me permitir conhecer verdadeiramente o que é o amor.

Agradecimentos

A Deus, por me guiar, iluminar e me dar forças e saúde para seguir e à Maria Santíssima, por passar sempre na frente.

A meus pais, pelo empenho em minha educação e dedicação em me ensinar valores e princípios tão importantes; e a meu irmão Vicente, pela amizade e pelas longas conversas sobre o mundo acadêmico. A vocês, devo tudo o que sou, minha eterna gratidão.

Ao meu marido Carlos e minha filha Alice, pelo apoio, compreensão e amor que me sustentam e me dão força a cada dia.

À minha orientadora Professora Dra. Eliane Ribeiro, pela oportunidade, aprendizado, paciência e dedicação.

Ao Elio Asano, por toda contribuição e ajuda, que foram fundamentais para entendimento da metodologia e realização do trabalho; pela paciência e incentivo para conclusão deste trabalho.

A Dra. Maíra Camara e ao Dr. Fábio Franco, pela disponibilidade e preciosa contribuição na elaboração/adequação do modelo.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos Campino e Dra. Nilcéia Lopes, pelas valiosas dicas e sugestões no exame de qualificação.

A todos do departamento de Fármaco e Medicamentos, em especial ao David, por todos os esclarecimentos e ajuda, essencial em tantos momentos.

A todos que, de alguma forma, me apoiaram e contribuíram com a realização deste trabalho.

*“Não é verdade que as pessoas param de buscar
seus sonhos porque envelhecem. Elas envelhecem
porque param de buscar seus sonhos”*

Gabriel Garcia Marquez

Lista de tabelas

Tabela 1 -	Citações encontradas em cada base de dados.....	41
Tabela 2 -	Taxas de resposta virológica entre pacientes que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicação do estudo, de acordo com o grupo de tratamento.....	45
Tabela 3 -	Eventos adversos clínicos comuns, de acordo com o grupo de tratamento.....	46
Tabela 4 -	Dados de eficácia e segurança para alimentação do modelo de Markov...	47
Tabela 5 -	Características basais dos pacientes com hepatite C no Brasil.....	48
Tabela 6 -	Características basais dos pacientes com hepatite C virgens de tratamento incluídos no modelo de Markov.....	48
Tabela 7 -	Resultado da Análise de Custo-Efetividade.....	57
Tabela 8 -	Caso-base, mínimo e máximo das variáveis consideradas na análise de sensibilidade.....	59
Tabela 9 -	Resultados dos cenários conduzidos na análise de sensibilidade.....	62

Lista de figuras

Figura 1 -	Esquema terapêutico com boceprevir, mostrando o período de lead-in e as semanas em que deve ser realizado monitoramento do tratamento.....	11
Figura 2 -	Componentes significativos de um estudo farmacoeconômico.....	15
Figura 3 -	Representação das quatro alternativas de comparação das intervenções estudadas.....	19
Figura 4 -	Modelo de uma árvore de decisão.....	23
Figura 5 -	Modelo de Markov.....	23
Figura 6 -	História natural da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV).....	25
Figura 7 -	Modelo de Markov desenvolvido em MS-Excel®.....	38
Figura 8 -	Fluxograma de seleção de estudos.....	42
Figura 9 -	Desenho do estudo SPRINT-2, com o esquema de tratamento de cada um dos três grupos.....	44
Figura 10 -	Gráfico de Tornado.....	63

Lista de Quadros

Quadro 1 -	Escore de fibrose METAVIR, conforme Ministério da Saúde (BRASIL, 2012a).....	4
Quadro 2 -	Escore de Child-Pugh, conforme Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a).....	4
Quadro 3 -	Esquema terapêutico com boceprevir, de acordo com o suplemento 2 do PCDT para Hepatite Viral C e Coinfecções.....	11
Quadro 4 -	Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT).....	30
Quadro 5 -	Detalhes da pesquisa nas bases de dados.....	30
Quadro 6 -	Análise de estudos farmacoeconômicos para definição de horizonte temporal e ciclo de Markov.....	39
Quadro 7 -	Probabilidades de transição anuais.....	40
Quadro 8 -	Avaliação da qualidade da evidência do estudo SPRINT- 2, conforme Jadad e colaboradores (1996).....	43
Quadro 9 -	Recursos utilizados em cada estado de saúde.....	50
Quadro 10 -	Colaboração dos especialistas para elaboração do quadro de recursos.....	55
Quadro 11 -	Custos dos medicamentos.....	56
Quadro 12 -	Custos com eventos adversos.....	56

Lista de Abreviaturas

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATS: Avaliação de tecnologias em saúde

AVAQ: anos de vida ajustados pela qualidade

AVG: anos de vida ganhos

BOC: boceprevir

CONITEC: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde

DAA: agentes antivirais diretos

DOU: Diário Oficial da União

EPO: alfapoetina

FDA: *Food and Drugs Administration*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

HCC: hepatocarcinoma

HCV: vírus da Hepatite C

NICE: *National Institute for Health and Clinical Excellence*

NS: não-estrutural

RNA: ácido ribonucleico

IFN: interferon

IP: inibidor de protease

OMS: Organização Mundial da Saúde

PCDT: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

pegIFN: interferon peguilhado

PIB: produto interno bruto

RBV: ribavirina

RCEI: razão custo-efetividade incremental

RCUI: razão de custo-utilidade incremental

RVS: resposta virológica sustentada

SUS: Sistema Único de Saúde

Glossário

Disgeusia: distorção ou diminuição do senso do paladar.

Esteatose: acúmulo de gordura dentro das células parenquimatosas do fígado, coração, rins, músculos ou outros órgãos decorrentes de diferentes mecanismos patogênicos. O aspecto dos vacúolos de gordura no citoplasma varia de pequenos a grandes, podendo ser não-letais ou constituir um indicador pressagiando a morte celular.

Genótipo: constituição genética de um organismo (que se distingue de sua aparência física ou fenótipo). Conjunto do material genético de que cada indivíduo é dotado, inclusive os genes não expressos. Contém toda a informação necessária ao desenvolvimento do organismo, seja ele unicelular ou multicelular.

Mialgia: dor muscular, qualquer que seja sua etiologia.

Nucleotídeo: composto formado pela combinação de uma base nitrogenada, uma pentose (ribose ou desoxirribose) e um ou mais radicais fosfato; exemplos: adenosina-trifosfato (ATP), coenzima – A (CoA). Entram na composição do DNA e RNA.

Pirexia: o mesmo que febre; manifestação febril de qualquer doença.

RNA: sigla que significa ácido ribonucleico. Macromolécula que transfere informações dentro das células. Estruturalmente é formada por um filamento longo e não ramificado, constituído pela alternância de um açúcar (ribose) e um grupo fosfato, interligados por covalência. Cada ribose traz apenas uma das quatro bases seguintes: adenina, citosina, guanina ou uridina.

Resumo

MAIA, S.C.O.M. Análise de custo-efetividade do tratamento da hepatite C crônica genótipo 1: comparação da adição do boceprevir a terapia padrão (interferon- α peguilado e ribavirina). 2015. 92f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

A hepatite C afeta cerca de 150 milhões de pessoas no mundo e é a razão mais comum de transplantes de fígado. A erradicação viral, por meio de tratamento medicamentoso, é a única intervenção que pode deter a progressão da doença, reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Em 2011, foi aprovado o boceprevir, um inibidor de protease, que passou a ser adicionado à terapia padrão dupla (interferon peguilado e ribavirina) pelo Protocolo Clínico brasileiro para tratamento de Hepatite C genótipo 1 em pacientes com grau de fibrose maior que F2. Devido ao alto custo de aquisição deste medicamento e à produção cada vez maior de novas tecnologias para essa área terapêutica, foi proposta essa pesquisa que tem como objetivo analisar o custo-efetividade da terapia tripla em relação à terapia dupla, no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 em pacientes virgens de tratamento para todos os graus de fibrose. Para tanto, foi construído um modelo de Markov com 15 estados de saúde representando a história natural da Hepatite C crônica. O modelo seguiu uma coorte hipotética pela vida toda, em que os custos foram expressos em Reais e os desfechos em anos de vida ganhos. A perspectiva adotada foi a do SUS. A RCEI calculada, com taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, foi R\$ 201.504, 92 por ano de vida ganho. Considerando um limiar de custo efetividade de 3 vezes o valor do PIB per capita, segundo recomendação da OMS, a adição do boceprevir não foi custo-efetiva no tratamento de pacientes virgens em todos os graus de fibrose. Pela análise de sensibilidade, nenhuma variável teve grande impacto na RCEI, exceto quando a taxa de desconto aplicada em desfechos foi zerada, em que a terapia tripla passou a ser custo-efetiva.

Descritores: Avaliação de custo-efetividade; Farmacoeconomia; Hepatite C crônica; Hepatite C crônica/economia; Hepatite C crônica/terapia.

Abstract

MAIA, S.C.O.M. Cost-effectiveness analysis of treatment of genotype 1 chronic hepatitis C: comparison of boceprevir addition to standard of care (pegylated interferon alfa plus ribavirin). 2015. 92f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

The Hepatitis C virus affects around 150 million of people worldwide and it is the most common reason for liver transplantation. Viral eradication, by drug treatment, is the only therapeutic intervention that may halt the disease progression, reduce HCV-related mortality and improve the quality of life of infected patients. Boceprevir, a protease inhibitor, was approved in 2011, being to be added to standard of care (pegylated interferon- α and ribavirin) by the Brazilian Protocol of treatment of genotype 1 Hepatitis C, in patients with degree of fibrosis greater than F2. Due to the high cost of acquisition of this drug and the increasing production of new technologies in this therapeutic area, the aim of this work was develop a cost-effectiveness analysis, comparing the triple therapy with the standard of care (double therapy) for treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in treatment-naïve patients of all degrees of fibrosis. It was constructed a Markov Model with 15 health states representing the natural history of chronic Hepatitis C. The model followed a hypothetical cohort by lifetime, where costs were expressed in Reais and outcomes in life-years gained, under the perspective of Brazilian public health system. The calculated ICER, with discount rate of 5% to costs and outcomes, was R\$201.504, 92 by life-years gained. Considering three times GDP per capita for cost-effectiveness threshold, according WHO recommendation, boceprevir was not cost-effective, when considered treatment-naïve patients of all degrees of fibrosis. By sensitivity analysis, none of the variables had a big impact in the ICER, except when it was stopped applying the discount rate in outcomes, in which the triple therapy became cost-effective.

Keywords: Cost-Effectiveness Evaluation; Economics, Pharmaceutical; Hepatitis C, Chronic; Hepatitis C, Chronic/economics; Hepatitis C, Chronic/therapy.

Sumário

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	1
2. INTRODUÇÃO	3
2.1. A Hepatite C	3
2.2. Tratamento	5
2.2.1 <i>Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas</i>	9
2.3 Avaliação de Tecnologias em Saúde	12
2.3.1 <i>A análise farmaceuteconômica</i>	15
2.3.2 <i>Os modelos farmacoeconômicos</i>	21
2.4 Justificativa	26
3. OBJETIVO	27
3.1. Objetivo Geral	27
3.2. Objetivos específicos	27
4. MÉTODOS	28
4.1. Tipo do Estudo	28
4.2. Desenho do Modelo	28
4.3. Caracterização e mensuração dos desfechos	29
4.4. População de entrada no modelo	32
4.5. Definição, quantificação e custeio de recursos	32
4.6. Análise de Custo-Efetividade	33
4.6.1. <i>Simulação da coorte</i>	33
4.6.2. <i>Cálculo da RCEI</i>	34
4.6.3. <i>Desconto</i>	34
4.6.4. <i>Análise de Sensibilidade</i>	35
5. RESULTADOS	37
5.1. Desenho do modelo	37
5.2. Caracterização e mensuração de desfechos	41
5.2.1. <i>Resultados da revisão sistemática</i>	41
5.3. População de entrada no modelo	47
5.4. Definição, quantificação e custeio de recursos	49
5.5. Simulação da coorte	56
5.6. Cálculo da RCEI	57
5.7. Análise de sensibilidade	58
6. DISCUSSÃO	64
7. CONCLUSÃO	73
8. CONFLITO DE INTERESSE	74
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Os estudos de farmacoeconomia vêm sendo objeto de muita atenção tanto por parte dos planejadores de saúde como das agências e demais organismos responsáveis pela avaliação de tecnologias em saúde em diversos países. Esse interesse tem sido alimentado pelas preocupações com a elevação dos gastos em saúde, pelas pressões sobre os gestores nas decisões sobre a alocação de recursos e pela necessidade dos produtores de demonstrar os benefícios de suas tecnologias. Esses estudos são instrumentos importantes e úteis nos processos de incorporação e alocação dos recursos em saúde (BRASIL, 2009a).

No Brasil, foi publicada em 2009, a Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde (PNGTS), cujo objetivo é principalmente “maximizar os benefícios de saúde a serem obtidos com os recursos disponíveis, assegurando o acesso da população às tecnologias efetivas e seguras, em condição de equidade”. A Política discorre claramente sobre a importância desses estudos nos processos de tomada de decisão, contribuindo para o aumento da demanda no Ministério da Saúde, de pareceres técnicos baseados em evidências de qualidade (BRASIL, 2011d).

Em meados de 2011, época em que foi iniciada a elaboração do projeto deste mestrado, duas novas terapias para hepatite C estavam sendo aprovadas no mundo e inclusive no Brasil, com possibilidade de incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS) para tratamento de pacientes com hepatite C crônica.

A hepatite C crônica é considerada um problema de saúde pública no Brasil e no mundo. Essa doença afeta entre 130 e 150 milhões de pessoas no mundo, ou seja, aproximadamente 2% da população mundial. Esses são dados de 2014 publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Também segundo esta organização, a cada ano, de 350.000 a 500.000 pessoas morrem de doenças hepáticas relacionadas à infecção (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). O vírus da Hepatite C (HCV) é encontrado no mundo todo, sendo responsável por 70% das hepatites crônicas, 40% dos casos de cirrose e 60% dos hepatocarcinomas (BRASIL, 2012a). Além disso, é a razão mais comum de transplantes de fígado (CHEN; NJORGE, 2010; GHOSAL et al., 2011; BRASIL, 2012a).

No Brasil, 82.041 casos de hepatite C foram confirmados entre 1999 e 2011. Nesse período, foram mais frequentes os casos na forma crônica da doença (97,9%) e no sexo masculino (60,1%). No ano de 2010, a taxa média de detecção foi de 5,4 casos por 100 mil habitantes, sendo notificados 10.321 casos de hepatite C (BRASIL, 2012b).

Assim, decidiu-se por fazer uma avaliação econômica completa seguindo o modelo proposto pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a), de uma dessas novas terapias, o boceprevir. Esse medicamento foi o primeiro da classe dos inibidores de protease a ser aprovado no Brasil, e uma análise econômica poderia contribuir com a tomada de decisão, proporcionando evidências científicas com dados locais (na medida do possível), para a decisão de incorporação da tecnologia no SUS.

2. INTRODUÇÃO

2.1. A Hepatite C

A infecção é causada pelo HCV, um flavivírus envelopado com ácido ribonucleico (RNA) de fita única, membro da família Flaviviridae e gênero Hepacivirus, que foi identificado em 1989 (ASSELAH; MARCELLIN, 2011; MORI et al., 2011; SUSSER et al., 2009). Há seis diferentes genótipos do vírus, que variam na sequência nucleotídica de 30 a 50%. Os genótipos 1, 2 e 3 são mais comuns nos EUA, Europa, Austrália e leste da Ásia. O genótipo 4 é endêmico no sul e centro da África, embora venha se tornando mais prevalente na Europa e América do Norte devido à imigração. Os genótipos 5 e 6 são de frequência limitada, sendo encontrados predominantemente na África do Sul e sudoeste da Ásia, respectivamente (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011). No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico, elaborado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2012b), essa informação é perdida para mais da metade dos casos notificados. Em 2010, excluídos os casos sem informação, 67,7% eram causados pelo genótipo 1, seguidos pelo genótipo 3 (25,9%) e 2 (5,7%).

Apesar do declínio de novos casos, sobretudo pela maior conscientização da sociedade e pelos avanços do diagnóstico e controle em transfusões, a mortalidade associada ao HCV continua a aumentar devido à lenta progressão clínica da doença (FERGUSON, 2011; US PHARM, 2009). Essa lenta progressão combina-se aos sintomas moderados e comuns a outras condições patológicas, como dor abdominal, febre, fadiga, náusea e vômito, tornando sua detecção precoce difícil (VENKATRAMAN et al., 2006). Em cerca de 80% dos casos, o vírus acarreta uma doença hepática crônica, o que, sem intervenção terapêutica, pode ocasionar o óbito no período de 10-20 anos por cirrose e insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular (CHEN; NJORGE, 2010; RAY; THOMAS, 2010).

O principal marcador de evolução da hepatite C crônica é representado pelo estadiamento de fibrose hepática, dado pela biópsia. O escore de fibrose METAVIR é considerado o mais amplamente validado para este fim na literatura (BRASIL, 2012a; RAY; THOMAS, 2010), conforme QUADRO 1. Esta forma de estadiamento é fundamental para se estimar o prognóstico da doença para complicações clínicas e óbito, além de ser o principal critério para a indicação de tratamento farmacológico (BRASIL, 2012a).

QUADRO 1 - Escore de fibrose METAVIR, conforme Ministério da Saúde (BRASIL, 2012a).

F0	fígado normal
F1	alargamento por fibrose restrito ao espaço porta (fibrose discreta)
F2	fibrose em espaço porta e com septos incompletos no parênquima hepático (fibrose clinicamente significativa)
F3	fibrose com septos completos e esboço de nódulos (fibrose avançada)
F4	formação de nódulos completos, com distorção significativa da morfologia do parênquima hepático, caracterizando cirrose

Para a classificação da cirrose compensada ou descompensada é utilizado o escore de Child-Turcotte-Pugh (Child ou CTP), que avalia o grau de deterioração da função hepática, além de ser marcador prognóstico (BRASIL, 2011a). A pontuação é calculada como a soma dos escores de albumina, bilirrubina, tempo de protrombina, ascites e encefalopatia, conforme o QUADRO 2. A soma dos pontos obtidos é situada em uma escala de 5 a 15 pontos, sendo classificada como “A” (5-6 pontos) nos casos de cirrose compensada e “B” (7-9 pontos) ou “C” (10-15 pontos) nos casos de cirrose descompensada.

QUADRO 2 - Escore de Child-Pugh, conforme Ministério da Saúde (BRASIL, 2011a).

Fator de classificação de Child-Pugh	Pontuação		
	1	2	3
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (< 2)	34 - 51 (2 - 3)	> 51 (> 3)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30 - 35 (3,0 - 3,5)	< 30 (< 3)
Ascite	nenhuma	facilmente controlada	mal controlada
Distúrbio neurológico	nenhum	mínimo	coma avançado
Tempo de protrombina - segundos de prolongamento (INR)	0 - 4 (< 1,7)	4 - 6 (1,7 - 2,3)	> 6 (> 2,3)

Uma vez que a função hepática está comprometida, a única opção é o transplante de fígado. Entretanto, a reinfecção do enxerto é inevitável, e uma nova hepatite crônica se estabelece rapidamente nos transplantados, que pode resultar em perda do enxerto (LÓPEZ-

LABRADOR, 2008). Assim, a erradicação viral, em qualquer estágio de fibrose hepática, além de prevenir a progressão da doença, é a única intervenção que pode reduzir a mortalidade relacionada ao HCV, diminuir os custos associados ao manejo de complicações como internações e transplantes e melhorar a qualidade de vida dos pacientes infectados (BRASIL, 2012a; VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011).

2.2. Tratamento

Os esforços para desenvolver uma terapia para a hepatite C crônica iniciaram-se em meados da década de 1980, quando o interferon (IFN) foi empiricamente testado após a demonstração de sua atividade contra outros vírus (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011). Atualmente o IFN- α , a ribavirina, o IFN- α peguilado, e os novos inibidores de protease (IP), ou agentes antivirais diretos (DAA), boceprevir e telaprevir, são os fármacos disponíveis para o tratamento da hepatite C no Brasil (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2013b).

IFNs são glicoproteínas naturais produzidas pelas células do sistema imunológico em resposta aos organismos infecciosos e/ou células tumorais. São dotados de ações antiviral, antitumoral, antiproliferativa e imunomoduladoras em vários órgãos e linhas celulares. O IFN- α é uma citocina inata e, quando ligada ao receptor, desencadeia uma cascata de reações intracelulares que ativam vários genes induzíveis pelo IFN, levando à síntese de proteínas induzidas por IFN, que parecem inibir a multiplicação do vírus dentro de células individuais. Além disso, o IFN- α também se liga às células imunológicas desencadeando uma via complexa e intrincada, que resulta em interações complexas com a cascata de citocinas. Além disso, induz um estado antiviral não-vírus-específico nas células infectadas, resultando na inibição direta de replicação viral, e no reforço da resposta imune antiviral específica do hospedeiro por meio de estímulos imunomoduladores IFN-relacionados (ASSELAH; MARCELLIN, 2011; VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011).

IFN- α recombinante em uma dose de 3.000.000-6.000.000 UI, três vezes por semana, por 48 semanas, foi o primeiro regime terapêutico para hepatite C crônica, mas se alcançava apenas 10 – 20% de taxas de resposta virológica sustentada (RVS). A RVS é definida como ausência do RNA do HCV detectável seis meses após o fim do tratamento, indicando a cura da infecção pelo HCV (BRASIL, 2012a; VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011).

Os efeitos do IFN são amplos e não apenas limitados a sua atividade antiviral. Como o IFN exerce suas ações por meio de receptores que estão presentes em vários tecidos, ele pode ser benéfico em outras doenças, como melanoma e leucemia, mas também pode acarretar efeitos colaterais e eventos adversos. Os mais comuns incluem a fadiga (54%), dor de cabeça (47%), pirexia (43%), mialgia (42%), alterações hematológicas (2-34%), calafrios (24%) e sintomas psiquiátricos (22-37%). Os eventos adversos exigem redução da dose ou interrupção do tratamento em até 32% dos pacientes, resultando potencialmente em taxas de RVS subótima (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011).

A ribavirina, que hoje faz parte da terapia padrão, foi aprovada em 1998 nos EUA, pela *Food and Drug Administration* (FDA) (BRILLANTI; MAZZELLA; RODA, 2011). É um análogo de nucleosídeo, que por meio de mecanismos de ação ainda mal caracterizados, tem uma atividade transitória quando em monoterapia, mas, em conjunto com o IFN, melhora significativamente a resposta ao tratamento (CHEN; NJOROGÉ, 2010). A ribavirina parece aumentar a segunda e terceira fases do decaimento viral, limitando assim as recidivas, especialmente em pacientes com resposta subótima ao IFN (MORI et al., 2011; THOMAS et al., 2011).

Existem pelo menos cinco mecanismos propostos pelos quais a ribavirina exerce sua atividade antiviral. A ribavirina pode agir como mutagênico por meio da sua incorporação no genoma do HCV, ou atuar como um inibidor da RNA polimerase RNA-dependente. Ao contrário dessas duas hipóteses, que impactam diretamente no ciclo de vida do vírus, há outros três de mecanismos de ação indiretos. Alguns estudos indicam que a ribavirina pode inibir a inosina-monofosfato desidrogenase (IMPDH), resultando na depleção dos *pools* de guanosina trifosfato (GTP) intracelulares, que são necessárias para a replicação viral de forma eficiente. Também já foi demonstrado que esse medicamento estimula uma resposta antiviral tipo Th1, favorecendo a eliminação viral ou, ainda, modulando a expressão de genes estimulados por IFN (MORI et al., 2011; THOMAS et al., 2011). Os eventos adversos mais comuns associados à ribavirina incluem anemia hemolítica, fadiga, reações dermatológicas e gota. Esse fármaco também é abortivo, carcinogênico e teratogênico (US PHARM, 2009).

Embora a adição da ribavirina tenha resultado em melhorias na taxa de RVS, alcançando 41-43%, alterações nas propriedades farmacocinéticas do IFN- α , levou a maiores aumentos nas taxas de RVS (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011). Por exemplo, o processo de modificação de moléculas por conjugação covalente com polietileno glicol teve o objetivo de reforçar a entrega de moléculas terapêuticas (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO,

2011). Por esta razão o IFN- α peguilado (pegIFN- α) foi desenvolvido e registrado comercialmente em 2001-2002 no Brasil.

Hoje, mesmo com o tratamento padrão atual, pegIFN- α em combinação com a ribavirina, com duração de 24 a 72 semanas, as taxas de RVS, em alguns casos, ainda não alcançam 50% (LANGE; SARRAZIN; ZEUZEM, 2010; VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011). Este tratamento padrão da hepatite C crônica estimula o sistema imunológico, interferindo de uma maneira não específica com a replicação viral (KWO et al., 2010). Além disso, a eficácia dessa terapia combinada é prejudicada pela redução da concentração de hemoglobina e, conseqüentemente, por anemia, que ocorre pela supressão da hematopoese devido ao pegIFN e hemólise devido à ribavirina, levando à redução de dose ou suspensão da ribavirina (BRILLANTI; MAZZELLA; RODA, 2011).

A capacidade de atingir a RVS é dependente de inúmeros fatores, incluindo fatores virológicos, como o genótipo e a carga viral; e do hospedeiro, como idade, diabetes, esteatose, consumo de álcool, entre outros; bem como a eficácia dos regimes de tratamento (ASSELAH et al., 2010; FRIED, 2011). Baseado na carga viral basal e na velocidade de resposta virológica durante o tratamento, a individualização da duração do tratamento é possível. No entanto, esta abordagem não é suficiente para melhorar substancialmente as taxas de RVS (KRONENBERGER; ZEUZEM, 2009). Por essa razão, os importantes avanços dos sistemas de cultura de células e ensaios de replicação da última década, juntamente com o conhecimento do ciclo de vida e da estrutura das proteínas do HCV, tornaram-se importantes ferramentas para desenvolver e estudar possíveis agentes antivirais diretos (DAA) contra HCV (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011).

O genoma do HCV é composto de aproximadamente 9.600 bases, que codifica uma poliproteína única de cerca de 3000 aminoácidos, flanqueada por regiões não traduzidas (5' e 3' UTR). A poliproteína viral é composta por quatro proteínas estruturais, seguida por seis proteínas não estruturais (NS) que desempenham um papel essencial na replicação viral (MORI et al., 2011; WHITE et al., 2010). O ciclo de vida do HCV começa com a ligação do vírion a seu receptor específico. O RNA do vírus serve como modelo para a replicação viral e como um RNA mensageiro para a produção viral. Com a tradução, formam-se as poliproteínas, que são clivadas pelas proteases. Então, ocorre a montagem viral. Potencialmente, cada passo do ciclo viral é um alvo para o desenvolvimento de fármacos (ASSELAH; MARCELLIN, 2011).

O ciluprevir (BILN-2061), da Boehringer Ingelheim, foi o primeiro inibidor de protease NS3, demonstrando uma rápida redução da carga viral em humanos. O

desenvolvimento de ciluprevir foi interrompido porque o composto, em doses elevadas, apresentou toxicidade cardíaca em macacos (CHEN; NJORGE, 2010; LANGE; SARRAZIN; ZEUZEM, 2010).

Logo após o BILN-2061, dois outros inibidores de protease NS3/4A, Incivo® (telaprevir - Vertex Pharmaceuticals, de Cambridge, MA, EUA) e Victrelis® (boceprevir - Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, NJ, EUA) avançaram para os estudos clínicos em humanos, sendo aprovados em maio de 2011, pela FDA nos EUA (CHEN; NJORGE, 2010). A protease NS3/NS4A (proteína não estrutural 3, ligada à proteína não estrutural 4, que é seu cofator) é necessária para a replicação viral, com sua função principal sendo o processamento pós-traducional, catalisando a clivagem das junções das proteínas não-estruturais para formar proteínas funcionais (GHOSAL et al., 2011; VENKATRAMAN, 2010).

Se de um lado, tanto o telaprevir como o boceprevir apresentam uma forte atividade antiviral contra o HCV-1, resultando em taxas significativamente superiores ao que é atualmente possível com pegIFN- α mais ribavirina (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011), esses novos DAAs também podem ocasionar efeitos colaterais, como anemia, rash cutâneo e os efeitos gastrointestinais, que podem resultar em mais abandono de tratamento (VEZALI; AGHEMO; COLOMBO, 2011). Além disso, uma resposta sustentada antiviral é negativamente influenciada pelo rápido aparecimento de cepas HCV-resistentes no domínio NS3, uma vez que estas alterações nos aminoácidos resultam em atividade antiviral reduzida ou nula do fármaco. Como o efeito antiviral induzido pelo IFN não é debilitado por essas cepas NS3-resistentes, a terapia precisa ser composta também pelo pegIFN- α , como mostrado pelos estudos de Fase II e III desses medicamentos. Esses mesmos estudos têm demonstrado claramente que a ribavirina também é essencial com essa primeira geração de DAA, pois determina maiores taxas de RVS, menor avanço e menores taxas de recidivas tanto em pacientes virgens de tratamento como nos experimentados com o tratamento padrão (BACON et al., 2011; JACOBSON et al., 2011; POORDAD et al., 2011; ZEUZEM et al., 2011).

No Brasil, o boceprevir, comercializado como Victrelis® (MSD), e o telaprevir, comercializado como Incivo® (Vertex), foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para o tratamento da Hepatite C crônica em 2011 (BRASIL, 2011b; BRASIL, 2011c). Eles são indicados em associação com pegIFN- α e ribavirina para pacientes adultos infectados por HCV-1, com doença hepática compensada, virgens de tratamento, ou não respondedores ou recidivantes ao tratamento anterior (Bula Victrelis, Bula Incivo).

2.2.1 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

O tratamento da hepatite C no Brasil segue o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite Viral C e Coinfecções, publicado em 2011 (BRASIL, 2011a). Em 2012, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) aprovou sua incorporação ao arsenal terapêutico do SUS (BRASIL, 2012a).

Ao longo de 2013, após a incorporação dos inibidores de protease (IPs) no SUS, saíram dois suplementos do PCDT, em janeiro e em outubro de 2013, com as recomendações e estratégias para utilização desses medicamentos (BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013b).

As recomendações finais desta publicação indicam os IPs para dois grupos de pacientes, com classificação de fibrose maior que F2 (ou seja, F3 e F4): a) pacientes sem tratamento prévio (virgens de tratamento); b) retratamento daqueles que não responderam previamente ao tratamento convencional (PR) – recidivantes, não respondedores parciais e nulos de resposta (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2013b).

O paciente recidivante é aquele que apresenta HCV-RNA indetectável ao final do tratamento, mas não atinge resposta virológica sustentada (RVS). O não respondedor pode ser classificado em respondedor parcial, quando apresenta uma queda de mais de 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento, mas chega ao final do tratamento com HCV-RNA detectável; ou nulo de resposta, que é o paciente que não apresenta uma queda de pelo menos 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento (BRASIL, 2012a).

O telaprevir está recomendado para pacientes com cirrose hepática compensada (classificação histológica METAVIR F4 ou evidências menos invasivas de cirrose), e para pacientes METAVIR F3 nulos de resposta a tratamento prévio com a terapia dupla. A escolha por este IP baseia-se nos ensaios clínicos publicados que incluíram maior número de pacientes com classificação histológica Metavir F4/cirrose. O telaprevir também foi o único IP que incluiu pacientes nulos de resposta a tratamento prévio nesses estudos. O boceprevir pode ser considerado para pacientes com fibrose avançada (Metavir F3 e F4/cirrose), de acordo com critérios de individualização de tratamento que impeçam o uso de telaprevir por 12 semanas, com base em relatório médico detalhado e avaliação da relação risco-benefício (BRASIL, 2013b).

Nos pacientes com diagnóstico histológico METAVIR F2 há mais de três anos, e previamente tratados com PEG-IFN + RBV, recomenda-se avaliação criteriosa,

preferencialmente não invasiva, considerando-se uma possível evolução para METAVIR F3 e, com isso, sua inclusão na terapia tripla, considerando a historia natural da doença. Os pacientes com classificação de fibrose $\leq$ F2 que não responderem ao tratamento padrão atual (PegIFN mais ribavirina), devem aguardar o desenvolvimento de novos antivirais, com perfil de segurança e eficácia mais favoráveis; esta recomendação considera o baixo risco de complicações neste estágio de doença e sua lenta progressão (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2013b).

O esquema de tratamento recomendado tem duração de 24 a 72 semanas (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2013b):

- pegIFN alfa-2a, 180 mcg, subcutâneo (SC), 1 vez por semana ou pegIFN alfa-2b, 1,5 mcg/kg, SC, 1 vez por semana;
- ribavirina 15mg/kg/dia, via oral (dose diária dividida de 12 em 12 horas);
- telaprevir (comprimidos de 375 mg), 750 mg, administrada a cada 8 horas por via oral, juntamente com alimentos (533 kcal; 21g de gordura) ou boceprevir (cápsulas de 200 mg), 800mg, administrada a cada 8 horas por via oral, juntamente com alimentos (uma refeição ou lanche).

Durante o tratamento, faz-se o monitoramento de RNA-HCV. De forma geral, na semana 4, avalia-se possibilidade de resistência ao inibidor de protease. Na semana 12, mede-se o RNA-HCV. Nessa semana de tratamento avalia-se a resposta virológica precoce (RVP), ou seja, se houve declínio maior que 2 log do nível basal (RVP parcial) de HCV-RNA ou indetectação (RVP total). Se indetectável, ou seja, se houve RVP total, mantém-se o tratamento até a semana 48. Se a RVP for parcial, mantém-se o tratamento até a semana 24, quando se faz uma nova avaliação. Na semana 24, se os níveis de RNA-HCV forem detectáveis, deve-se suspender o tratamento. Caso esteja indetectável, considera-se o tratamento até a semana 72. Se na semana 12, o RNA-HCV tiver uma redução <2 log, deve-se suspender o tratamento. A avaliação da RVS, feita 24 semanas após o fim do tratamento, deve ser realizada sempre que o tratamento for completo (48 ou 72 semanas) (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2013b).

O tratamento com boceprevir deve necessariamente ser precedido por 4 semanas de uso da terapia dupla com interferon peguilhado e ribavirina. Esse período é denominado de “*lead-in*” e é obrigatório no esquema de tratamento com boceprevir (FIGURA 1). O esquema

terapêutico com essa terapia segue as recomendações descritas no QUADRO 3 (BRASIL, 2012a; BRASIL, 2013b).

FIGURA 1 - Esquema terapêutico com boceprevir, mostrando o período de lead-in e as semanas em que deve ser realizado monitoramento do tratamento. (Fonte: adaptado de BRASIL, 2013b)

QUADRO 3 - Esquema terapêutico com boceprevir, de acordo com o suplemento 2 do PCDT para Hepatite Viral C e Coinfecções. Fonte: BRASIL, 2013b.

Semana 0	início da terapia dupla (PR), com coleta de HCV-RNA pré-tratamento;
Semana 4	HCV-RNA pré-terapia tripla pode ser realizado para ajudar nas decisões durante a terapia tripla;
Semana 12	HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência a BOC): • Se > 100 UI/mL – descontinuar todo tratamento
Semana 24	HCV-RNA quantitativo (impacto na resistência a BOC): • Se detectável – descontinuar todo tratamento
Semana 48	HCV-RNA para avaliação da resposta ao término do tratamento: • Se detectável – Respondedor parcial • Se indetectável – HCV-RNA após 6 meses para avaliar RVS

O PCDT recomenda que sejam realizadas consultas médicas semanais nos primeiros 30 dias da terapia tripla, e a seguir, mensais. Durante a terapia tripla, caso o paciente apresente anemia como evento adverso ao tratamento, pode se realizar redução da dose de RBV, manejo com alfaepoetina (EPO) e/ou hemotransfusão, a critério clínico. A EPO deve ser indicada se Hb ≤ 11 g/dL, com posologia de até 40.000 UI, SC, a cada semana. Pacientes com neutropenia significativa (neutrófilos $< 750/\text{mm}^3$), principalmente na presença de cirrose, devem receber filgrastima (G-CSF), na dose 300mcg, SC, 1 a 2 vezes por semana, até que os neutrófilos se mantenham $> 750/\text{mm}^3$. Pacientes com plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$ deverão ter a

dose de IFN reduzida (de 180 para 135mcg ou de 1,5 para 1,0mcg) e, para aqueles com plaquetas $< 25.000/mm^3$, recomenda-se a suspensão do tratamento (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2013a; BRASIL, 2013b).

2.3 Avaliação de Tecnologias em Saúde

O conceito de “Avaliação de tecnologias em saúde” (ATS) foi inicialmente estabelecido em 1978 pelo *Office of Technology Assessment* (EUA) como um “campo multidisciplinar de análises políticas, estudando as implicações médicas, econômicas, sociais e éticas de desenvolvimento, difusão e uso da tecnologia em saúde” (LUCE et al., 2010; TANNUS et al., 2009).

Tecnologias em saúde são medicamentos, vacinas, equipamentos e procedimentos; sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte; bem como programas e protocolos assistenciais, por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população (TANNUS et al., 2009; NITA et al., 2010a).

De maneira mais simples, a ATS pode ser definida como um processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde, das consequências econômicas e sociais resultantes da aplicação de uma tecnologia em saúde, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos em sua utilização (TANNUS et al., 2009; NITA et al., 2010a). Esse tipo de avaliação pesquisa a eficiência técnica e a alocativa no uso de recursos. A eficiência técnica maximiza o uso dos recursos e os resultados obtidos, garantindo que não haja desperdício. A eficiência alocativa, por outro lado, consiste na distribuição dos recursos entre as diferentes intervenções, de modo a se atingir o melhor resultado possível e socialmente desejado (LOPERT; LANG; HILL, 2003; HUTUBESEY; CHISHOLM; EDEJER, 2003).

Os estudos de economia da saúde, habitualmente denominados estudos de farmacoeconomia, quando tratamos de medicamentos especificamente, fazem parte da ATS (NITA et al., 2010a).

A Farmacoeconomia é definida como a descrição, a análise e a comparação dos custos e das consequências de dois ou mais tratamentos farmacológicos que competem entre si, com o objetivo de conciliar as necessidades terapêuticas com as possibilidades de custeio. A

necessidade de redução de custos em políticas públicas e privadas de saúde e ao mesmo tempo, a necessidade de ampla discussão ética para seu emprego, suscitam cada vez mais a aplicação dos princípios da economia ao estudo dos medicamentos e às práticas da saúde, visando à otimização do uso de recursos financeiros e à minimização do prejuízo na qualidade do tratamento, ou seja, estabelecendo a relação de custos, sua viabilidade e os benefícios reais de ações em saúde. (GUIMARÃES et al., 2007; NITA et al., 2010a; ZANINI, 2001)

O primeiro elemento de um estudo da farmacoeconomia é o resultado econômico, ou seja, os custos. Os serviços de saúde e a política de saúde em geral têm custos que afetam o bem estar das populações. Os serviços de saúde representam um enorme comprometimento de recursos – humanos (dedicação, trabalho e qualificações), matérias-primas e capital (investimentos e juros) – indisponíveis, portanto, para outras formas de produção. Por outro lado, o objetivo final das atividades relacionadas com a saúde das pessoas não é a redução das doenças, e nem a promoção da saúde, mas sim o aprimoramento do bem estar humano (BROUWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAP, 2001; FELICISSIMO, 2000).

Custo refere-se ao valor total dos produtos e serviços consumidos na consecução de determinada atividade durante um período de referência, considerando-se tanto o custo explícito, ou seja, valor efetivamente despendido, quanto o custo implícito ou de oportunidade, que representa o valor de uma alternativa abandonada em virtude da opção realizada (SARTI; CYRILLO, 2010). Os custos podem ser classificados de diferentes maneiras: em custos fixos, que independe de aumentos ou diminuições no volume de produtos, e variáveis, que depende diretamente do volume de produção; em custos médios, que inclui os custos fixos e variáveis da produção dividido pelo número de unidades produzidas, e em custo marginal, que é o custo adicional para a produção de uma unidade extra do produto. E ainda, podem ser divididos em custos primários, que é a soma de matéria-prima e mão de obra direta, e custos de transformação, que é a soma de todos os custos de produção exceto os relativos a matérias-primas e outros eventuais adquiridos e empregados pela empresa sem nenhuma modificação (BROUWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAP, 2001; MARTINS, 1987).

Em farmacoeconomia, os custos são, geralmente, classificados em diretos, indiretos e intangíveis (GUIMARÃES et al., 2007; BRASIL, 2008; SARTI; CYRILLO, 2010).

Os custos diretos referem-se aos custos dos recursos efetivamente utilizados nas intervenções. Esse tipo de custos implica retirada financeira real e imediata, incluindo recursos tais como bens físicos, trabalho e tempo. São exemplos, o uso de materiais e medicamentos, salários de profissionais de saúde (horas trabalhadas), exames realizados,

despesas administrativas e outros eventos. Esse tipo de custo pode ainda ser dividido em custos diretos médicos ou específicos, quando são estritamente relacionados às ações em saúde necessárias à intervenção; e custos diretos não-médicos ou não específicos, relacionados ao apoio e operacionalização da intervenção, como a infraestrutura, transporte ao consultório/hospital, alimentação e acomodação necessárias para a família e pacientes durante o tratamento (BROUWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAP, 2001; SARTI; CYRILLO, 2010; MARTINS, 1987).

Os custos indiretos consistem em ganhos não realizados, ou seja, à produtividade perdida resultante da morbidade ou mortalidade e envolvem o próprio paciente e seus acompanhantes, por exemplo, perda temporária ou definitiva da capacidade de trabalho, alteração na qualidade de vida. Tanto os custos diretos como os indiretos são tipicamente apresentados em termos monetários (BROUWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAP, 2001; SARTI; CYRILLO, 2010).

O custo intangível se refere à dor, ao sofrimento, ansiedade, fadiga e outros aspectos impostos pela doença, e ao seu tratamento, e é tipicamente mais difícil de se quantificar (GUIMARÃES et al., 2007; RASCATI, 2010a; SARTI; CYRILLO, 2010; TANNUS et al., 2009).

O segundo elemento da análise farmacoeconômica é a consequência ou o resultado do tratamento, mensurado por intermédio dos desfechos clínicos ou humanísticos (GUIMARÃES et al., 2007).

Desfechos clínicos são os eventos médicos que ocorrem como resultado da doença ou tratamento, ou seja, são as variáveis- resposta ou achados que permitem estabelecer um perfil de eficácia e/ou segurança de um medicamento. Os desfechos podem ser intermediários ou finais. Os desfechos finais são os de maior impacto para o paciente ou sociedade, tais como cura, morte ou erradicação de uma infecção. O desfecho intermediário deve apresentar alta correlação com o desfecho final, ou seja, o medicamento deve agir e alterar o desfecho intermediário e causar uma alteração proporcional no desfecho final (RACHED et al., 2010; TANNUS et al., 2009). Em geral, os desfechos clínicos para os estudos de custo-efetividade derivam de estudos clínicos (preferencialmente controlados, randomizados e duplo-cegos), estudos de coorte ou estudos observacionais (GUIMARÃES et al., 2007).

Os desfechos humanísticos, por outro lado, são relacionados à satisfação e qualidade de vida, e compreendem uma auto-avaliação feita pelo paciente do impacto da doença ou tratamento sobre sua vida e bem-estar (TANNUS et al., 2009).

2.3.1 A análise farmacoecônômica

Um estudo farmacoecônômico geralmente inclui alguns componentes significativos para uma avaliação econômica, a fim de se alcançar resultados críveis e úteis, como pode ser observado na FIGURA 2 (NITA et al., 2010b; RASCATI, 2010b).

FIGURA 2 - Componentes significativos de um estudo farmacoecônômico. Fonte: NITA et al., 2010b; RASCATI, 2010b.

Em uma análise farmacoecônômica, o objetivo do estudo deve ser claramente declarado e deve possibilitar a obtenção de sua resposta, incluindo o tipo de análise, o que irá se analisar e onde. Tendo o objetivo definido, deve-se escolher a perspectiva e o horizonte temporal. A perspectiva é a identificação de quem são os custos relevantes com base no propósito do estudo, ou seja, se os custos são do paciente, hospital, empresa, seguro de saúde ou da sociedade, possibilitando medir os custos envolvidos. O horizonte temporal é o período de tempo em que a avaliação econômica será feita (GLICK; POLSKY; SCHULMAN, 2001; RASCATI, 2010b).

A análise das alternativas inclui a seleção das melhores opções clínicas ou as utilizadas com mais frequência (RASCATI, 2010b). A partir dessa seleção, é possível medir os desfechos. Esses desfechos podem ser de eficácia ou de eventos adversos, obtidos de

estudos clínicos randomizados em condições controladas e ideais; ou de efetividade, que podem ser obtidos de bases de dados, estudos observacionais, dados de prática clínica, entre outras fontes (LUCE et al., 2010; RASCATI, 2010b; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001).

A eficácia diz respeito aos benefícios, consequências e resultados de um tratamento farmacológico, quando utilizado em condições relativamente ideais, controladas dos ensaios clínicos, enquanto que o efeito do tratamento na prática clínica ou nos cenários naturais é chamado de efetividade. (LUCE et al., 2010; TANNUS et al., 2009)

O estudo pode ser conduzido por quatro tipos gerais de análises completas: minimização de custo; custo-benefício; custo-efetividade e custo-utilidade. Nos quatro tipos a avaliação dos custos se faz de forma tradicional, ou seja, em unidades monetárias. A diferença entre elas se dá na forma de medir os desfechos decorrentes da intervenção. (BRASIL, 2008; TANNUS et al., 2009)

Na análise de minimização de custo, os desfechos clínicos das intervenções comparadas são equivalentes e, por isso, a análise tem o foco apenas nos custos. Esses estudos são úteis na comparação de apresentações farmacêuticas com dosagens ou quantidades de unidades diferentes ou equivalentes genéricos para os quais os efeitos são absolutamente semelhantes. (RACHED et al., 2010; ROBINSON, 1993; TANNUS et al., 2009)

Na análise de custo-benefício, tanto os custos como os desfechos (benefícios) são medidos em unidade monetária. Os resultados destas análises são apresentados em benefícios líquidos (benefícios da intervenção menos custos da intervenção). Esse tipo de análise contempla todos os aspectos da eficiência alocativa e pode ser muito útil na avaliação de programas com diferentes desfechos, para se determinar qual deles apresenta o maior benefício. Por ser um método em que custos e desfechos são relatados usando como métrica unidades monetárias, ele permite que os resultados sejam comparados com estudos de variados tipos de programas públicos com medições não similares de impactos para a saúde, auxiliando os tomadores de decisão a realizar seleções dentre vários programas ou estratégias (DRUMMOND et al., 2005a; BRASIL, 2008; SCULPHER, 2001).

A valoração dos desfechos pode ser feita por diferentes metodologias. Mais comumente, utiliza-se o método do capital humano, em que a utilização de uma tecnologia em saúde pode ser vista como o retorno em investimento que um indivíduo saudável produziria, considerando seu salário médio de mercado, ganhos e retornos no futuro (DRUMMOND et al., 2005a; BRASIL, 2008; SCULPHER, 2001). Outro método empregado denomina-se análise de preferências explícitas de vontade-de-pagar (*willingness-to-pay*), que envolve a aplicação de questionários com cenários hipotéticos de saúde e terapias em questão em que os

indivíduos devem escolher o valor máximo que estão dispostos a pagar pelo benefício oferecido ou aceitar pelo benefício removido (BRASIL, 2008). A principal limitação ou dificuldade dessa análise é a transformação monetária do benefício clínico. Quanto vale salvar uma vida em termos monetários? Por essa razão, ela não é muito utilizada na comparação de medicamentos ou terapias alternativas com grande frequência, devido às preocupações éticas relacionadas à atribuição de um valor monetário à vida humana (DRUMMOND et al., 2005a; RASCATI, 2010c; TANNUS et al., 2009).

Nas análises de custo-efetividade, por outro lado, os desfechos são medidos em unidades naturais de saúde, comumente utilizados na prática clínica, como anos de vida salvos, redução da pressão sanguínea ou erradicação da infecção. Essa unidade natural de saúde deve ser comum para todas as alternativas avaliadas e deve ser aquela com o impacto mais relevante para a análise. São as análises mais comumente realizadas, já que os dados de eficácia/ efetividade estão disponíveis para coleta ou na literatura e também são mais facilmente compreendidos pelos usuários da informação. Esse tipo de análise é muito útil para avaliar a eficiência técnica, ou seja, na comparação de duas intervenções que competem entre si (exclusivas) para o tratamento da mesma patologia ou condição de saúde. Geralmente, não é possível avaliar a eficiência alocativa, isto é, avaliar duas ou mais análises com alternativas de diferentes áreas terapêuticas a menos que tenham a mesma unidade de saúde como desfecho (DRUMMOND et al., 2005b; BRASIL, 2008; RACHED et al., 2010; RASCATI, 2010d; ROBINSON, 1993; TANNUS et al., 2009).

Devido às limitações das análises de custo-efetividade, como por exemplo, não se poder comparar resultados de estudos com unidades diferentes e não se poder combinar reduções em morbidade e mortalidade em um único índice, criou-se uma nova forma de medição, “*utility*”, geralmente traduzida para o português como Utilidade. Utilidade é uma medida quantitativa que avalia a preferência do paciente para determinada condição de saúde (DRUMMOND et al., 2005c; BRASIL, 2008; ROBINSON, 1993), são valores cardinais atribuídos a cada estado de saúde em uma escala que é estabelecida atribuindo o valor 1 ao melhor estado de saúde e 0 à morte.

Para se medir a utilidade, são usadas diferentes técnicas, como o *standard gamble* (aposta padrão), *time trade-off* (equivalência temporal) e o *visual analog scale* (escala visual analógica). A técnica de *standard gamble* é normalmente utilizada para doenças crônicas. Nessa técnica, considera-se duas alternativas: a alternativa 1 refere-se ao tratamento estudado, com dois possíveis desfechos: ou o paciente retorna a um estado de saúde perfeita e vive nesse estado o resto de sua vida, por um período de t anos (probabilidade = p), ou morre

imediatamente (probabilidade = $1-p$); a alternativa 2 significa a certeza de viver no estado crônico i (que está sendo avaliado) pelo resto de suas vidas (t anos). A probabilidade p é variada até que o respondedor seja indiferente entre as duas alternativas, no ponto em que o valor de preferência para o estado i para o tempo t seja apenas p . Com o objetivo de ser uma ferramenta mais simples e fácil de usar, porém com resultados comparáveis ao *standard gamble*, foi criado o método *time trade-off*. Nesse método, o respondedor escolhe entre duas alternativas: estado i por um tempo de vida t (expectativa de vida de um indivíduo com a condição clínica sendo avaliada), seguido por morte; ou saudável por um tempo $x < t$, seguido por morte. O tempo x é variado até que o respondedor seja indiferente entre as duas alternativas. Na técnica de escala visual analógica, são definidos dois estados como referência, geralmente saúde perfeita, que ganha pontuação 1 e morte, que ganha pontuação 0. Depois dessa definição inicial, os demais estados de saúde são avaliados e posicionados na escala, de acordo com as preferências a eles atribuídas (TEICH; NITA, 2010). Também podem ser utilizados instrumentos de avaliação de qualidade de vida, como por exemplo, questionários com diversos itens, para ponderar o tempo passado em diferentes estados de saúde com uma escala que varia de 1 (saúde perfeita) a 0 (morte). Um instrumento bastante empregado é o EQ-5D, questionário multidimensional, que avalia o nível de saúde do indivíduo (TEICH; NITA, 2010). Outro exemplo é o SF36 (*Short term 36*), que avalia oito domínios: físico, mental, social, dor, energia e vitalidade, problemas físicos, problemas emocionais e percepção de saúde. É importante que essas técnicas e instrumentos sejam adequados, válidos, que traduzam resultados importantes e incontestáveis para a prática clínica (DRUMMOND et al., 2005c; BRASIL, 2008; ROBINSON, 1993).

A medida de utilidade multiplicada pela quantificação da sobrevida do indivíduo é expresso como anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ), ou do inglês, *quality adjusted life year* (QALY), desfecho empregado nas análises de custo-utilidade. A técnica de AVAQ avalia de forma integrada os parâmetros tempo e qualidade de vida, levando em consideração os diferentes estados de saúde pelos quais ele passou ou pode passar (TEICH; NITA, 2010). Dessa forma, passou a ser possível incorporar vários desfechos de saúde relacionados à morbidade e à mortalidade e ainda, comparar impactos de programas diferentes (DRUMMOND et al., 2005c; BRASIL, 2008; ROBINSON, 1993; TANNUS et al., 2009).

Avaliando os custos e desfechos das duas alternativas em questão, pode-se ter como resultado quatro alternativas de comparação da nova intervenção em relação ao tratamento padrão: maiores custos e menor eficácia (custo incremental positivo e eficácia incremental negativa), ou seja, é dominada ou inferior; menores custos e maior eficácia (custo incremental

negativo e eficácia incremental positiva), isto é, é dominante ou “cost-saving”; menores custos e menor eficácia (custo incremental negativo e eficácia incremental negativa); maiores custos e maior eficácia (custo incremental positivo e eficácia incremental positiva) (FIGURA 3) (DRUMMOND et al., 2005b; BRASIL, 2008; RASCATI, 2010d; SMITH, 2010).

custo	(+)	dominada ou inferior	???
	(-)	???	dominante ou “cost-saving”
		(-)	(+) eficácia

FIGURA 3 - Representação das quatro alternativas de comparação das intervenções estudadas. Fonte: DRUMMOND, 2005b; RASCATI, 2010d.

Para essas duas últimas possibilidades, considera-se normalmente a razão custo-efetividade incremental (RCEI, do inglês *ICER*, *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) ou razão de custo-utilidade incremental (RCUI) da intervenção médica existente em relação à nova intervenção de interesse. Determina-se o custo adicional para se obter um incremento de uma unidade de benefício, quando uma opção é comparada a outra (DRUMMOND et al., 2005b; RASCATI, 2010d). Matematicamente, a RCEI pode ser expressa pela equação 1:

$$RCEI (RCUI) = \frac{\Delta \text{Custos}}{\Delta \text{Efeitos}} = \frac{\text{Custo A} - \text{Custo B}}{\text{Efeito A} - \text{Efeito B}} \quad (1)$$

em que, ΔCustos representa a mudança nos custos médios e $\Delta \text{Efeitos}$ representa a variação dos desfechos médios entre as duas intervenções consideradas (a e b) (BRIGGS, 2001; DRUMMOND et al., 2005b; BRASIL, 2008; RASCATI, 2010d; SMITH, 2010).

Obtendo-se uma RCEI ou RCUI, avalia-se o resultado obtido pela definição de um limiar de custo-efetividade, que tem por objetivo identificar valores que aquela sociedade considera viáveis, do ponto de vista econômico, de serem incorporados como custos adicionais no gasto da sociedade com a saúde. No Brasil, não há uma definição desses limiares, por isso, é consenso utilizar o estabelecido pela OMS (BRASIL, 2008). Esta organização considera uma intervenção “muito custo-efetiva” quando a RCEI é inferior a um PIB (produto interno bruto) per capita; “custo-efetiva”, quando esta razão é de 1 até 3 PIBs

per capita; e “não custo-efetiva”, quando é superior a três vezes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). Vale lembrar que esta recomendação foi feita para o desfecho AVAQ. Entretanto, como não há definições de limiar para outros desfechos, essa recomendação é extrapolada normalmente para outros desfechos, especialmente desfechos finais, como anos de vida ganhos ou sobrevida. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o PIB per capita brasileiro de 2013 é de R\$24.065,00 (IBGE, 2014a). Assim, se a intervenção apresentar uma RCEI menor que R\$72.195,00, ela será considerada custo-efetiva.

Tendo a RCEI/RCUI, o próximo passo de uma análise farmacoeconômica é realizar a análise de sensibilidade dos parâmetros envolvidos durante a pesquisa (GLICK; POLSKY; SCHULMAN, 2001; LOPERT; LANG; HILL, 2003; BRASIL, 2008). Em um estudo do tipo que envolve a sintetização de dados de variadas fontes secundárias dentro de um modelo analítico de decisão, há muitos parâmetros que estarão sujeitos à incerteza. Além disso, há incerteza associada ao processo de modelagem, e ainda, os dados obtidos de um estudo clínico. Devido a esse grau de incerteza encontrado em todas as avaliações econômicas, a análise de sensibilidade procura verificar se valores diferentes das estimativas utilizadas, por exemplo, de incidência da doença ou dos custos, mudam as conclusões do estudo. Essas análises não garantem que as conclusões sejam verdadeiras, mas revelam quais fatores tem maior efeito sobre o modelo e quais premissas têm maior impacto nas conclusões. Esse tipo de análise recalcula as razões de custo-efetividade considerando a modificação de um ou mais parâmetros do estudo. Se alterando uma variável chave, o resultado continua estável, então assume-se que o modelo seja insensível à variação desse parâmetro (BRASIL, 2008; BRIGGS, 2001; NITA; SECOLI; SARTI, 2010; TANNUS et al., 2009).

As análises de sensibilidade podem ser realizadas variando-se um parâmetro de cada vez, constituindo as análises univariadas, ou ainda, podem também ser realizadas análises multivariadas, em que inúmeras variáveis do modelo são modificadas simultaneamente. Esse tipo de recurso permite estabelecer o quanto o modelo é robusto em relação aos seus resultados, quando a alteração de valores de diversas variáveis do modelo não impactam de maneira significativa nos resultados da análise (BRASIL, 2008; BRIGGS, 2001; NITA; SECOLI; SARTI, 2010).

2.3.2 *Os modelos farmacoeconômicos*

Um modelo de análise de decisão ou farmacoeconômico pode ser definido como uma abordagem sistemática para simular a progressão da doença ao longo do tempo e estimar os benefícios clínicos e os custos das diferentes estratégias de tratamento, avaliando o impacto das intervenções sob uma condição de incerteza. Ele pode combinar dados de inúmeras fontes, como ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais, dados epidemiológicos, opinião de especialista, etc, seguindo premissas explícitas sobre a incidência e prognóstico da doença, a magnitude e duração dos riscos e benefícios do tratamento, os determinantes de utilização dos recursos de saúde, para produzir estimativas detalhadas de consequências clínicas e econômicas de diferentes alternativas. O modelo representa a complexidade do mundo real de uma forma mais simples e compreensível, simplificando a análise de problemas complexos para auxiliar na tomada de decisão. (KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; TANNUS et al., 2009; THORNTON; LILFORD; JOHNSON, 1992). Os mais conhecidos e utilizados nas publicações são árvore de decisão e modelo de Markov (DRUMMOND et al., 2005d; LANG; LOPERT; HILL, 2003).

Segundo Buxton e colaboradores (1997), que elaboraram um checklist para o desenvolvimento de modelos farmacoeconômicos, o modelo deve:

- ser explícito e representar de forma plausível a realidade que está sendo estudada;
- incluir variáveis e opções terapêuticas relevantes para o propósito do estudo;
- ser transparente na quantificação dos desfechos clínicos e econômicos, bem como na determinação das probabilidades;
- ser realista quanto ao padrão normal de tratamento da doença em questão;
- ser reprodutível pelo extenso conhecimento da estrutura do modelo e documentar apropriadamente as fontes de dados e os pressupostos incluídos no modelo;

- descrever e justificar o tipo de análise econômica que foi escolhida e a população na qual será aplicado;
- adotar de forma precisa a metodologia proposta reportando a razão custo/benefício para cada alternativa de medicamento junto com a análise de razão incremental;
- apontar os graus de incerteza nas estimativas e resultados, realizando análise de sensibilidade clara e abrangente, com justificativa do valor dos intervalos dos parâmetros escolhidos;
- validar os resultados por meio de comparações feitas com resultados de outros estudos e modelos (BUXTON et al., 1997).

A árvore de decisão (FIGURA 4) é um fluxograma que demonstra graficamente as intervenções e facilita o cálculo de valores necessários para compará-las. Esse modelo tem uma estrutura composta por nós (de decisão, de chance ou de probabilidade, e terminal ou de resultado), ramos e desfechos. O nó de decisão é representado por um quadrado e indica qual tecnologia/intervenção será seguida. Esse nó pode ter um número arbitrário de ramos que representam todas as escolhas possíveis envolvidas. Em seguida, aparecem os nós de chance, representados por um círculo, que descreve os vários eventos que estão sujeitos a uma probabilidade de ocorrência, ou seja, é a possibilidade que aquele evento ocorra ou a proporção esperada de uma coorte de pacientes que vivenciarão o evento. Por último, o nó terminal, representado por um triângulo, indica o valor de um determinado desfecho em saúde, por exemplo, morte ou cura (BIRKMEYER; LIU, 2003; DRUMMOND et al., 2005d; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; BRASIL, 2008; TANNUS et al., 2009).

A árvore de decisão permite modelar situações clínicas ou cenários pouco complexos e lineares. Quando o problema de saúde em questão envolve estados de saúde repetidos (por exemplo, infarto agudo do miocárdio em pacientes com angina estável), e concomitância de complicações ou desfechos clínicos, tais como a maioria das doenças crônicas, o modelo de Markov é mais utilizado (BRASIL, 2008; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; NITA et al., 2010b).

FIGURA 4 - Modelo de uma árvore de decisão. Fonte: KUNTZ; WEINSTEIN, 2001.

No modelo de Markov, a história natural da doença é capturada por meio da criação de estados de saúde que representam a progressão da doença. Estes estados de saúde são a sequência de eventos e decisões consecutivas que ocorrem durante ou após uma intervenção, como mostrado na FIGURA 5. Cada indivíduo no modelo deve residir em apenas um estado de saúde por vez (BRASIL, 2008; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; LANG; LOPERT; HILL, 2003; SIEBERT et al., 2009). Os estados de saúde podem ser transitórios (pessoas podem visitar o estado em diferentes momentos), temporários (uma pessoa pode permanecer no estado por apenas um ciclo) ou absorvedores (uma vez neste estado, não há mais saída – um exemplo é morte) (KUNTZ; WEINSTEIN, 2001).

FIGURA 5 - Modelo de Markov. Os estados de saúde são representados por círculos e as setas indicam as transições possíveis. O estado de saúde MORTO é um estado de absorção, indicando que os pacientes não poderão ir para outro estado de saúde nos ciclos posteriores. Fonte: DRUMMOND et al., 2005d; NITA et al., 2010b; RASCATI, 2010d; TANNUS et al., 2009.

Todos os eventos de interesse são modelados como transições de um estado para o outro. A probabilidade de mudar de um estado para o outro é chamado de probabilidade de transição e o tempo determinado para essa transição é definido como ciclo de Markov (DRUMMOND et al., 2005d; BRASIL, 2008; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; LANG; LOPERT; HILL, 2003; SIEBERT et al., 2009). A duração de cada ciclo, isto é, o tempo em que cada paciente fica em um estado de saúde, deve ser escolhida para representar um intervalo de tempo clinicamente significativo, dependendo do tempo de ocorrência dos eventos na história da doença e da expectativa de vida da população. Se o modelo analisa a vida toda de um paciente e os eventos são relativamente raros, cada ciclo pode ter a duração de um ano (KUNTZ; WEINSTEIN, 2001). Deve-se também definir o horizonte temporal da análise, ou seja, o período de tempo em que a avaliação econômica será feita. O horizonte temporal depende da doença que está sendo estudada e deve ser longo o suficiente para captar todos os efeitos das estratégias a serem comparadas. (DRUMMOND et al., 2005d; FRIED, 2011; GLICK; POLSKY; SCHULMAN, 2001; BRASIL, 2012a; THOMAS et al., 2011). Ao mesmo tempo, deve-se levar em conta a disponibilidade de dados e as incertezas de extrapolação dos resultados pelo tempo devido à duração dos ensaios clínicos e outros estudos utilizados na alimentação do modelo (BENBASSAT; BAUMAL, 2007; DRUMMOND et al., 2005d).

Para a hepatite C, alguns pacientes podem desenvolver doença hepática progressiva como, por exemplo, a cirrose. Alguns podem morrer, como ocorre na população em geral, enquanto muitos, provavelmente, continuarão no mesmo estado de saúde. Com o tempo, alguns dos pacientes com cirrose podem desenvolver hepatocarcinoma ou cirrose descompensada, e alguns destes poderão receber um transplante de fígado, como demonstrado na FIGURA 6 (RAJENDRA; WONG, 2007; RAY; THOMAS, 2010).

FIGURA 6 - História natural da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV). Traduzido da fonte: RAY; THOMAS (2010).

O modelo de Markov normalmente é avaliado por uma simulação de coorte, isto é, uma coorte hipotética de pessoas entra no modelo de acordo com a distribuição de prevalência da doença. A cada ciclo, são aplicadas as probabilidades de transição e a coorte se move de um estado para outro, seguindo as possibilidades existentes (DRUMMOND et al., 2005d; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; RASCATI, 2010d).

Quando o modelo se estende por um horizonte temporal maior do que um ano, geralmente aplica-se uma taxa de desconto. Desconto é um procedimento matemático para ajustar custos e benefícios da intervenção que ocorrerá no futuro para o valor presente. Este é o conceito da preferência temporal, em que os custos e os benefícios são “descontados” para refletir o fato que o dinheiro gasto ou economizado no futuro não tem o mesmo valor daquele gasto ou economizado hoje (SEVERENS; MILNE, 2004). Não existe uma concordância geral sobre a taxa de desconto apropriada. Sua escolha deve considerar a racionalidade do processo de decisão e do ambiente econômico de cada sociedade. Drummond e colaboradores (2005d), recomendam o uso da mesma taxa utilizada para o desconto dos custos e dos resultados. No Brasil, as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a) sugere padronizar as taxas de desconto de custos e resultados em saúde em 5% ao ano.

2.4 Justificativa

O avanço tecnológico das últimas décadas proporcionou melhorias na qualidade da saúde da população e redução nas taxas de mortalidade de um número considerável de doenças. Entretanto, a grande oferta destas novas tecnologias torna necessário que, além dos benefícios, seus riscos e custos sejam avaliados no processo de tomada de decisão para disponibilizá-las ao sistema de saúde, promovendo o uso racional de tecnologias (CAPUCHO et al., 2012; BRASIL, 2008).

A avaliação econômica é uma das ferramentas que podem contribuir para a decisão entre o uso dos diferentes recursos. Devido ao crescimento contínuo dos gastos em saúde, a produção cada vez maior de novas tecnologias e as alterações ocorridas no perfil epidemiológico das populações nas últimas décadas, os processos de análise dos benefícios para a saúde e das consequências econômicas e sociais do emprego de novas tecnologias em saúde, considerando os aspectos relacionados à segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos e custo-efetividade são cada vez mais importantes (BRASIL, 2007). A decisão a respeito da incorporação de uma tecnologia pelo sistema de saúde, seja público ou privado, deve ser baseada em revisão sistematizada, crítica e criteriosa da literatura disponível (CAPUCHO et al., 2012). Entretanto, conforme as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a), “os resultados das avaliações econômicas não devem servir como único ou principal determinante nas decisões em saúde e no difícil processo de planejar serviços e sistemas de saúde”, devendo ser avaliadas outras dimensões, como questões éticas, de equidade, e as preferências da sociedade em questão.

A hepatite C causada pelo genótipo 1 é geralmente mais refratária ao tratamento. Estudos comparativos demonstraram menores taxas de resposta quando comparadas às taxas entre os infectados com genótipo 2 e 3 (US PHARM, 2009). Os pacientes com genótipo 1, especialmente os previamente experimentados e que não alcançaram a RVS com este tratamento padrão atual, representam um desafio permanente (BRASIL, 2012a).

Assim, a escassez dos recursos na área da saúde e a complexidade diagnóstica e terapêutica da hepatite viral C causada pelo genótipo 1 impõem a necessidade de avaliar se essa nova classe terapêutica de inibidores de protease é custo-efetiva.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo Geral

Realizar análise de custo-efetividade da adição de boceprevir à terapia padrão de combinação dupla (pegIFN e ribavirina), no tratamento da hepatite C crônica causada pelo genótipo 1, em pacientes virgens de tratamento em todos os graus de fibrose.

3.2. Objetivos específicos

- Construir modelo de Markov de acordo com a prática clínica brasileira;
- Estimar as probabilidades de transição para alimentar o modelo;
- Realizar revisão sistemática da literatura de eficácia e segurança do tratamento com boceprevir;
- Pesquisar custos diretos da doença sob a perspectiva do SUS;
- Calcular a razão de custo-efetividade incremental e realizar análise de sensibilidade.

4. MÉTODOS

Este trabalho segue o modelo proposto de elaboração de estudos de avaliação de tecnologias em saúde, elaborado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a). Em métodos, foram descritos as fontes de busca, os métodos de coleta dos dados para alimentação do modelo, e os critérios para definição dos parâmetros e premissas utilizados, bem como os passos para construção e cálculo desse modelo.

4.1. Tipo do Estudo

Trata-se de uma avaliação econômica em saúde, do tipo análise de custo-efetividade, em que os custos foram expressos em unidade monetária local (R\$) e os desfechos em anos de vida ganhos (AVG).

4.2. Desenho do Modelo

Foi construído um modelo de Markov, um sistema analítico desenvolvido em planilha Microsoft Excel - Microsoft Office Professional Plus 2010 (® 2010 Microsoft Corporation). Para a construção desse modelo, seguiram-se quatro etapas: (1) definição dos estados de saúde do modelo, que devem refletir toda a história clínica relevante, associados à doença e tratamento ao longo do tempo; (2) definição do tamanho do ciclo e (3) do conjunto de probabilidades de transição; e, (4) coleta dos custos e desfechos para cada estado de saúde (DRUMMOND et al., 2005d; GLICK; POLSKY; SCHULMAN, 2001, RASCATI, 2010d).

Para a definição das 3 primeiras etapas, foi realizada uma revisão nas bases de dados Pubmed e Lilacs, com o objetivo de encontrar publicações que utilizavam modelos de Markov, desenvolvidos para Hepatite C crônica. As palavras chave utilizadas foram “*cost-effectiveness and chronic hepatitis c and markov*”, de janeiro de 2008 a dezembro de 2012, incluindo artigos com texto completo e que contivessem as palavras chave no título/resumo.

Também foram analisadas publicações de agências reguladoras, desde que apresentassem estudos completos de custo-efetividade.

A partir do resultado da revisão acima, as publicações selecionadas foram avaliadas e os estados de saúde do modelo foram definidos. Também a escolha do tamanho do ciclo e do horizonte temporal foi baseada na avaliação das publicações encontradas na revisão, levando-se em conta a história natural da hepatite C, no tempo para ocorrência de um evento e na expectativa de vida dos pacientes.

Para determinação das probabilidades de transição, foram recuperadas as referências das publicações encontradas na revisão feita. As probabilidades de transição foram obtidas dos artigos recuperados, analisando-se a data de publicação e o tamanho amostral.

Por último, para cada estado de saúde, os custos e desfechos foram estimados por ciclo durante todo o horizonte temporal. Os métodos de coleta dos custos e desfechos estão descritos nos itens 3.3 e 3.5. Essa estimativa foi feita para as duas intervenções consideradas, terapia padrão dupla e terapia tripla. Por fim, o total de custos e o total de desfechos foram somados para todos os ciclos. Esses valores foram utilizados então para cálculo da Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) (DRUMMOND, 2005d; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001).

4.3. Caracterização e mensuração dos desfechos

Para a obtenção dos dados clínicos, foi feita uma revisão sistemática (BRASIL. 2009a), cujo objetivo foi responder à pergunta: “O uso da terapia tripla com boceprevir para tratamento da Hepatite C crônica causada por genótipo 1 é eficaz e seguro quando comparado à terapia padrão dupla?”. Essa questão foi estruturada no formato PICOT, de acordo com o recomendado pelo Ministério da Saúde (BRASIL. 2011d), conforme QUADRO 4 (BRASIL. 2011d; NITA et al., 2010b).

QUADRO 4 - Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOT)

P – População	Pacientes com hepatite C crônica genótipo 1
I - Intervenção (tecnologia)	Boceprevir + pegIFN + ribavirina (terapia tripla)
C- Comparação	pegIFN + ribavirina (terapia padrão dupla)
O- Parâmetros	Eficácia Segurança
T- Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

Para a revisão da literatura, foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados Pubmed/MEDLINE, CRD (Centre for Reviews and Dissemination), The Cochrane Library e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) (BRASIL. 2011d) de estudos clínicos que avaliaram a eficácia e a segurança de boceprevir para o tratamento da Hepatite C crônica causada por genótipo 1 até 24/01/2014.

Em todas as bases de dados, foram utilizados os termos “boceprevir AND hepatitis C”, com ou sem a utilização de filtros. Os detalhes da pesquisa em cada uma das bases de dados são mostrados no QUADRO 5.

QUADRO 5 - Detalhes da pesquisa nas bases de dados

Base de Dados	Detalhes da pesquisa	Filtros
Pubmed/ MEDLINE ¹	((("N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"[Supplementary Concept] OR "N-(3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl)-3-(2-(((1,1-dimethylethyl)amino)carbonyl)amino)-3,3-dimethyl-1-oxobutyl)-6,6-dimethyl-3-azabicyclo(3.1.0)hexan-2-carboxamide"[All Fields] OR "boceprevir"[All Fields]) AND ("hepatitis c"[MeSH Terms] OR "hepatitis c"[All Fields] OR "hepacivirus"[MeSH Terms] OR "hepacivirus"[All Fields])) AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp]))	Clinical Trial
CRD ²	(boceprevir and hepatitis c)	--
The Cochrane Library ³	boceprevir and hepatitis C in Title, Abstract, Keywords in Trials'	Trials
Lilacs ⁴	hepatitis c AND boceprevir AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (instance:"regional") AND (type_of_study:"clinical_trials"))	Ensaio Clínico Controlado

¹ Medline (via Pubmed). Disponível em: < www.pubmed.gov >

² CRD (Center for Reviews and Dissemination). Disponível em < www.york.ac.uk/inst/crd>

³ The Cochrane Library. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search>

⁴ Lilacs. Disponível em <www.bireme.br>

O critério de inclusão de estudos estabelecido para esse estudo foi o de ensaios clínicos randomizados controlados fase III e IV. Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, análises *post-hoc* de estudos originais previamente publicados, avaliações econômicas, revisões narrativas, estudos sem grupo comparador, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, relatos ou séries de casos. Também foram excluídos estudos clínicos em pacientes fazendo retratamento (pacientes recidivantes ou não respondedores). Apenas artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol foram considerados. Não houve restrições com relação à data.

Para a avaliação da qualidade da evidência dos estudos clínicos randomizados utilizou-se a escala de avaliação da qualidade proposta por Jadad e colaboradores (1996). Tal escala se baseia em 3 critérios para a avaliação de ensaios clínicos randomizados definidos por meio de consenso por especialistas: 1) randomização; 2) cegagem e 3) descrição das perdas e exclusões dos pacientes.

✓ Quanto a randomização:

1a. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")? (Se sim, ir para 1b. Se não, ir para 2a)

1b. O método foi descrito e adequado?

✓ Quanto a cegagem:

2a. O estudo foi descrito como duplo-cego (tipo de mascaramento)? (Se sim, ir para 2b. Se não, ir para 3)

2b. O método foi descrito e adequado?

✓ Quanto a descrição das perdas e exclusões dos pacientes:

3. Foram descritas as perdas e exclusões dos participantes do estudo?

Cada item possui duas opções de resposta e recebe um ponto para sim ou nenhum ponto para não. Um máximo de cinco pontos pode ser obtido. Um estudo é considerado de alta qualidade se ele receber três pontos ou mais.

4.4. População de entrada no modelo

As características epidemiológicas da população brasileira em questão foram obtidas a partir da realização de pesquisas nas bases de dados Medline e Lilacs, de 2010 a 2013, utilizando os termos: “*Hepatitis C, Brazil and epidemiology*” e “*distribution METAVIR fibrosis score Brazil*”. Além disso, foram pesquisados sites nacionais, de sociedades e associações de hepatologia, bem como o site do Ministério da Saúde.

Os dados nacionais não encontrados foram retirados das publicações obtidas pela revisão sistemática (ensaios clínicos randomizados dos quais foram retirados os dados de desfechos).

4.5. Definição, quantificação e custeio de recursos

Como a análise foi conduzida da perspectiva do sistema de saúde, foram avaliados apenas os custos diretos para incorporação da nova terapia no Sistema Único de Saúde (SUS), referentes aos custos dos medicamentos, administração dos medicamentos, consultas médicas, internações, exames diagnósticos, testes de laboratório e outros procedimentos para cada estado de saúde (BROUWER; RUTTEN; KOOPMANSCHAP, 2001, RASCATI, 2010a).

O primeiro passo para obtenção dos custos médicos diretos, foi a avaliação de quais e quantos recursos são utilizados em cada estado de saúde. Para isso, foram consultados protocolos clínicos nacionais e internacionais e de literatura, pela pesquisa em sites de associações e sociedades de hepatologia e no UptoDate. Posteriormente, esses dados foram complementados com opinião de dois especialistas (um hepatologista e um infectologista), para refletir também a prática clínica local. Os dados obtidos por meio de opinião dos especialistas foram utilizados apenas para situações em que a revisão sistemática de diretrizes clínicas e estudos sobre o tema não apontaram dados disponíveis (BRASIL, 2009a).

O segundo passo, tendo listado cada recurso utilizado, foi a quantificação dos recursos, por meio de pesquisa nos sistemas de informação em saúde: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e hospitalares (SIH/SUS), disponível no site www.datasus.gov.br. Nesses sistemas, verificou-se o custo unitário de cada procedimento, de acordo com o valor

reembolsado pelo SUS. Esses custos foram expressos em Reais (R\$), obtidos para o ano de 2014.

Para obtenção dos custos de aquisição de medicamentos, foram feitas pesquisas no Diário Oficial da União (DOU) nos anos de 2013/2014, obtendo dados de licitações. Quando não encontrados no DOU nesse período, foi utilizado também como fonte o Banco de Preços em Saúde (BPS). Esses custos foram baseados no seguinte esquema de tratamento, que está de acordo com o protocolo clínico (BRASIL, 2011a; BRASIL, 2013b):

- 120mcg /semana de peginterferon alfa-2b, por 48 semanas, considerando 1,5 mcg/kg e peso de 75kg;
- 1000mcg/dia de ribavirina, considerando 15 mcg/kg e peso de 75kg;
- 12 cápsulas diárias de boceprevir (2.400mg), por 44 semanas.

O peso de 75kg foi obtido da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009 (IBGE, 2014b), considerando o peso mediano de um adulto do sexo masculino entre 30 e 54 anos, que vive no meio urbano.

Em relação aos eventos adversos incluídos no modelo, as publicações selecionadas na revisão sistemática de caracterização dos desfechos foram avaliadas e os dados de interesse foram coletados. Para cálculo do custo desses eventos adversos, também foram consideradas as mesmas fontes de pesquisa: sistemas de informação em saúde: Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/SUS) e hospitalares (SIH/SUS), disponível no site www.datasus.gov.br, DOU e BPS.

4.6. Análise de Custo-Efetividade

4.6.1. Simulação da coorte

A simulação da coorte indica a quantidade de pacientes encontrados em cada estado de saúde com o passar dos ciclos ao longo de todo o horizonte temporal definido (DRUMMOND

et al., 2005d; KUNTZ; WEINSTEIN, 2001; RASCATI, 2010d). Uma coorte hipotética de pacientes infectados com HCV genótipo 1 foi acompanhada. Aplicaram-se as probabilidades de transição em cada ciclo para todos os estados de saúde. Em seguida, foi feita a estimativa dos desfechos e custos multiplicando-se o número de pacientes que se encontrava naquele estado de saúde pelo custo ou pelo desfecho de interesse de cada estado (0 ou 1). Como o desfecho considerado foi anos de vida ganhos, quando o paciente estava em um estado de não morte, o cálculo de desfecho foi feito multiplicando-se por 1. Já nos estado de morte (morte relacionada ao fígado e mortalidade por qualquer causa), o resultado era calculado multiplicando-se por 0.

4.6.2. Cálculo da RCEI

Após a estimativa dos custos e desfechos por ciclo, explicado no item 3.3.5, a RCEI foi calculada de acordo com a fórmula:

$$RCEI = \Delta \text{Custos} / \Delta \text{Desfechos}$$

em que, Δ Custos representa a diferença nos custos e Δ Desfechos representa a variação dos desfechos entre as duas intervenções consideradas (BRIGGS, 2001; SMITH, 2010; DRUMMOND et al., 2005b; RASCATI, 2010d).

A partir dessa razão, seguiu-se a recomendação da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015), sendo que a tecnologia em saúde é considerada muito custo-efetiva quando a RCEI está abaixo de 1 PIB per capita do ano de 2013 (R\$24.065,00) (IBGE, 2014b) e custo-efetiva se está abaixo de 3 PIB per capita.

4.6.3. Desconto

O desconto (D) foi calculado multiplicando os valores de desfecho e custo por $(1/(1+D)^n)$ em cada ano (n). Com esse cálculo, há uma redução dos valores a cada ano, em uma porcentagem fixa (BRASIL, 2009a; SEVERENS; MILNE, 2004). Para definir a taxa de

desconto, analisou-se a inflação no Brasil de 2013 produzido pelo IBGE e fornecido pelo Banco Central do Brasil (IPCA – *Índice de Preços ao Consumidor Amplo* - % a.a.) (<http://www.bcb.gov.br/Pec/metase/TABELAMetaseResultados.pdf>). Como a inflação de 2013 ficou em 5,91%, decidiu-se seguir as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (BRASIL, 2009a), padronizando as taxas de desconto tanto para custos como para desfechos em 5% ao ano.

4.6.4. *Análise de Sensibilidade*

Foram realizadas análises univariadas, isto é, cada variável que poderia gerar alguma incerteza no modelo foi modificada isoladamente, a fim de se determinar qual ou quais delas impactam mais nos resultados (BRIGGS, 2001; BRASIL, 2008; NITA; SECOLI; SARTI, 2010; TANNUS et al., 2009). As variáveis consideradas foram:

- Taxas de progressão da doença (probabilidades de transição);
- Distribuição de pacientes;
- Taxa de RVS;
- Percentual de anemia em pacientes tratados;
- Taxa de desconto;
- Custo de aquisição do boceprevir;
- Quantidade dos recursos utilizados de acordo com o estado de saúde.
- Horizonte temporal;

Foram utilizadas para variação de cada tópico acima, as faixas do intervalo de confiança. Para o desconto, foram utilizadas as taxas de 0% e 10%, conforme recomendado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2009). Para as demais variáveis, que não apresentaram intervalo de confiança, assumiu-se utilizar uma faixa plausível de variação do valor do caso base, sustentada por revisão da literatura, de acordo com NITA, SECOLI e SARTI (2010). Para o horizonte temporal, foram analisados os estudos de modelos farmacoeconômicos com Hepatite C.

Modificando cada variável por vez, calculou-se novamente o valor da RCEI. Os dados foram apresentados em formato de tabela e em um gráfico de Tornado, para comparar o impacto das diferentes análises de sensibilidade univariadas. Para construção do gráfico de Tornado, uma barra horizontal foi gerada para cada variável, indo da mais ampla, no topo do gráfico, até a mais estreita. Esse gráfico incluiu também uma linha basal, mostrando o resultado original (caso-base) (TANNUS et al., 2009).

5. RESULTADOS

O modelo de Markov foi construído em Excel®, incluindo parâmetros e premissas utilizados, simulação da coorte e análise de resultados.

5.1. Desenho do modelo

A revisão realizada nas bases de dados Pubmed e Lilacs com as palavras chave: “*cost-effectiveness and chronic hepatitis c and markov*”, de janeiro de 2008 a dezembro de 2012 teve como resultado, 10 publicações do Pubmed e 2 do Lilacs, sendo 1 artigo repetido. Do total de artigos, 2 publicações encontradas no Pubmed foram excluídas por se tratarem de revisão de estudos de custo-efetividade e não apresentarem a construção do modelo de Markov. Além das 9 publicações selecionadas nas duas bases de dados, foi incluído um relatório de avaliação (*Single Technology Appraisal*) do boceprevir, elaborado pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) (QUADRO 5).

Todas as publicações traziam modelos referentes à hepatite C crônica com pequenas diferenças entre eles (ver item 5). Após avaliação de cada um dos modelos, definiu-se por utilizar e adaptar o modelo proposto pelo NICE. Este modelo foi escolhido por apresentar os estados de saúde de acordo com a classificação de fibrose METAVIR (de F0 a F4), o que está de acordo com o objetivo deste trabalho de analisar a RCEI considerando pacientes em todos os graus de fibrose. Além disso, o modelo está descrito detalhadamente, com total disponibilidade e transparência de dados.

Os estados de saúde, representados por círculos, foram definidos em: F0, F1, F2, F3 e F4 (cirrose compensada), cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, transplante (1º ano), transplante (anos subsequentes) e morte relacionada ao fígado (FIGURA 7).

FIGURA 7 - Modelo de Markov desenvolvido em MS-Excel®. Fonte: Adaptado do National Institute for Health and Clinical Excellence (2011).

As transições de um estado para o outro, indicadas pelas setas, representam os eventos. As setas que conectam dois estados diferentes indicam as transições permitidas. Setas que levam de um estado de saúde para ele mesmo indicam que os pacientes podem permanecer neste estado por ciclos consecutivos. As setas pontilhadas indicam que aquela transição pode ocorrer uma única vez, no primeiro ciclo. A partir do segundo ciclo, não existirá mais a possibilidade de transição para aquele estado de saúde. Esse tipo de transição ocorre entre os estados de saúde iniciais (F0 a F4) e os estados que indicam a cura do paciente (RVS), como mostrado na FIGURA 7.

O período de tratamento foi definido como ciclo 1, tendo duração de 72 semanas. Do ciclo 2 em diante, a duração passa a ser anual. Inicialmente, os pacientes podem estar nos estados de saúde F0, F1, F2, F3 ou F4. Após o primeiro ciclo, com a finalização do tratamento, eles podem migrar para RVS, no estado de saúde correspondente, ficar naquele mesmo estado de saúde ou migrar para o estado adjacente, por exemplo, ir de F0 para F1 ou de F1 para F2. Quando os pacientes não cirróticos, ou seja, METAVIR F0, F1, F2 e F3 atingem a RVS, eles são considerados permanentemente curados, não ocorrendo progressão

da doença. Quando há falha do tratamento, independente do esquema utilizado, consideram-se as mesmas probabilidades de progressão da doença dos não tratados. Não foram consideradas suspensão nem interrupção de tratamento. Os pacientes que iniciaram em F4, mesmo atingindo a RVS, podem desenvolver cirrose descompensada ou hepatocarcinoma (HCC). Os indivíduos com cirrose descompensada podem desenvolver carcinoma hepatocelular, podem fazer transplante ou ainda ir a óbito relacionado ao fígado. Aqueles com carcinoma podem fazer transplante ou ir a óbito relacionado ao fígado. Por fim, o indivíduo transplantado, após o primeiro ano, ou migra para o estado de saúde denominado pós-transplante ou vai a óbito. Assumiu-se que os pacientes que receberam um transplante de fígado não apresentam risco de reativação e progressão da doença. A reversão a estados de saúde menos graves, bem como a cura espontânea, na ausência do tratamento, não são permitidos. Pacientes com cirrose descompensada, hepatocarcinoma e transplante estão sujeitos a um risco maior de mortalidade que a população geral, o que é representado no modelo pelo estado de saúde “morte relacionada ao fígado”. Além da morte relacionada ao fígado, o modelo considerou também a mortalidade por qualquer causa, que pode ocorrer com pacientes em qualquer estado de saúde.

A partir da análise dos mesmos estudos farmacoeconômicos selecionados (QUADRO 6), foi definido como horizonte temporal a vida toda e ciclos de duração anual.

QUADRO 6 – Análise de estudos farmacoeconômicos para definição de horizonte temporal e ciclo de Markov.

Estudo	Horizonte temporal	Ciclo
TAN; JOSEPH; SAAB, 2008	Vida toda	Semestral
TRAMARIN et al., 2008	Vida toda	Anual
FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009	Vida toda	Anual
GRISHCHENKO et al., 2009	Vida toda	Anual
IWASAKI et al., 2011	Vida toda	Anual
LIU; et al., 2011	Vida toda	Semestral
MOSEGUI et al., 2011	30 anos	Anual
NICE, 2011	Vida toda	Anual
CAMMÁ; et al, 2012	20 anos	Anual
LIU; et al., 2012	Vida toda	Trimestral

Para determinação das probabilidades de transição, foram consultadas as publicações selecionadas para definição do modelo, apresentadas no QUADRO 6, e as referências relacionadas às probabilidades de transição foram recuperadas. Foram selecionadas as referências mais recentes encontradas e com maior tamanho amostral. Os dados coletados,

bem como as fontes utilizadas, são apresentados no QUADRO 7 como probabilidades de transição anuais.

QUADRO 7 - Probabilidades de transição anuais.

Probabilidade de transição	Base	Intervalo de confiança	Fonte
F0 para F1	0,117	0,104 - 0,130	THEIN et al. 2008
F1 para F2	0,085	0,075 - 0,096	THEIN et al. 2008
F2 para F3	0,12	0,109 - 0,133	THEIN et al. 2008
F3 para F4	0,116	0,104 - 0,129	THEIN et al. 2008
Cirrose para Cirrose descompensada	0,039	0,018 - 0,083	FATTOVICH et al., 1997, SERFATY et al., 1998
Cirrose para HCC	0,014	0,010 - 0,044	FATTOVICH et al., 1997
Cirrose descompensada para HCC	0,068	0,030 - 0,083	PLANAS et al., 2004
F4 RVS para Cirrose Descompensada	0,008	--	CARDOSO et al., 2010
F4 RVS para HCC	0,005	--	CARDOSO et al., 2010
Taxa de transplante: cirrose descompensada	0,023	0,010 - 0,062	DAVIS et al., 2010
Taxa de transplante: HCC	0,04	0,000 - 0,140	LANG et al., 2009
Morte por doença hepática: cirrose descompensada	0,14	0,065 - 0,190	PLANAS et al., 2004
Morte por doença hepática: HCC	0,427	0,330 - 0,860	FATTOVICH et al., 1997
Morte por doença hepática: transplante de fígado (primeiro ano)	0,116	0,060 - 0,420	WOLFE; ROYS; MERION, 2010
Morte por doença hepática: transplante de fígado (anos subsequentes)	0,039	0,024 - 0,110	WOLFE; ROYS; MERION, 2010
Morte por qualquer causa		0,005 - 0,198*	IBGE, 2010

*A morte por qualquer causa foi retirada da Tábua Abreviada de Mortalidade, segundo os grupos quinquenais de idade, conforme ANEXO C.

5.2. Caracterização e mensuração de desfechos

5.2.1. Resultados da revisão sistemática

Após a realização da pesquisa nas bases de dados, 59 citações não duplicadas foram localizadas (TABELA 1) até 24/01/2014. Os detalhes dos estudos encontrados são mostrados no APÊNDICE A.

Aplicados os critérios de elegibilidade, pela leitura do título/*abstract* foram selecionadas 8 citações. Estudos que abordavam resistência ao tratamento com o IP, interações com outros medicamentos ou farmacocinética, e ainda, os estudos de fase 1 ou 2, revisões, análises de custo-efetividade e comparações indiretas foram excluídos. A partir da leitura na íntegra, 7 das 8 citações foram excluídas por se tratarem de análises post-hoc dos estudos clínicos de fase III (4 delas publicados como pôsteres apresentados em congressos e 3 publicados na forma completa) (FIGURA 8).

TABELA 1 - Citações encontradas em cada base de dados.

	Pesquisa	Título/abstract	Íntegra
Pubmed	22	4	1
BVS	34	7	1
Cochrane	29	7	1
CRD	18	0	0

FIGURA 8 - Fluxograma de seleção de estudos

O único estudo selecionado foi o SPRINT-2 (ClinicalTrials.gov number, NCT00705432), um ensaio clínico de fase III, internacional, randomizado, duplo-cego (considerando a administração de boceprevir) e controlado por placebo, que comparou a segurança e a eficácia da terapia padrão para pacientes com Hepatite C crônica, que consiste em peginterferon alfa-2b e ribavirina, com dois regimes de tratamentos que adiciona boceprevir.

Este estudo foi avaliado quanto à qualidade, de acordo com o QUADRO 8, mostrando que houve desenho e descrição adequados.

QUADRO 8 – Avaliação da qualidade da evidência do estudo SPRINT- 2, conforme Jadad e colaboradores (1996).

Estudo	<i>SPRINT-2</i>
	<i>Poordad 2011</i>
1a. O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randômico", "aleatório", "randomização")?	Sim
1b. O método foi descrito e adequado?	Sim
2a. O estudo foi descrito como duplo-cego (tipo de mascaramento)?	Sim
2b. O método foi descrito e adequado?	Sim
3. Foram descritas as perdas e exclusões dos participantes do estudo?	Sim
Pontuação	5

*0-2=baixa; 3-5=alta

Pacientes virgens de tratamento (n=1097), com mais de 18 anos de idade com hepatite C crônica genótipo 1 e nível de RNA-HCV ≥ 10.000 UI/ml foram elegíveis. Devido às diferenças de RVS existentes entre pacientes negros e não negros, os pacientes neste estudo foram incluídos em duas coortes separadas. Os critérios de exclusão do estudo foram doença hepática por outra causa, cirrose descompensada, insuficiência renal, HIV ou hepatite B, gestantes ou lactentes, ou câncer maligno ativo. Foram realizadas biópsias hepáticas para atribuição do score de fibrose METAVIR e score de esteatose.

Foi administrado Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg subcutâneo uma vez por semana; ribavirina oral de 600 a 1400 mg/dia, de acordo com o peso; e boceprevir oral na dose de 800mg três vezes ao dia em 4 cápsulas de 200mg cada. Todos os pacientes receberam peginterferon e ribavirina (PR) durante um período de 4 semanas, denominado *lead-in*. As vantagens do período de *lead-in* foram inicialmente mostradas nos estudos de fase II, sendo mantido nos estudos de fase III. O declínio da carga viral de HCV pode ser substancial durante esse período, reduzindo as chances de desenvolvimento ou seleção de variantes do

vírus resistentes a boceprevir e assim, levando à diminuição do potencial para desenvolvimento de resistência ao inibidor de protease. Além disso, esse período permite que o tratamento com PR alcance o estado estacionário, otimizando as respostas a esses agentes e permite avaliar a adesão e a tolerância do paciente a PR antes da adição de boceprevir, minimizando custos adicionais para o sistema de saúde.

Após o período de *lead-in*, os pacientes foram randomizados para cada um dos três grupos: o grupo 1, que foi o grupo controle, no qual os pacientes foram tratados com a terapia dupla padrão (placebo mais PegIFN e ribavirina durante 48 semanas (PR48). Os pacientes do grupo 2 foram tratados com terapia tripla (PegIFN, ribavirina mais boceprevir), em uma terapia guiada pela resposta, com duração de 24 a 48 semanas de acordo com o nível de RNA HCV (BOC/PR RGT). No grupo 3, os pacientes receberam a terapia tripla durante 48 semanas (BOC/PR48) (FIGURA 9).

FIGURA 9 – Desenho do estudo SPRINT-2, com o esquema de tratamento de cada um dos três grupos. Traduzido da fonte: POORDAD et al., 2011.
BOC: boceprevir; PegIFN: interferon peguilado; RBV: ribavirina.

O desfecho primário foi a taxa de pacientes com RVS. Os desfechos secundários adicionais foram a proporção de pacientes com resposta virológica precoce que alcançaram RVS. Foram também avaliadas a taxa de recidivas, eventos adversos, descontinuação e falha ao tratamento.

As taxas de resposta foram significativamente maiores entre os pacientes que receberam os regimes de tratamento contendo boceprevir (TABELA 2). A taxa média global de RVS no braço PR48 foi 38% (137/366) para ambas as coortes. No braço com boceprevir (BOC/PR48 tiveram taxa média global de RVS de 66% (242/366)). As porcentagens de pacientes com níveis indetectáveis de RNA-HCV na semana 8 que tiveram uma RVS foram altas em ambos os grupos (85 e 90% respectivamente), mas esta resposta na semana 8 ocorreu aproximadamente 3 vezes mais no grupo tratado com boceprevir, quando comparado ao grupo com placebo.

TABELA 2 - Taxas de resposta virológica entre pacientes que receberam pelo menos uma dose de qualquer medicação do estudo, de acordo com o grupo de tratamento.

	PR48 n=311	BOC/PR48 n=311	p-valor
Resposta no fim do tratamento	191/363 (53)	277/366 (76)	<0,001
Taxa de recidiva	39/176 (22)	24/265 (9)	<0,001
RVS	125/311 (40)	213/311 (68)	<0,001
Nível de RNA-HCV na semana 4			
indetectável ou redução ≥ 1 log UI/ml	133/260 (51)	200/254 (79)	<0,001
redução <1log UI/ml	3/83 (4)	36/95 (38)	<0,001
RNA-HCV na semana 4			
indetectável	29/30 (97)	18/20 (90)	0,56
detectável	107/313 (34)	218/329 (66)	<0,001
RNA-HCV na semana 8			
indetectável	51/60 (85)	184/204 (90)	0,25
detectável	81/271 (30)	52/131 (40)	0,06
RNA-HCV na semana 24			
indetectável	40/43 (93)	155/161 (96)	0,40
detectável	86/131 (66)	55/73 (75)	0,16
Escore de fibrose METAVIR			
0,1 ou 2	123/328 (38)	211/313 (67)	<0,001
3 ou 4	9/24 (38)	22/42 (52)	0,31

Fonte: POORDAD et al., 2011

Os eventos adversos ocorreram em mais de 98% dos pacientes estudados, sendo que eventos sérios ocorreram em 9, 11 e 12% dos pacientes, nos grupos 1, 2 e 3 respectivamente. Fadiga, dor de cabeça e náusea foram os eventos mais comuns em todos os grupos de tratamento. Disgeusia ocorreu duas vezes mais nos grupos tratados com boceprevir do que no grupo com placebo. Anemia foi relatado como evento adverso em 29% dos pacientes do grupo 1 e 49% nos grupos 2 e 3. No grupo 1, 4 pacientes descontinuaram o tratamento devido à anemia, enquanto no grupo 2 e 3, foram 6 e 7 pacientes respectivamente. Além disso, 13%

dos pacientes com placebo e 21% dos pacientes com boceprevir exigiram redução de dose e eritropoietina foi administrada em 24% no grupo controle e 43% nos tratados com boceprevir. Um total de 86% dos pacientes com boceprevir tiveram neutropenia de grau 1 a 4, comparados a 77% no grupo controle; 33% no grupo 3 tiveram trombocitopenia, comparado a 13% no grupo controle (TABELA 3).

TABELA 3 - Eventos adversos clínicos comuns, de acordo com o grupo de tratamento.

	PR48 n=363	BOC/PR48 n=366	p-valor
Evento adverso n (%)			
Fadiga	217 (60)	209 (57)	0,5
Dor de cabeça	153 (42)	167 (46)	0,37
Náusea	153 (42)	159 (43)	0,76
Anemia	107 (29)	179 (49)	<0,001
Pirexia	121 (33)	118 (32)	0,81
	102 (28)	121 (33)	0,15
Disgeusia	64 (18)	156 (43)	<0,001
Insônia	118 (33)	122 (33)	0,81
Variáveis hematológicas n (%)			
Contagem de neutrófilos reduzida			
grau 3 (500 a 750 por mm ³)	50 (14)	90 (25)	<0,001
grau 4 (< 500 por mm ³)	16 (4)	29 (8)	0,06
Uso de agente granulócito-estimulante	21 (6)	31 (8)	0,2
Concentração de hemoglobina reduzida			
grau 3 (6m5 a 8g/dl)	6 (2)	12 (3)	0,23
grau 4 (< 6,5g/dl)	0	1 (<1)	0,99
Transfusão sanguínea	2 (1)	9 (2)	0,06
Uso de eritropoietina			
pacientes	87 (24)	159 (43)	<0,001
dias - média(mediana)	121 (109)	156 (149)	

Fonte: POORDAD et al., 2011

A partir deste estudo foi construída a TABELA 4 com todos os dados de eficácia e segurança, necessários para alimentação do modelo. Vale ressaltar que, como evento adverso, foi considerada apenas a anemia, pela diferença de frequência apresentada entre os grupos de tratamento e por exigir como intervenção a administração de alfapoetina.

TABELA 4 - Dados de eficácia e segurança para alimentação do modelo de Markov

	Coorte
Eficácia	
Probabilidade de RVS, braço TPD	0,38
Probabilidade de RVS, braço TT	0,66
Eventos adversos	
% com anemia (Terapia Padrão Dupla)	0,29
% com anemia (Terapia Tripla)	0,49
% pacientes anêmicos que usaram EPO - TPD	0,24
% pacientes anêmicos que usaram EPO - TT	0,44
Duração média (dias) de uso da EPO - TPD	121,0
Duração média (dias) de uso da EPO - TT	156,0

Fonte: POORDAD et al., 2011

5.3. População de entrada no modelo

A pesquisa realizada nas bases de dados Medline e Lilacs, com os termos “*Hepatitis C, Brazil and epidemiology*”, resultou em 146 artigos. Depois da leitura do título, foram excluídas 143 publicações, por se tratarem de trabalhos epidemiológicos restritos a uma localidade (pequenas cidades ou apenas um estado do Brasil); ou grupo específico (como doadores de sangue, grávidas ou crianças e adolescentes); ou ainda, por estarem relacionados a alguma comorbidade ou coinfeção. Após a leitura na íntegra das 3 publicações selecionadas, foi incluída apenas 1 publicação (TABELA 5). A segunda parte da pesquisa feita nessas mesmas bases de dados, com os termos “*distribution METAVIR fibrosis score Brazil*” não resultou em nenhum estudo.

Pela pesquisa no site do Ministério da Saúde, foi encontrado o Boletim Epidemiológico, cujos dados também podem ser observados na TABELA 5. Em relação à distribuição dos pacientes de acordo com o grau de fibrose, foram incluídos alguns dados apresentados no Relatório de Recomendação da CONITEC dos Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C (TABELA 5).

TABELA 5 - Características basais dos pacientes com hepatite C no Brasil, retiradas de 3 publicações nacionais.

Característica	BRASIL, 2012b	Kershenobich et al., 2011	BRASIL, 2012a
Idade - anos	50 - 59	50 - 59	--
Sexo masculino - n (%)	58,3	--	--
Etnia - n (%)			
branca	68,1	--	--
parda	23,4	--	--
preta	7,6	--	--
outras	0,9	--	--
Escore de fibrose METAVIR			
F2 (%)	--	--	63,41
F3(%)	--	--	16,96
F4(%)	--	--	19,63

Para complementar os dados, utilizaram-se as características no estado basal do estudo clínico de fase III SPRINT-2, realizado em pacientes virgens de tratamento (TABELA 6).

TABELA 6 - Características basais dos pacientes com hepatite C virgens de tratamento incluídos no modelo de Markov.

Característica	Coorte	
	PR48 n = 363	BOC/PR48 n = 366
Idade - anos	49 ± 10	49 ± 9
Sexo masculino - n (%)	206 (57)	221 (60)
Etnia - n (%)		
branca	296 (82)	295 (81)
negra	52 (14)	55 (15)
asiática	9 (2)	8 (2)
outras	6 (2)	8 (2)
Região - n (%)		
América do Norte	254 (70)	270 (74)
Europa	99 (27)	86 (23)
América Latina	10 (3)	10 (3)
Peso - kg	80 ± 16	82 ± 17
Escore de fibrose METAVIR - n (%)		
F0	17 (5)	10 (3)
F1	246 (68)	246 (67)
F2	65 (18)	57 (15)
F3	11 (3)	18 (5)
F4	13 (4)	24 (7)
sem informação	11 (3)	11 (3)
Esteatose - n (%)	224 (62)	247 (67)

Fonte: POORDAD et al., 2011. Os dados estão expressos como médias ± desvio padrão ou números absolutos (%).

Para alimentação do modelo, foram utilizados os valores das tabelas 6 e 7 em negrito, para as características a seguir:

- idade dos pacientes de entrada → 50 anos;
- escore de fibrose METAVIR → F0 (4%), F1 (69%), F2 (17%), F3 (4%) e F4 (6%) e;

5.4. Definição, quantificação e custeio de recursos

Os recursos utilizados, os custos unitários e totais de cada estado de saúde, bem como as fontes de onde os dados foram obtidos estão descritos no QUADRO 9.

QUADRO 9 - Recursos utilizados em cada estado de saúde.

Recurso	Quantidade anual / Percentual de pacientes	Fonte de obtenção dos recursos (definição e quantificação)	Custo unitário (R\$) ¹	COD. Proced. SUS
F0 a F4 - tratamento 48 semanas				
<i>Exames laboratoriais</i>				
hemograma completo	8	BRASIL, 2011a	4,11	202020380
TGO	8	BRASIL, 2011a	2,01	202010643
TGP	8	BRASIL, 2011a	2,01	202010651
GGT	1	BRASIL, 2011a	3,51	202010465
Tempo de protrombina	1	BRASIL, 2011a	2,73	202020142
bilirrubina	1	BRASIL, 2011a	2,01	202010201
albumina	1	BRASIL, 2011a	8,12	202050092
fosfatase alcalina	1	BRASIL, 2011a	2,01	202010422
creatinina	8	BRASIL, 2011a	1,85	202010317
Glicemia de jejum	3	BRASIL, 2011a	1,85	202010473
TSH	3	BRASIL, 2011a	8,96	202060250
anti-HIV 1 e 2	1	BRASIL, 2011a	10,00	202030300
sorologia para hepatites A	1	BRASIL, 2011a	37,10	202030784 / 202030890
sorologia para hepatites B	1	BRASIL, 2011a	37,10	202030806 / 202030911
Urina - EAS	3	BRASIL, 2011a	3,70	202050017
Fezes	1	BRASIL, 2011a	1,65	202040127
Ultrassonografia abdominal	1	BRASIL, 2011a	24,20	205020038
biópsia hepática	1	BRASIL, 2011a	197,59	201010208
beta-HCG	3	BRASIL, 2011a	7,85	202060217
genotipagem HCV	1	BRASIL, 2011a	298,48	202030210
HCV - RNA (quantitativo)	5	BRASIL, 2011a	168,48	202031080
<i>Consultas</i>	8	BRASIL, 2011a	10,00	301010072
CUSTO TOTAL			1.693,82	

Recurso	Quantidade anual / Percentual de pacientes	Fonte de obtenção dos recursos (definição e quantificação)	Custo unitário (R\$) ¹	COD. Proced. SUS
F0 - F3 - sem tratamento				
<i>Exames laboratoriais</i>				
HCV - RNA (quantitativo)	1	BRASIL, 2011a	168,48	202031080
biópsia hepática	0,33	BRASIL, 2011a	197,59	201010208
<i>Consultas</i>	1	BRASIL, 2011a	10,00	301010072
CUSTO TOTAL			243,68	
F4 - sem tratamento				
<i>Exames laboratoriais</i>				
HCV - RNA (quantitativo)	1	BRASIL, 2011a	168,48	202031080
Ultrassonografia abdominal	2	BRASIL, 2011a	24,20	205020038
biópsia hepática	0,33	BRASIL, 2011a	197,59	201010208
Alfafetoproteína	2	BRASIL, 2011a	15,06	202030091
Endoscopia digestiva alta	0,5	BRASIL, 2011a	527,50	309010039
<i>Consultas</i>	2	BRASIL, 2011a	10,00	301010072
CUSTO TOTAL			595,95	
Cirrose Descompensada				
<i>Exames laboratoriais</i>				
bilirrubina	1	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	2,01	202010201
albumina	1	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	8,12	202050092
Tempo de protrombina	1	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	2,73	202020142
Ultrassonografia abdominal	2	EASL, 2010; GOLDBERG; CHOPRA, 2014	24,20	205020038
Alfafetoproteína	2	EASL, 2010	15,06	202030091
Endoscopia digestiva alta	1	EASL, 2010; GOLDBERG; CHOPRA, 2014	527,50	309010039
<i>Consultas</i>	2	EASL, 2010	10,00	301010072
<i>Internação *</i>	11	VERGARA et al., 2013	24,13	301050074
<i>Exames p inclusão lista de transplantes</i>	75%	EASL, 2010	340,20	501070052

Recurso	Quantidade anual / Percentual de pacientes	Fonte de obtenção dos recursos (definição e quantificação)	Custo unitário (R\$)¹	COD. Proced. SUS
<i>Exames de pacientes em espera para transplantes</i>	75%	EASL, 2010	318,52	501050043
<i>Ascite</i>	75%	NAKAMURA et al., 2008		
Paracentese abdominal	1	EASL, 2010	12,27	407040196
Laparotomia	1	EASL, 2010	606,15	407040170
TIPS (Shunt intra-hepático)	10%	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	1.614,75	406040265
<i>Hemorragia por varizes</i>	19%	NAKAMURA et al., 2008		
Cirurgia	10%	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	799,13	407010300
TIPS (Shunt intra-hepático)	10%	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	1.614,75	406040265
Ligadura elástica	100%	GOLDBERG; CHOPRA, 2014	51,75	407010319
CUSTO TOTAL			2.037,50	
Carcinoma Hepatocelular				
<i>Tratamento</i>				
Ressecção	10%	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	1.195,01	407030131
Radioterapia	20%	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	1.042,43	416040187
Quimioembolização	20%	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	1.100,00	416040195
Quimioterapia	50%	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	571,50	304020389
<i>Exames laboratoriais</i>				
Biópsias múltiplas intra-abdominais	1		4.551,80	416040209
Ultrassonografia abdominal	3	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	24,20	205020038
Alfafetoproteína	2	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	15,06	202030091
Tomografia de tórax	2	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	136,41	206020031
Cintilografia de fígado	2	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	187,93	208020020
<i>Consultas</i>	3	BRUIX; SHERMAN, 2011; EASL; EORTC, 2012	10,00	301010072
CUSTO TOTAL			6.166,94	
Transplante de fígado (1º ano)				

Recurso	Quantidade anual / Percentual de pacientes	Fonte de obtenção dos recursos (definição e quantificação)	Custo unitário (R\$)¹	COD. Proced. SUS
<i>Exames laboratoriais</i>				
Exames pré-transplantes	1	BRASIL, 2009b; BRASIL, 2011a	318,52	501070052
hemograma completo	3	BRASIL, 2009b; BRASIL, 2011a	4,11	202020380
TGO	3	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	2,01	202010643
TGP	3	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	2,01	202010651
GGT	3	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	3,51	202010465
Fosfatase Alcalina	3	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	2,01	202010422
Ultrassonografia abdominal	3	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	24,20	205020038
HCV - RNA (quantitativo)	1	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	168,48	202031080
dosagem de tacrolimo	1	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	52,33	501080058
biópsia hepática	2	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	197,59	201010208
<i>Consultas</i>	15	BRASIL, 2009b; MARTIN et al.,2014	10,00	301010072
<i>Procedimento</i>				
Transplante de fígado	1	MARTIN et al., 2014	68.838,89	505020050
<i>Medicamentos</i>				
tacrolimo ²	100%	MARTIN et al., 2014; GRUPO INTEGRADO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO	6.497,00	
micofenolato mofetila ³	100%	MARTIN et al., 2014; GRUPO INTEGRADO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO	919,80	
metilprednisolona ²	100%	MARTIN et al., 2014; GRUPO INTEGRADO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO	15,62	
prednisona ²	100%	MARTIN et al., 2014; GRUPO INTEGRADO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO	18,00	
CUSTO TOTAL			77.487,37	
Pós-transplante de fígado				
<i>Exames laboratoriais</i>				
TGO	4	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	2,01	202010643
TGP	4	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	2,01	202010651
GGT	4	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	3,51	202010465

Recurso	Quantidade anual / Percentual de pacientes	Fonte de obtenção dos recursos (definição e quantificação)	Custo unitário (R\$)¹	COD. Proced. SUS
Fosfatase Alcalina	4	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	2,01	202010422
Ultrassonografia abdominal	4	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	24,20	205020038
biópsia hepática	1	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	197,59	201010208
<i>Consultas</i>	4	MARTIN et al., 2014; BRASIL, 2011a	10,00	301010072
CUSTO TOTAL			372,55	

1 Fonte de obtenção dos custos unitários: BRASIL, 2014. Custos referentes a Abril/2014

2 Fonte de obtenção dos custos unitários: BRASIL, 2013c

3 Fonte de obtenção dos custos unitários: BRASIL, 2013d

* Para internação, foi considerado o número médio de dias que o paciente fica internado por qualquer complicação de cirrose descompensada.

Para corroboração e complementação desses dados, contou-se com a opinião de dois especialistas (um hepatologista e um infectologista). De início, os especialistas ajudaram a listar quais eram os recursos gastos, especialmente nos estados de saúde mais avançados. Após esse primeiro auxílio, cada um dos recursos foram incluídos e validados por meio das referências descritas no QUADRO 10. Em um segundo passo, alguns recursos tiveram suas quantidades anuais alteradas, passando a refletir melhor a prática clínica local (QUADRO 10).

QUADRO 10 – Colaboração dos especialistas para elaboração do quadro de recursos.

Estado de saúde	Inclusão de recursos	Ajustes de quantidades/ percentuais
F4 - sem tratamento	Alfafetoproteína Endoscopia digestiva alta	Alfafetoproteína Endoscopia digestiva alta
Cirrose Descompensada	Alfafetoproteína Endoscopia digestiva alta Paracentese Laparotomia Escleroterapia	Tratamento e exames para ascite e varizes
Carcinoma Hepatocelular	Alfafetoproteína Cintilografia Tomografia de tórax	Tratamentos Biópsia Cintilografia Tomografia de tórax
Transplante de fígado (1º ano)	Exames pré-transplantes Medicamentos	Exames laboratoriais Consultas
Pós-transplante de fígado	Biópsia	

Durante o primeiro ciclo, foram incluídos também os custos dos medicamentos que compõem a terapia para Hepatite C e os custos de manejo de eventos adversos.

Os custos unitários de aquisição do peginterferon alfa 2b e do boceprevir (frasco ampola e cápsula, respectivamente) foram retirados de licitações, cujos dados foram obtidos por meio de pesquisas no Diário Oficial da União (DOU) nos anos de 2013/2014. Para o peginterferon alfa 2b, foi encontrada apenas uma licitação, que continha o valor total da compra de todas as apresentações disponíveis do medicamento. Por isso, para o cálculo de custo nesse trabalho, foi utilizado um valor médio das apresentações. O preço da ribavirina não foi encontrado em licitações nesse período, por isso o custo foi obtido do Banco de Preços em Saúde (QUADRO 11).

Todos os custos unitários foram multiplicados pela dosagem recomendada pelo protocolo clínico, e por 48 semanas para terapia padrão e 44 semanas para o boceprevir, respeitando o período de *lead-in*.

QUADRO 11 – Custo total de tratamento dos medicamentos em Reais. Ano de cálculo: 2013.

Medicamento	Custo total (R\$)	Fonte
peginterferon alfa 2b	12.000,00	BRASIL, 2013e
ribavirina	5.362,56	BRASIL, 2013c
boceprevir	40.914,72	BRASIL, 2013f

Em relação aos eventos adversos, a porcentagem de pacientes com anemia que tiveram de receber intervenção medicamentosa e a duração média da anemia foram obtidas do estudo clínico SPRINT-2 (TABELA 3). Considerou-se o custo da alfaepoetina (EPO), utilizada para o manejo da anemia, em pacientes com hemoglobina abaixo de 11g/dL na dose de 40.000 UI, SC, a cada semana, de acordo com o suplemento do protocolo clínico brasileiro (BRASIL, 2013b). Esse custo foi retirado da lista de procedimentos do SUS (Código: 06.04.47.005-3). Os custos com alfaepoetina, medicamento doado pelo governo, foram calculados com base na dose de 40.000UI, a cada semana, considerando-se que a administração do tratamento teve a mesma duração que o curso do evento adverso (QUADRO 12).

QUADRO 12 – Custo total do tratamento em Reais, considerando uma média de dias com o evento adverso, de acordo com o estudo clínico SPRINT-2. Ano de cálculo: 2014.

Medicamento	Custo total (R\$)	Fonte
ALFAEPOETINA 10.000 UI INJETAVEL_TPD	106,63	BRASIL, 2014 ¹
ALFAEPOETINA 10.000 UI INJETAVEL_TT	416,87	BRASIL, 2014 ¹

¹ Código do Procedimento no SUS: 06.04.47.005-3

5.5. Simulação da coorte

Foram construídas as simulações da coorte. No tempo 0, os indivíduos da coorte foram separados nos estados de acordo com a distribuição da doença na população (F0 a F4). A partir daí, combinaram-se todas as probabilidades de transição possíveis para se calcular o número de indivíduos que estarão nos estados de saúde no ciclo 1 e assim por diante. Por exemplo, para se determinar a porcentagem de pacientes em F1 no ciclo 1: no ciclo 0, há 68,9% do total de pacientes no estado F1 (F1_t0), considerando a distribuição encontrada entre os indivíduos com a doença. Na transição para o ciclo 1, esse paciente em F1, tem 3 possibilidades: atingir a RVS (F1_RVS) (42%), ir para F2 (pF1_F2) (8,5%) e continuar em F1 (F1_t1). Para descobrir qual a porcentagem de pacientes continuará em F1, o cálculo é feito da seguinte forma:

$$F1_{t1} = F1_{t0} - (F1_{t0} * 42\%) + [(F1_{t0} - F1_{RVS}) * pF1_{F2}] + [(F0 - F0_{RVS}) * pF0_{F1}]$$

$$F1_{t0} - (F1_{t0} * 42\%) = F1_{RVS} \square]$$

$(F1_{t0} - F1_{RVS}) * pF1_{F2} \square$ probabilidade de
foram curados

$(F0 - F0_{RVS}) * pF0_{F1} \square$ probabilidade de
atingiram RVS

O número de indivíduos encontrados em F1 no ciclo 1, será portanto, uma exclusão dos pacientes curados ou que foram para F2 mais os indivíduos de F0 não curados, que foram para F1. Esse mesmo raciocínio foi feito para todos os estados de saúde ao longo dos ciclos.

5.6. Cálculo da RCEI

A razão estimada de custo-efetividade incremental para a coorte está mostrada na TABELA 7.

TABELA 7 - Resultado da Análise de Custo-Efetividade.

	TPD	TT	Incremental
-			
Anos de vida ganhos	14,389	14,586	0,196
Custos	23.035,78	62.630,38	39.594,60
RCEI	201.649,77		

A diferença incremental em anos de vida ganhos é de 0,196 para um custo extra de R\$ 39.594,60, o que resulta em uma RCEI de 201. 649,77 reais por anos de vida ganhos.

5.7. Análise de sensibilidade

A TABELA 8 traz os valores do caso base e os valores mínimos e máximos utilizados para cada variável na análise de sensibilidade.

As faixas de variação das probabilidades de transição foram determinadas pelo intervalo de confiança, sendo retiradas das próprias publicações em que se encontrou o valor do caso base.

Para a distribuição de pacientes, como não foram encontradas publicações com dados nacionais que classificassem os pacientes de F0 a F4, decidiu-se por utilizar os dados encontrados na publicação do NICE no caso base. Na análise de sensibilidade, foram utilizados os dados brasileiros encontrados, com classificação dos pacientes de F2 a F4.

Os dados de eficácia (taxas de RVS) e eventos adversos não apresentavam intervalo de confiança, por se tratar de número de pacientes que alcançaram ou não a taxa ou que tiveram ou não determinado efeito. Também o custo de aquisição do boceprevir foi definido a partir do preço fixo estabelecido do ano de 2013. Assim, para esses casos, decidiu-se usar uma taxa de variação de 30%, uma faixa plausível que pudesse demonstrar o impacto dessas variáveis no resultado.

Para variação da taxa de desconto, foi considerada a faixa de variação recomendada pelo Ministério da Saúde, de 0 a 10%.

Os custos de cada estado de saúde aplicados na análise de sensibilidade foram retirados de uma publicação brasileira, encontrada na revisão feita para definição do modelo conforme tabela 8. Essa publicação trazia os mesmos estados de saúde, o que possibilitou a utilização dos dados. Os custos dessa publicação utilizada foram calculados para o ano de 2006. Foi então aplicada uma taxa de inflação média de 6% ao ano, para trazer os valores para o ano de 2014.

Em relação ao horizonte temporal, todas as publicações encontradas na revisão feita para definição do modelo foram consultadas. Decidiu-se pelo valor mínimo de 5 anos, tempo mais próximo ao de um estudo clínico e pelo valor de 30 anos, que corresponde ao horizonte temporal utilizado em algumas das publicações citadas anteriormente.

TABELA 8 – Caso-base, mínimo e máximo das variáveis consideradas na análise de sensibilidade. CONTINUA

Parâmetro avaliado	Faixa de variação			Fonte
	Min	Base Case	Max	
Probabilidades de transição				
F0 para F1	0,104	0,117	0,13	THEIN et al. 2008
F1 para F2	0,075	0,085	0,096	THEIN et al. 2008
F2 para F3	0,109	0,12	0,133	THEIN et al. 2008
F3 para F4	0,104	0,116	0,129	THEIN et al. 2008
Cirrose para Cirrose descompensada	0,018	0,039	0,083	FATTOVICH et al., 1997, SERFATY et al., 1998
Cirrose para HCC	0,01	0,014	0,044	FATTOVICH et al., 1997
Cirrose descompensada para HCC	0,03	0,068	0,083	PLANAS et al., 2004
F4 SVR para Cirrose Descompensada	0,002	0,008	0,036	CARDOSO et al., 2010
F4 SVR para HCC	0,002	0,005	0,013	CARDOSO et al., 2010
Taxa de transplante: cirrose descompensada	0,01	0,023	0,062	DAVIS et al., 2010
Taxa de transplante: HCC	0	0,04	0,14	LANG et al., 2009
Morte por doença hepática: cirrose descompensada	0,065	0,14	0,19	PLANAS et al., 2004
Morte por doença hepática: HCC	0,33	0,427	0,86	FATTOVICH et al., 1997
Morte por doença hepática: transplante de fígado (primeiro ano)	0,06	0,116	0,42	WOLFE, ROYS, MERION, 2010
Morte por doença hepática: transplante de fígado (anos subsequentes)	0,024	0,039	0,11	WOLFE, ROYS, MERION, 2010
Distribuição dos pacientes				
% F0		0,0416	0,0000	BRASIL, 2012a
% F1		0,6888	0,0000	BRASIL, 2012a
% F2		0,1714	0,6341	BRASIL, 2012a
% F3		0,0399	0,1696	BRASIL, 2012a
% F4		0,0582	0,1963	BRASIL, 2012a
Taxas de RVS				
Probabilidade de RVS, braço TPD	0,2814	0,4019	0,5225	POORDAD et al., 2011
Probabilidade de RVS, braço TT	0,4794	0,6849	0,8904	POORDAD et al., 2011

TABELA 8 – Caso-base, mínimo e máximo das variáveis consideradas na análise de sensibilidade. CONCLUSÃO.

Parâmetro avaliado	Faixa de variação			Fonte
	Min	Base Case	Max	
<i>Eventos adversos</i>				
% pacientes anêmicos que usaram EPO - TPD	0,1678	0,2397	0,3116	POORDAD et al., 2011
% pacientes anêmicos que usaram EPO - TT	0,3066	0,4380	0,5694	POORDAD et al., 2011
Duração média (dias) de uso da EPO - TPD	84,70	121,00	157,30	POORDAD et al., 2011
Duração média (dias) de uso da EPO - TT	109,20	156,00	202,80	POORDAD et al., 2011
<i>Taxa de desconto</i>				
Custos	0%	5%	10%	BRASIL, 2009
Desfechos	0%	5%	10%	BRASIL, 2009
<i>Custo de aquisição do boceprevir</i>	28.640,30	40.914,72	53.189,14	
<i>Custos para cada estado de saúde</i>				
F0 a F4 - tratamento 48 semanas		1.693,82	2.035,03	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
F0 - F3 - sem tratamento		243,68	2.035,03	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
F4 - sem tratamento		595,95	2.426,51	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
Cirrose Descompensada		2.037,50	49.970,40	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
Carcinoma Hepatocelular		6.166,94	33.286,48	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
Transplante de fígado (1º ano)		77.487,37	218.197,80	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
Pós-transplante de fígado		372,55	16.799,16	FONSECA; ARAÚJO; ARAÚJO, 2009
<i>Horizonte temporal (anos)</i>	5	lifetime	30	

A TABELA 9 mostra o efeito dos cenários propostos. Como a RCEI calculada para ambas as coortes ficou muito próxima à RCEI da coorte não negra, para essa análise, considerou-se apenas a coorte não negra.

O diagrama de tornado é uma outra forma de representação da análise de sensibilidade realizada (FIGURA 10). Nesse diagrama foram incluídas as variáveis com maior impacto no resultado da RCEI, em que a diferença entre o valor máximo e o valor mínimo fosse maior que R\$10.000,00. Além disso, excluiu-se a variável “Horizonte temporal”: quando o horizonte temporal foi reduzido a 5 anos, a RCEI chegou a mais de 95 milhões de reais por ano de vida ganho, um valor mais de 400 vezes maior que a razão encontrada no caso base. Esta enorme diferença em relação às outras variáveis distorceria o gráfico, e por isso, decidiu-se por excluí-la da representação gráfica.

Pelo gráfico de Tornado, pode-se notar que a variável que causa maior impacto na RCEI, excluindo o horizonte temporal, é a probabilidade de RVS quando os pacientes são tratados com terapia tripla. Quando a probabilidade de RVS é reduzida de 68% para 48%, a RCEI vai de R\$ 202.268,21 para R\$ 760.571,53. Também a taxa de desconto aplicada aos desfechos e a probabilidade de RVS na terapia dupla geraram grande impacto na RCEI.

TABELA 9 - Resultados dos cenários conduzidos na análise de sensibilidade.

Parâmetro avaliado	Análise de sensibilidade		
	Min	Base Case	Max
<i>Probabilidades de transição</i>			
F0 para F1	201.804,48	201.649,77	201.509,85
F1 para F2	208.595,21	201.649,77	195.146,33
F2 para F3	208.967,94	201.649,77	194.351,66
F3 para F4	211.512,37	201.649,77	192.872,93
Cirrose para Cirrose descompensada	293.496,54	201.649,77	137.958,11
Cirrose para HCC	218.919,92	201.649,77	135.178,20
Cirrose descompensada para HCC	207.577,11	201.649,77	199.732,68
F4 RVS para Cirrose Descompensada	193.700,84	201.649,77	236.707,81
F4 RVS para HCC	196.488,35	201.649,77	215.439,94
Taxa de transplante: cirrose descompensada	199.362,70	201.649,77	207.907,82
Taxa de transplante: HCC	197.563,33	201.649,77	210.340,57
Morte por doença hepática: cirrose descompensada	235.900,98	201.649,77	189.268,63
Morte por doença hepática: HCC	208.137,75	201.649,77	189.315,25
Morte por doença hepática: transplante de fígado (primeiro ano)	202.629,26	201.649,77	196.493,83
Morte por doença hepática: transplante de fígado (anos subsequentes)	203.178,04	201.649,77	197.033,70
<i>Distribuição dos pacientes</i>			
% F0			
% F1			
% F2		201.649,77	93.215,62
% F3			
% F4			
<i>Taxas de RVS</i>			
Probabilidade de RVS, braço TPD	148.556,75	201.649,77	421.289,53
Probabilidade de RVS, braço TT	575.770,18	201.649,77	107.858,50
<i>Eventos adversos</i>			
% pacientes anêmicos que usaram EPO - TPD	201.812,68	201.649,77	201.486,85
% pacientes anêmicos que usaram EPO - TT	201.012,87	201.649,77	202.286,67
Duração média (dias) de uso da EPO - TPD	201.812,68	201.649,77	201.486,85
Duração média (dias) de uso da EPO - TT	201.012,87	201.649,77	202.286,67
<i>Taxa de desconto</i>			
Custos	190.618,48	201.649,77	205.361,45
Desfechos	51.153,56	201.649,77	616.771,04
<i>Custo de aquisição do boceprevir</i>	66.211,41	201.649,77	337.088,12
<i>Custos para cada estado de saúde</i>			
F0 a F4 - tratamento 48 semanas		201.649,77	201.649,77
F0 - F3 - sem tratamento		201.649,77	174.456,75
F4 - sem tratamento		201.649,77	195.427,67
Cirrose Descompensada		201.649,77	183.012,37
Carcinoma Hepatocelular		201.649,77	198.290,17
Transplante de fígado (1º ano)		201.649,77	199.856,82
Pós-transplante de fígado		201.649,77	200.394,00
<i>Horizonte temporal (anos)</i>	95.469.164,25	201.649,77	313.786,14

FIGURA 10 – Gráfico de Tornado. Os efeitos na RCEL, quando o cenário utiliza valores mínimos, são mostrados em azul e em verde, quando os valores são máximos.

6. DISCUSSÃO

Em 2013, foram estimados 2.148 pacientes virgens de tratamento e 3.359 para retratamento com indicação de terapia com IP no Brasil (BRASIL, 2012a). Baseado nesse número de pacientes, o relatório da CONITEC trouxe uma estimativa de orçamento para compra dos IPs (boceprevir ou telaprevir) para o ano de 2013, que variou entre R\$191.469.095,19 e R\$273.531.171,09 (preço fábrica (ICMS 18%) com o desconto de 21,87% ou desconto de pelo menos 30% sobre o PMVG), respectivamente.

Além desses dois DAA, vários outros compostos, como outros inibidores de protease, inibidores de polimerase, análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos vem sendo estudados, como, por exemplo, faldaprevir, ledispavir, asunaprevir (FERRARINI, 2014). A FDA (*Food and Drugs Administration*), agência norte-americana já aprovou a comercialização do sofosbuvir e do simeprevir para o tratamento da hepatite C, para ser incorporado ao esquema com interferon peguilado e ribavirina (FERRARINI, 2014). No Brasil, a ANVISA deferiu o pedido de registro do daclatasvir no dia 06/01/2015 e está avaliando os dados clínicos do simperevir e do sofosbuvir (BRASIL, 2015).

Devido ao alto custo de aquisição desses novos medicamentos e à produção cada vez maior de novas tecnologias para essa área terapêutica, faz-se necessário avaliar a eficiência técnica e alocativa das novas terapias a fim de garantir o melhor uso dos recursos econômicos em prol da sociedade. Assim, uma análise farmacoeconômica, entre outras avaliações (políticas, éticas, sociais, etc), é fundamental para demonstrar se a nova terapia é custo-efetiva ou não. Para tanto, foi desenvolvido um modelo matemático, representando a hepatite C crônica, para comparar uma das novas opções de tratamento inclusas no Protocolo clínico brasileiro, que é a adição do boceprevir à terapia padrão.

Para definição do modelo matemático construído, foi realizada uma revisão de estudos publicados que apresentassem modelos de Markov em hepatite C crônica. Decidiu-se por adaptar o modelo encontrado no relatório do NICE (2011). Este modelo consistia em 15 estados de saúde, representando os 4 graus de fibrose de acordo com o score METAVIR (em linha com a metodologia do estudo clínico SPRINT-2, de onde foram retirados os dados de desfechos), os estados de cura (RVS) e o seguimento da história natural da doença. Os outros modelos analisados apresentavam poucas diferenças em relação a este.

O modelo de Tan, Joseph e Saab (2008) apresentou 7 estados de saúde, iniciando em um estado de “Sem fibrose” até o estado de “Morte”. Esse modelo não contemplou estado de

saúde relacionado a transplante de fígado, desfecho importante e com custos relevantes na história natural da hepatite C crônica. Além disso, o escore de fibrose METAVIR foi modificado, sendo dividido em: “*no fibrosis, portal fibrosis, bridging fibrosis e compensated cirrhosis*”, o que dificultaria na coleta de dados para alimentação do modelo, como por exemplo, a distribuição de pacientes. Apesar de incluir o tratamento e a possibilidade de se alcançar uma RVS, isso não está demonstrado no modelo.

O modelo de Tramarin e colegas. (2008) combina a doença aguda e crônica. Considerando apenas os estados de saúde da doença crônica, tem-se apenas um estado representando todos os graus de fibrose (“Chronic infection”), que após o tratamento, pode desenvolver cirrose, e então um carcinoma hepatocelular e/ou morte. Também os modelos apresentados por Iwasaki e colegas (2011) e Cammá e colaboradores (2012), consideraram apenas um estado de saúde representando a hepatite C crônica, sendo seguido por cirrose, cirrose descompensada, hepatocarcinoma, transplante e morte.

Fonseca, Araújo e Araújo (2009), autores de uma publicação brasileira, propuseram um modelo que dividia a hepatite C crônica em leve, moderada e cirrose compensada. Deste último estado de saúde, o indivíduo poderia migrar para cirrose descompensada, que foi dividida em vários estados de saúde: ascite, ascite refratária, varizes hemorrágica e encefalopatia hepática. O modelo também apresentava os estados hepatocarcinoma, transplante hepático, pós-transplante hepático e morte. Também em Mosegui e colaboradores (2011), outra publicação brasileira, os estados de Markov incluíram hepatite C crônica leve e moderada, e complicações da infecção no longo prazo, definidas como: cirrose compensada, cirrose descompensada e hepatocarcinoma primário, encefalopatia, hemorragia por varizes esofágicas, ascite e transplante hepático. A representação da cirrose descompensada em modelos farmacoeconômicos apresenta ampla variação na literatura por ser de natureza complexa. O paciente pode começar com uma ou mais formas de descompensação e ser hospitalizado em seguida por uma terceira forma (BLÁZQUEZ-PÉREZ; SAN MIGUEL; MAR, 2013). Aqui, neste trabalho, o modelo foi construído com apenas um estado de saúde para cirrose descompensada, pois, embora haja diferentes modos de descompensação, cada forma de descompensação não é mutuamente exclusiva.

Grishchenko e colaboradores (2009) definiram como estados de saúde, hepatite C crônica leve e moderada, apresentando em sequência os estados de cirrose, cirrose descompensada e hepatocarcinoma.

Liu e colegas (2011) trazem um modelo bem próximo ao proposto pelo NICE, apresentando um estado de saúde para cada grau de fibrose, cirrose descompensada,

hepatocarcinoma, transplante e morte. As diferenças residem na ausência dos estados de saúde de RVS, que tornam o modelo visualmente mais claro, e de um estado de pós transplante. Aqui neste trabalho, transplante foi dividido em 1º ano e anos subsequentes, por causa das diferenças no custo de cada estado de saúde (cirurgia de transplante e manutenção do paciente transplantado) e das diferentes taxas de mortalidade no período imediatamente após o procedimento e após o primeiro ano.

Em outra publicação, Liu e colaboradores (2012) trazem um modelo com alguns estados de saúde a mais que o da publicação do ano anterior (LIU et al., 2011). Nesse modelo, há um estado de pós-transplante e estados de RVS. A única diferença desse modelo com o proposto pelo NICE é a possibilidade de um paciente em F0 apresentar remissão da doença mesmo sem tratamento.

O uso de modelos matemáticos deve equilibrar a acurácia em refletir a história natural de uma doença nos seus importantes aspectos e a transparência e simplicidade para melhor entendimento de quem fará uso dessa ferramenta. Drummond e colegas (2005d), reforça a importância da transparência do modelo, no momento de documentação e apresentação das fontes e dos dados coletados das probabilidades de transição, os recursos e os custos, assim como as premissas que baseiam o modelo.

Neste estudo, considerou-se que pacientes que atingissem a RVS, permaneciam curados. A eficácia das estratégias de tratamento foi considerada na parte inicial do modelo (percentual de pacientes que atingem a RVS), determinando a proporção de pacientes inicialmente em F0 a F3 que foram curados, ou seja, que permaneceram no seu estado de fibrose inicial. A única possibilidade de saída era morte por todas as causas. Essa premissa pode ser corroborada por uma revisão da literatura de 2011 (PEARLMAN; TRAUB, 2011) que encontrou uma taxa de recidiva extremamente baixa, variando de 0 a 1%. Observou-se também que a sobrevivência após 5 anos entre os pacientes que alcançaram a RVS é comparável a da população em geral (PEARLMAN; TRAUB, 2011; VELDT et al., 2004).

Por outro lado, todos os pacientes que não alcançaram a RVS transitaram nos ciclos seguintes de acordo com a história natural da doença, seguindo as probabilidades de transição, independente do tratamento inicial recebido. Essa premissa é conservadora, pois não leva em consideração que pacientes que não alcançam RVS com o tratamento possam ter algum benefício, como uma progressão da doença mais lenta.

Este modelo também não levou em consideração a possibilidade de re-infecção ou retransplante em pacientes que receberam um transplante de fígado. Esses pacientes tem um risco aumentado de desenvolver futuras complicações hepáticas e receber transplantes de

fígado subsequentes. Sabendo que isso ocorreria a longo prazo, a inclusão destes recursos sofreria uma alta taxa de desconto, apresentando um pequeno impacto na RCEI. Ainda assim, sua inclusão no modelo seria favorável à estratégia com boceprevir, ou seja, o modelo é conservador na estimativa da razão de custo-efetividade.

Neste modelo também não há a possibilidade de interrupção ou descontinuação do tratamento. Não foram consideradas também eventuais redução de dose de ribavirina devido à anemia. Os custos totais da terapia, dupla ou tripla, foram considerados para toda a coorte seguida. Como, porém, os eventos adversos de forma geral, exceto anemia, foram semelhantes nos dois braços de tratamento, pode-se inferir, que descontinuação de tratamento, pelo menos por evento adverso, aparentemente não geraria grande impacto no resultado. Foi considerada apenas anemia como único evento adverso no modelo, pois pelo estudo clínico SPRINT-2 (POORDAD et al., 2011), anemia foi o único evento que apresentou diferença significativa entre os grupos e que exige algum tipo de manejo, sendo que o uso de alfapoetina também foi diferente significativamente entre os grupos.

Uma adesão insatisfatória também pode comprometer o alcance da RVS. Esse fato pode causar um impacto desconhecido na RCEI, pois a menor adesão pode ocorrer tanto com a terapia dupla como com a tripla.

Uma limitação da modelagem de Markov é a característica de “falta de memória”. A mudança de um estado de saúde para o outro não se baseia no estado que o paciente estava anteriormente e a quantidade de tempo permanecida em cada estado, ou seja, o comportamento de um processo subsequente de qualquer ciclo depende somente da descrição deste ciclo (DRUMMOND et al., 2005d; RASCATI, 2010d).

Esta análise foi feita da perspectiva do SUS. Entretanto, pacientes com HCV crônica ou com sequelas de cirrose apresentam perda de produtividade e atividades prejudicadas, o que leva a aumento dos custos indiretos. A inclusão desses custos resultaria em RCEI menores, favoráveis à estratégia com boceprevir.

Vale destacar também que a maior parte dos dados foi retirada de estudos internacionais, pela indisponibilidade de dados brasileiros. Por exemplo, todas as probabilidades de transição e percentual de pacientes em cada grau de fibrose foram obtidas de estudos internacionais e podem não refletir as características da população brasileira, devido às diferenças demográficas e epidemiológicas das doenças.

Frequentemente, o melhor desfecho clínico disponível é um desfecho intermediário, que deve-se supor que está diretamente ligado ao desfecho final. A premissa deste estudo em se considerar RVS como a cura do paciente é corroborado pela revisão feita por Pearlman e

Traub (2011), que indicam que a RVS é associada a taxas extremamente baixas de recidiva, mortalidade reduzida e risco reduzido de cirrose e carcinoma hepatocelular.

Os dados de desfecho (eficácia e eventos adversos) foram retirados de um ensaio clínico controlado. O delineamento destes estudos permite comparar o efeito das diferentes intervenções controlando potenciais fatores confundidores, mas, por outro lado, os pacientes elegíveis podem ter um desfecho melhor que os não-elegíveis. Isto é, a população amostral desse tipo de estudo é selecionada seguindo critérios específicos de inclusão e exclusão. Por exemplo, no estudo clínico utilizado (POORDAD et al., 2011), os pacientes deveriam ter peso entre 40 e 125kg, e nível de RNA HCV maior ou igual a 10.000 UI/ml. Foram excluídos aqueles com doença hepática por outras causas, insuficiência renal, co-infecção por hepatite B ou HIV, câncer, gravidez ou amamentação.

Além disso, esses dados foram extrapolados do período de seguimento do estudo clínico baseado nas probabilidades de transição, refletindo a história natural da doença. A extrapolação dos dados para um horizonte temporal maior também não permite descrever com segurança se os resultados da terapia são mantidos em longo prazo (BRASIL, 2008).

Por último, a definição de quais e quantos recursos foi feita a partir da pesquisa em diversas fontes, muitas dela protocolos internacionais, pela ausência de dados brasileiros. Mesmo com a validação e complementação dos especialistas, fica claro que podem existir diferenças de conduta de cada médico e variação na quantidade de recursos dependendo da localidade e até de hospital para hospital. Por exemplo, alguns recursos relacionados a transplante foram coletados de um protocolo específico do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de Ribeirão Preto (GRUPO INTEGRADO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO).

Quando as publicações brasileiras são analisadas (FONSECA; ARAÚJO, ARAÚJO, 2009; MOSEGUI et al., 2011), podem-se notar grandes diferenças entre os custos totais de cada estado de saúde quando comparadas com este modelo. Provavelmente, essas diferenças devem-se às diferenças nas quantidades de recursos determinadas. Enquanto Fonseca, Araújo e Araújo (2009) encontraram um valor total de R\$ 136.900,00 para o estado de saúde de “Transplante Hepático” que, ajustado para 2014, representaria um custo de R\$ 218.197,80, este trabalho encontrou um valor de R\$ 77.487,37. Para avaliar o impacto que essas diferenças poderiam ter no resultado final, os valores apresentados por Fonseca, Araújo e Araújo (2009) foram utilizados na análise de sensibilidade. De qualquer modo, o modelo construído neste presente trabalho apresentou sempre valores menores para todos os estados de saúde, o que, novamente, é conservador, não beneficiando a terapia tripla.

Assim como para os custos de cada estado de saúde, foram feitas análises de sensibilidade univariadas para avaliar os efeitos das incertezas. Na condução de uma avaliação econômica, existem várias fontes de incerteza: podem não existir dados disponíveis ou não serem conhecidos, sendo necessário adotar algumas suposições; ou podem estar disponíveis apenas dados estimados, como descrito anteriormente. Neste trabalho, foram conduzidas apenas análises univariadas, seguindo o exposto pelo Ministério da Saúde, nas diretrizes metodológicas de avaliação econômica em saúde (BRASIL, 2009a), que afirma que as “análises univariadas de todos os parâmetros influenciados pela variabilidade dos dados e da incerteza podem ser suficientes para se conferir a confiabilidade dos resultados da avaliação econômica”.

No caso base, a RCEI calculada foi de R\$ 201.649,77, ou seja, a terapia tripla não foi custo-efetiva de acordo com o limiar estabelecido pela OMS de 3 PIBs per capita. O cálculo da RCEI foi feita para a coorte hipotética seguindo o estudo clínico SPRINT-2 (POORDAD et al., 2011).

Vale destacar também que este resultado é para pacientes virgens de tratamento e em todos os graus de fibrose. Hoje, para os pacientes recidivantes, respondedores parciais e não respondedores à terapia padrão, o retratamento deve ser feito com a terapia tripla, adicionando o boceprevir ou telaprevir (não há outra opção terapêutica). Seguindo a recomendação do Ministério da Saúde, de se tratar pacientes com grau de fibrose maior que F2, a distribuição de pacientes foi modificada na análise de sensibilidade, sendo zeradas as porcentagens de pacientes em F0 e F1, conforme valores apresentados pelo próprio Ministério da Saúde, no relatório de recomendação da CONITEC (BRASIL, 2012a). Essa modificação reduziu significativamente a RCEI, de 201.649,77 para 93.215, 62, mostrando que realmente esse é o grupo que mais poderia se beneficiar da terapia tripla, ratificando a definição dos critérios de elegibilidade de pacientes no PCDT.

Pela análise de sensibilidade, quando a taxa de desconto é zerada para os desfechos, a RCEI chega a R\$51.153,56, valor abaixo de 3 PIBs per capita, o que torna a terapia tripla custo-efetiva. Esse fenômeno também foi observado no estudo do NICE (2011) e em um outro estudo de mesmo objetivo realizado na Espanha (BLÁZQUEZ-PÉREZ; SAN MIGUEL; MAR, 2013). Segundo os autores dessa publicação, isso pode ser explicado pelo fato de que o consumo dos recursos ocorre no momento da avaliação, enquanto os desfechos de saúde e custos evitados derivados da intervenção são percebidos em longo prazo (BLÁZQUEZ-PÉREZ; SAN MIGUEL; MAR, 2013).

Além disso, para que a terapia se torne custo-efetiva para os pacientes de todos os graus de fibrose, o custo de aquisição do boceprevir deveria ser aproximadamente 65% menor.

Para as outras variáveis modificadas, o modelo se mostrou robusto, não tendo alteração no resultado final da RCEI. As variáveis que resultaram em maior impacto na RCEI foi o horizonte temporal, a taxa de descontos aplicada aos desfechos e a probabilidade de RVS na terapia tripla. O grande impacto da variação do horizonte temporal e da taxa de descontos aplicada aos desfechos pode ser explicado pelo mesmo motivo já descrito anteriormente, de que os desfechos de saúde e custos evitados aparecem a longo prazo, muitos anos após o tratamento, devido à lenta progressão da doença. Em relação à probabilidade de RVS na terapia tripla, quanto mais eficaz for a terapia tripla, menor será a RCEI. Corroborando com esses achados, nos Estados Unidos, um estudo demonstrou, na análise de sensibilidade univariada, que a RCEI era mais sensível às variações nas taxas de RVS, taxas de desconto e probabilidade de desenvolver cirrose descompensada ou hepatocarcinoma em pacientes cirróticos (CHHATWAL et al., 2013). Além disso, tanto o estudo do NICE (2011) como um estudo de Portugal, mostrou que os resultados foram mais sensíveis às variações nas taxas de RVS e taxas de desconto (ELBASHA et al., 2013).

A escolha das variáveis para se realizar a análise de sensibilidade também pode ser validada por outros estudos de custo-efetividade em hepatite C crônica. O NICE (2011) variou a distribuição de pacientes, taxa de desconto e taxa de eficácia, probabilidades de transição, custos anuais dos estados de saúde e taxas de eventos adversos. Chhatwal e colegas (2013) variaram eficácia, probabilidades de transição, taxas de desconto e os custos relacionados ao tratamento. Blázquez-Pérez, San Miguel e Mar (2013) variaram idade no início do tratamento, probabilidades de transição, custos dos medicamentos, eficácia e taxa de desconto.

Este trabalho parece ser o primeiro modelo farmacoeconômico completo produzido no Brasil para comparação da terapia tripla com boceprevir com a terapia dupla em pacientes virgens de tratamento. Quando pesquisado nas principais bases de dados, como Pubmed, Lilacs e ISPOR, não foi encontrada nenhuma publicação brasileira sobre esse tema. No mundo todo, há algumas publicações, ora em pacientes virgens de tratamento ora para retratamento.

O relatório do NICE (2011) considerou como desfecho anos de vida ganhos e AVAQ. Os resultados mostram RCEIs favoráveis ao boceprevir, ou seja, este medicamento se

mostrou custo-efetivo. Além disso, este estudo, nas análises de sensibilidade conduzidas, mostra que a variação dos valores de utilidade geram grande impacto no resultado final.

Em um estudo italiano, Petta e colegas (2014) avaliaram o custo-efetividade da terapia tripla em pacientes virgens de tratamento, da perspectiva do sistema de saúde italiano. Eles concluíram que a RCEI (euros por anos de vida ganhos) e a RCUI (euros por AVAQ) varia de forma ampla dependendo dos diferentes perfis da população (baixa carga viral, grau de fibrose F0-F3) e sugerem uma personalização do uso dessa terapia. Outro estudo italiano (CORTESI et al., 2015), também em pacientes virgens de tratamento e utilizando AVAQ como desfecho, mostraram que o tratamento seletivo com a terapia tripla de pacientes com grau de fibrose avançado e cirrose representa a estratégia mais custo-efetiva em relação a tratar pacientes em todos os graus de fibrose.

Um estudo espanhol mostrou que a terapia tripla é custo-efetiva, em pacientes virgens de tratamento e na perspectiva do sistema de saúde público espanhol. Esse estudo também utilizou o estudo clínico SPRINT-2 para coletar os dados de desfecho, entretanto o desfecho final utilizado foi AVAQ. (BLÁZQUEZ-PÉREZ; SAN MIGUEL; MAR, 2013). Em Portugal, a estratégia com boceprevir também foi custo-efetiva quando analisado os custos por AVAQ na perspectiva do sistema de saúde tanto para pacientes virgens de tratamento como para retratamento (ELBASHA et al., 2013). Os autores coletaram os dados de desfechos dos estudos clínicos do boceprevir, SPRINT-2 (POORDAD et al., 2011) para os pacientes virgens de tratamento e RESPOND-2 para os pacientes em retratamento (BACON et al., 2011). Os dados de custo foram estimados baseados em um painel de especialistas e, ambos os dados foram descontados em 5% (ELBASHA et al., 2013).

Nos Estados Unidos, Chhatwal e colegas (2013) desenvolveram um modelo de MARKOV, para pacientes em retratamento, tendo como desfecho AVAQ. A estratégia com boceprevir foi custo-efetiva, sendo mais favorável quando guiada por resposta, ou seja, se os níveis de RNA HCV ficarem indetectáveis entre a semana 8 e a 24, o tratamento já é considerado completo. Se detectável em qualquer semana entre a 8 e a 24, o tratamento continua apenas com interferon peguilhado e ribavirina até a semana 48 (POORDAD et al., 2011). Esse esquema de tratamento foi mostrado na FIGURA 9, grupo 2 de tratamento. Neste trabalho não foi avaliada a estratégia com boceprevir guiada pela resposta, apenas com o esquema fixo de 48 semanas, como preconizado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2013b).

Provavelmente, as diferenças observadas no resultado deste trabalho em relação às publicações dos outros países, podem ser devidas ao desfecho final utilizado. Neste trabalho, optou-se por utilizar anos de vida ganhos e não anos de vida ajustados pela qualidade, como

fizeram os estudos citados anteriormente. Essa decisão baseou-se no exposto pelo Ministério da Saúde, em suas diretrizes metodológicas de avaliação econômica (BRASIL, 2009a), que diz que “quando o estudo utilizar versões de instrumentos desenvolvidos fora do país, deve-se assegurar que elas tenham sofrido um processo de transposição e validação (linguística, cultural e psicométrica).” O mesmo documento recomenda ainda que “o uso de julgamento de especialistas como fonte dos pesos atribuídos à qualidade deve ser evitado sempre que possível”. Assim, como não foram encontrados dados brasileiros de *utility* e, o trabalho de validação ficava fora do escopo deste trabalho, decidiu-se por não trabalhar com esse desfecho. Além disso, a expectativa de vida ajustada à qualidade é especialmente relevante nas situações em que existe um aumento da sobrevida em condições de saúde que não são perfeitas ou quando terapias não alteram sobrevida, mas somente qualidade de vida (BRASIL, 2008). Neste caso, ocorre sim um aumento na sobrevida do paciente, já que, quando alcança a RVS, ele passa a ter uma sobrevivência após 5 anos comparável a da população em geral (PEARLMAN; TRAUB, 2011; VELDT et al., 2004).

Entretanto, diferenças nos custos de cada estado de saúde, nos custos de aquisição dos medicamentos e até na distribuição de pacientes podem também ter causado variações de país para país.

7. CONCLUSÃO

No caso base, a RCEI calculada foi de R\$ 202.268,21, ou seja, a terapia tripla não foi custo-efetiva de acordo com o limiar estabelecido pela OMS de 3 PIBs per capita. Para determinação da RCEI, um modelo de Markov foi adaptado e alimentado com dados brasileiros, quando disponíveis, para refletir a prática clínica e custos locais. Foram estimadas as probabilidades de transição, retiradas de estudos internacionais e, a partir da revisão sistemática da literatura, coletaram-se os dados de desfechos de eficácia e segurança, retirados do estudo clínico SPRINT-2. Por último, os custos diretos da doença foram calculados a partir dos recursos gastos em cada estado de saúde, de acordo com a perspectiva do SUS.

A análise de sensibilidade realizada mostrou que o modelo é robusto para todas as variáveis modificadas, exceto para a taxa de desconto aplicada aos desfechos que, quando é zerada, resulta em uma RCEI de R\$ 51.310,45, o que torna a terapia tripla com boceprevir custo-efetiva.

O objetivo deste trabalho foi, por meio de um modelo de Markov, que fosse alimentado com dados brasileiros, disponibilizar mais informações neste campo da economia da saúde e dar suporte aos profissionais e gestores de saúde, para auxiliar nas tomadas de decisão. Análises posteriores, com dados de vida real e utilizando outros grupos de pacientes e as novas opções terapêuticas, ofereceriam uma perspectiva mais ampla do tratamento da hepatite C crônica.

8. CONFLITO DE INTERESSE

A autora deste trabalho teve vínculo profissional de 2008 a 2013 na Merck Sharp & Dohme, laboratório que comercializa o boceprevir no Brasil; e na Novartis no ano de 2014. Entretanto, a análise foi realizada exclusivamente como pesquisa acadêmica e não teve o apoio de nenhuma companhia farmacêutica ou agência governamental.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSELAH, T.; et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. **Liver Int.** 30(9):1259-69, 2010.

ASSELAH, T.; MARCELLIN, P. New direct-acting antivirals combination for the treatment of chronic hepatitis C. **Liver Int.** 31:68-77, 2011. Suppl 1

BACON, B.R.; et al. HCV RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med.** 364(13):1207-17, 2011.

BENBASSAT, J.; BAUMAL, R. The time horizons of formal decision analyses. **Q J Med.** 100:383–388. 2007.

BIRKMEYER J.D.; LIU J.Y. Decision analysis models: Opening the black box. **Surgery.** 133:1-4, 2003.

BLÁZQUEZ-PÉREZ A.; SAN MIGUEL R.; MAR J. Cost-effectiveness analysis of triple therapy with protease inhibitors in treatment-naïve hepatitis C patients. **Pharmacoeconomics.** (10):919-31. 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Proposta da Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde.** Brasília, 2007.

_____. Ministério da Saúde. **Avaliação Econômica em Saúde: Desafios para gestão no Sistema Único de Saúde.** Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília, 2008.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde.** Brasília, 2009a. 150 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

_____. Ministério da Saúde. Portaria n ° 2.600, de 21 de outubro de 2009b. Aprova o Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes. 223p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C e Coinfecções.** Brasília, 2011a.

_____. Diário Oficial Da União. Pág. 2. 25 Jul. 2011b. Suplemento - Seção 1. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/28734446/pg-2-suplemento-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-25-07-2011>>. Acesso em: 16 jan 2015.

_____. Diário Oficial Da União. Pág. 5. 17 Out. 2011c. Suplemento - Seção 1. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/31502395/pg-5-suplemento-secao-1-diario-oficial-da-uniao-dou-de-17-10-2011>>. Acesso em: 16 jan 2015.

_____. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília. 3ed, 2011d.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C: relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)**. Brasília, Julho 2012a. 88p.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Aids, DST e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico: Hepatites Virais**. Brasília, Ano III - nº 1, 2012b.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Suplemento 1: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C e Coinfecções (Manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 do HCV e fibrose avançada)**. Brasília, 2013a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Suplemento 2: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite Viral C e Coinfecções (Genótipo 1 do HCV e Fibrose Avançada)**. Brasília, 2013b.

_____. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde: consulta pública. Brasília, 2013c. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/banco>>.

_____. Diário Oficial Da União. Nº 184. Pág. 126. 23 Set. 2013d. Disponível em: <<http://pesquisa.in.gov.br/imprensa/jsp/visualiza/index.jsp?jornal=3&pagina=126&data=23/09/2013>>. Acesso em: 24 Mar. 2014.

_____. Diário Oficial Da União. Nº 123. Pág. 140. 28 Jun. 2013e. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/56076262/dou-secao-3-28-06-2013-pg-140>>. Acesso em: 07 Mai. 2014.

_____. Diário Oficial Da União. Nº 25. Pág. 91. 5 Fev. 2013f. Disponível em: <<http://www.jusbrasil.com.br/diarios/50553274/dou-secao-3-05-02-2013-pg-91>>. Acesso em: 07 Mai. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Datasus. Sistema de Gerenciamento da TABELA de Procedimentos, Medicamentos e OPM. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/TABELA-unificada/app/sec/inicio.jsp>> Acesso em: Abr. 2014

_____. ANVISA. Anvisa registra novo medicamento para tratamento da Hepatite C. 2015. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2015/anvisa+registra+novo+medicamento+para+tratamento+da+hepatite+c>>. Acesso em: 28 Jan. 2015.

BRIGGS, A.H. Handling uncertainty in economic evaluation and presenting the results. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. **Economic Evaluation in Health Care: merging theory with practice**. New York: Oxford University Press, 2001. Cap 8, p. 172 – 214

BRILLANTI, S.; MAZZELLA, G.; RODA, E. Ribavirin for chronic hepatitis C: and the mystery goes on. **Dig Liver Dis**. 43(6):425-30, 2011.

BROUWER, W.; RUTTEN, F.; KOOPMANSCHAP, M. Costing in economic evaluations. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. **Economic Evaluation in Health Care: merging theory with practice**. New York: Oxford University Press, 2001. Cap 4, p. 69 – 93

BRUIX J.; SHERMAN M. American Association For The Study Of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. **Hepatology**. 53(3):1020-2. 2011.

BUXTON M.J.; et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. **Health Econ**. 6(3): 217-27,1997.

CAMMÀ C.; et al. WEF Study Group. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Hepatology**. 56(3):850-60. 2012.

CAPUCHO, H.C.; et al. Incorporação de tecnologias em saúde no Brasil: novo modelo para o Sistema Único de Saúde. **Boletim do Instituto de Saúde**. 13 (3): 1215-1222. 2012.

CARDOSO A.C.; et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. **J Hepatol.** 52(5):652–7. 2010.

CHHATWAL J.; et al. Cost-effectiveness of boceprevir in patients previously treated for chronic hepatitis C genotype 1 infection in the United States. **Value Health.** 16(6):973-86. 2013.

CHEN, K.X.; NJOROGGE, F.G. The Journey to the Discovery of Boceprevir: an NS3-NS4 HCV protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. **Prog Med Chem.** 49:1-36, 2010.

CORTESI P.A.; et al. Management of treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients: a cost-effectiveness analysis of treatment options. **J Viral Hepat.** 22(2):173-81. 2015.

DAVIS G.L.; et al Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. **Gastroenterology.** 138:513-521. 2010.

DRUMMOND, M.F.; et al. Cost-benefit analysis. In: _____. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.** Oxford University Press, 2005a. Cap 7, p. 212 – 245

_____.; et al. Cost-Effectiveness analysis. In: _____. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.** Oxford University Press, 2005b. cap 5, p. 103 – 136

_____.; et al. Cost-Utility analysis. In: _____. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.** Oxford University Press, 2005c. cap 6, p. 137 – 209

_____.; et al. Economic evaluation using decision analytic modelling. In: _____. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.** Oxford University Press, 2005d. cap9, p. 278 – 322

ELBASHA E.H.; et al. Cost-effectiveness analysis of boceprevir for the treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 infection in Portugal. **Appl Health Econ Health Policy.** 11(1):65-78. 2013.

EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER). EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. **J Hepatol.** 53(3):397-417. 2010.

EASL (EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER), EORTC (EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER). EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. **J Hepatol.** 56: 908–943. 2012.

FATTOVICH G.; et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. **Gastroenterology.** 112:463-472. 1997.

FELICÍSSIMO A. Economia da saúde. **Rev. Adm. Saúde.** 2(6): 13-6, Mar. 2000

FERGUSON, M.C. Current therapies for chronic hepatitis C. **Pharmacotherapy.** 31(1):92-111, 2011.

FERRARINI, C. Novos medicamentos para hepatite C mostram taxas de até 98% de cura. 2014. Disponível em: < <http://www.minhavidacom.br/saude/materias/17616-novos-medicamentos-para-hepatite-c-mostram-taxas-de-ate-98-de-cura> >. Acesso em: 28 Dez. 2014.

FLORES, M.V.; et al. HCV-NS3 inhibitors: determination of their kinetic parameters and mechanism. **Biochim Biophys Acta.** 1794(10):1441-8, 2009.

FONSECA M.C.; ARAÚJO G.T.; ARAÚJO D.V. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. **Braz J Infect Dis.** 13(3):191-9, 2009

FRIED, M.W. The role of triple therapy in HCV genotype 1-experienced patients. **Liver Int.** 31:58-61, 2011. Suppl 1.

GHOSAL, A. et al. Characterization of human liver enzymes involved in the biotransformation of boceprevir, a hepatitis C virus protease inhibitor. **Drug Metab Dispos.** 39(3):510-21, 2011.

GLICK, H.A.; POLSKY, D.P.; SCHULMAN K.A. Trial-based economic evaluations: an overview of design and analysis. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. **Economic Evaluation in Health Care: merging theory with practice.** New York: Oxford University Press, 2001. Cap 6, p. 112 – 139

GOLDBERG E.; CHOPRA S. Cirrhosis in adults: Overview of complications, general management, and prognosis. UpToDate. 2014. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online>>. Acesso em: 28 Jan. 2014

GRISHCHENKO M.; et al. Trent HCV Study Group. Cost-effectiveness of pegylated interferon and ribavirin for patients with chronic hepatitis C treated in routine clinical practice. **Int J Technol Assess Health Care**. 25(2):171-80. 2009.

GRUPO INTEGRADO DE TRANSPLANTE DE FÍGADO. Protocolo de transplante hepático. Tx Fig Ribeirão. Faculdade De Medicina Da Universidade De São Paulo (FMRP-USP).

GUIMARÃES, H.P.; et al. Pharmacoeconomic evaluations and economical analyses: basic concepts. **Rev Bras Hipertens**. 14(4): 265-268, 2007.

HUTUBESSY R.; CHISHOLM D.; EDEJER T.T. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. **Cost-effectiveness and Resource Allocation**. 1:8, 2003

IBGE. Tábuas Abreviadas de Mortalidade por Sexo e Idade - Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.com.br/home/estatistica/populacao/tabuas_abreviadas_mortalidade/2010/default.shtm>. Acesso em: 21 Jun. 2014

_____. Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Contas Nacionais. Disponível em: <<http://brasilensintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>>. Acesso em: 16 Nov. 2014a.

_____. Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009. Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/condicaodevida/pof/2008_2009_encaa/defaulttabpdf_brasil.shtm>. Acesso em: 21 Jun. 2014b.

IWASAKI Y.; et al. Efficacy and cost-effectiveness of consensus interferon monotherapy with high-dose induction for hepatitis C patients with genotype 2. **Scand J Gastroenterol**. 46(1):79-90. 2011.

JACOBSON, I.M.; et al. ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. **N Engl J Med**. 364(25):2405-16, 2011.

JADAD A.R.; et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Control Clin Trials**. 17(1):1-12. 1996.

KERSHENOBICH D.; et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. **Liver Int**. 31: 18-29, 2011 Jul. Suppl 2.

KRONENBERGER, B.; ZEUZEM, S. Current and future treatment options for HCV. **Ann Hepatol**. 8(2):103-12, 2009.

KUNTZ K.M.; WEINSTEIN M.C. Modelling in economic evaluation. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. **Economic Evaluation in Health Care: merging theory with practice**. New York: Oxford University Press, 2001. Cap 7, p. 141 – 171

KWO, P.Y.; et al. SPRINT-1 investigators. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. **Lancet**. 376:705-16, 2010.

LANG, D.L.; LOPERT, R.; HILL, S.R. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 5: modelling--beyond clinical trials. **J Clin Pharm Ther**. 28(5):433-9, 2003.

LANG K.; et al. The burden of illness associated with hepatocellular carcinoma in the United States. **J Hepatol**. 50:89-99. 2009.

LANGE, C.M.; SARRAZIN, C.; ZEUZEM, S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C - a new era in therapy. **Aliment Pharmacol Ther**. 32(1):14-28, 2010.

LIU S.; et al. Cost effectiveness of fibrosis assessment prior to treatment for chronic hepatitis C patients. **PLoS One**. 6(12):e26783. 2011.

LIU S.; et al. New protease inhibitors for the treatment of chronic hepatitis C: a cost-effectiveness analysis. **Ann Intern Med**. 156(4):279-90. 2012.

LOPERT, R.; LANG, D.L.; HILL, S.R. Use of pharmacoeconomics in prescribing research. Part 3: Cost-effectiveness analysis--a technique for decision-making at the margin. **J Clin Pharm Ther**. 28(3):243-9, 2003.

LÓPEZ-LABRADOR, F.X. Hepatitis C Virus NS3/4A Protease Inhibitors. **Recent Pat Antiinfect Drug Discov.** 3(3):157-67, 2008.

LUCE, B.R.; et al. EBM, HTA, and CER: clearing the confusion. **Milbank Q.** 88(2):256-76, 2010.

MARTIN P.; et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. **Hepatology.** 59(3):1144-65. 2014.

MARTINS, E. Algumas classificações e nomenclaturas de custo. In: _____. **Contabilidade de Custos.** 3 edição, Editora Atlas, São Paulo, 1987. Cap 4, p 47 – 57.

MORI, K.; et al. Mechanism of action of ribavirin in a novel hepatitis C virus replication cell system. **Virus Res.** 157(1):61-70, 2011.

MOSEGUI G.B.G; et al. Alfapeguinterferon-2a e ribavirina versus alfaperguinterferon-2b e ribavirina: avaliação custo-efetividade e do impacto orçamentário do tratamento do genótipo 1 da hepatite C crônica. **Revista de Saúde Coletiva.** 21(2): 377-393, 2011.

NAKAMURA J.; et al. Economic impact of extended treatment with peginterferon α -2a and ribavirin for slow hepatitis C virologic responders. **Journal of Viral Hepatitis.** 15, 293–299. 2008.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE. **Specification for manufacturer/sponsor submission os evidence. Hepatitis C (genotype 1) – boceprevir.** Single Technology Appraisal. 2011.

NITA M.E.; et al. Visão geral dos métodos em avaliação de tecnologias em saúde. In: _____. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010a. Cap 1, p 21 – 30

_____. Modelos de decisão clínica: da árvore de decisão ao modelo de Markov. In: _____. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010b. Cap 18, p 270 – 281

NITA M.E.; SECOLI, S. R.; SARTI, F. M. Análise de Sensibilidade. In: NITA, M. E.; et al. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010. Cap 25, p 368 – 384

PEARLMAN B.L.; TRAUB N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. **Clin Infect Dis.** 52(7):889-900. 2011.

PETTA S.; et al. WEF study group. Personalized cost-effectiveness of boceprevir-based triple therapy for untreated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. **Dig Liver Dis.** 46(10):936-42. 2014.

PLANAS R.; et al. Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients. **J Hepatol.** 40:823-830. 2004.

POORDAD, F.; et al. SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. **N Engl J Med.** 364(13):1195-206, 2011.

RACHED R.A.; et al. Desfechos intermediários e finais utilizados em diferentes desenhos de pesquisa clínica In: NITA, M. E.; et al. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão.** Porto Alegre: Artmed, 2010. Cap 2. p 31 – 41.

RAJENDRA, A.; WONG, J.B. Economics of chronic hepatitis B and hepatitis C. **J Hepatol.** 47(4):608-17, 2007.

RASCATI, K.L. Medindo e estimando Custos. In: _____. **Introdução à Farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010a. Cap 2, p. 29 – 44

_____. Criticando artigos de pesquisa. In: _____. **Introdução à Farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010b. Cap 3, p. 45 – 54

_____. Análise de Custo-Benefício. In: _____. **Introdução à Farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010c. Cap 7, p. 109 – 130

_____. Modelagem de Markov. In: _____. **Introdução à Farmacoeconomia.** Porto Alegre: Artmed, 2010d. Cap 10, p. 178 – 197

RAY, S.C.; THOMAS, D.L. Hepatitis C. In: MANDELL, G.L.; BENNETT, J.E. **Principles and Practice of Infectious Diseases.** 7 ed. Churchill Livingstone Elsevier, 2010. Cap. 154, pag 2157-2185

ROBINSON, R. Economic Evaluation and Health Care: What does it mean? **British Medical Journal**. 1993;307:670-3.

SARTI F.M.; CYRILLO D.C. Avaliação de custos em projetos de Economia da Saúde. In: NITA, M. E.; et al. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010. Cap 21, p 316 – 329

SCULPHER M. The role and estimation of productivity costs in economic evaluation. In: DRUMMOND, M.; MCGUIRE, A. **Economic Evaluation in Health Care: merging theory with practice**. New York: Oxford University Press, 2001. Cap 5, p. 94 – 112

SERFATY L.; et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. **Hepatology**. 27: 1435–1440. 1998.

SEVERENS J.L.; MILNE R.J. Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. **Value Health**. 7(4): 397-401, 2004.

SIEBERT, U.; et al. Clinical effectiveness and cost effectiveness of tailoring chronic hepatitis C treatment with peginterferon alpha-2b plus ribavirin to HCV genotype and early viral response: a decision analysis based on German guidelines. **Pharmacoeconomics**. 27(4):341-54, 2009.

SMITH, A.F. The growing importance of pharmacoeconomics: the case of age-related macular degeneration. **Br J Ophthalmol**. Vol 94 No 9, 2010.

SUSSER, S.; et al. Characterization of resistance to the protease inhibitor boceprevir in hepatitis C virus-infected patients. **Hepatology**. 50(6):1709-18, 2009.

TAN J.A.; JOSEPH T.A.; SAAB S. Treating hepatitis C in the prison population is cost-saving. **Hepatology**. 48(5):1387-95. 2008.

TANNUS G.; et al. **Custo em Saúde, Qualidade e Desfechos: O Livro de Termos da ISPOR**. 1ª. ed, São Paulo: Associação Brasileira de Farmacoeconomia e Pesquisa de Desfechos. 2009.

TEICH N.L.S.; NITA M.E.; et al. As medidas de preferências (utilidades) em estados de saúde. In: _____. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. Porto Alegre: Artmed, 2010a. Cap 20, p 290 – 342

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**.48:418-431. 2008.

THOMAS, E.; et al. Ribavirin potentiates interferon action by augmenting interferon-stimulated gene induction in hepatitis C virus cell culture models. **Hepatology**. 53(1):32-41, 2011.

THORNTON J.G.; LILFORD R.J.; JOHNSON N. Decision Analysis in Medicine. **BMJ**. 304 (6834): 1099 – 103, 1992

TRAMARIN A.; et al. HCV screening to enable early treatment of hepatitis C: a mathematical model to analyse costs and outcomes in two populations. **Curr Pharm Des**. 14(17):1655-60. 2008.

US PHARM. Overview of Hepatitis B and C management. 34(12):32-41, 2009. Disponível em: <<http://www.uspharmacist.com/content/d/feature/c/16847>>. Acesso em: 02 de novembro de 2011

VELDT B.J.; et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. **Gut**. 53:1504-1508. 2004.

VENKATRAMAN, S.; et al. Discovery of (1R,5S)-N-[3-amino-1-(cyclobutylmethyl)-2,3-dioxopropyl]- 3-[2(S)-[[[(1,1-dimethylethyl)amino] carbonyl]amino]-3,3-dimethyl-1-oxobutyl]- 6,6-dimethyl-3-azabicyclo[3.1.0] hexan-2(S)-carboxamide (SCH 503034), a selective, potent, orally bioavailable hepatitis C virus NS3 protease inhibitor: a potential therapeutic agent for the treatment of hepatitis C infection. **J Med Chem**. 49(20):6074-86, 2006.

VENKATRAMAN, S.; et al. Potent ketoamide inhibitors of HCV NS3 protease derived from quaternized P1 groups. **Bioorg Med Chem Lett**. 20(7):2151-5, 2010.

VERGARA M.; et al. Hospital mortality over time in patients with specific complications of liver cirrhosis. **Liver Int**. 33: 828–33. 2013.

VEZALI, E.; AGHEMO, A.; COLOMBO, M. Interferon in the treatment of chronic hepatitis C: a drug caught between past and future. **Expert Opin Biol Ther**. 11(3):301-13, 2011.

WHITE, P.W.; et al. Preclinical characterization of BI 201335, a C-terminal carboxylic acid inhibitor of the hepatitis C virus NS3-NS4A protease. **Antimicrob Agents Chemother**. 54(11):4611-8, 2010.

WOLFE R.A.; ROYS E.C.; MERION R.M. Trends in Organ Donation and Transplantation in the United States, 1999-2008. **American Journal of Transplantation**. 10:961-972. 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Fact Sheet N°164 Abril 2014. Disponível em <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>>. Acesso em: 28 Dez. 2014.

_____. Choosing Interventions that are cost-effective (WHO_CHOICE). Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html >. Acesso em: 15 Jan. 2015.

ZANINI, A.C. Farmacoeconomia: conceitos e aspectos operacionais. **Rev. bras. ciênc. farm.** 37(3):225-237, 2001.

ZEUZEM, S.; et al. REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of HCV infection. **N Engl J Med**. 364(25):2417-28, 2011.

APÊNDICE A – Resultados da revisão sistemática

	Pubmed	CRD	Cochrane /BVS	BVS	Análise do título/abstract	Leitura na íntegra
1	Gastroenterology. 2013 Nov;145(5):1035-1044				efeitos da EPO	
2	Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605		Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605	Lancet Infect Dis. 2013 Jul;13(7):597-605	fase 2	
3	Aliment Pharmacol Ther. 2013 Jul;38(1):16-27				adesão	
4	J Antimicrob Chemother. 2013 Jun;68(6):1415-22			J Antimicrob Chemother. 2013 Jun;68(6):1415-22	interação boc e omeprazol	
5	Antivir Ther. 2013;18(3):387-97		Antivir Ther. 2013;18(3):387-97	Antivir Ther. 2013;18(3):387-97	resistencia	
6	PLoS One. 2013;8(2)				INCLUIDO	segurança e elegibilidade para terapia tripla, não traz dados de eficácia
7	J Hepatol. 2013 Mar;58(3):479-87		J Hepatol. 2013 Mar;58(3):479-87	J Hepatol. 2013 Mar;58(3):479-87	INCLUIDO	relação entre anemia e RVS
8	Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(5):718-26		Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(5):718-26	Clin Infect Dis. 2013 Mar;56(5):718-26	Pk	
9	J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Nov 1;61(3):e47-9				interação boc e HIV	
10	Hepatology. 2013 Mar;57(3):974-84		Hepatology. 2013 Mar;57(3):974-84	Hepatology. 2013 Mar;57(3):974-84	INCLUIDO	análise post-hoc dos estudos fase III
11	Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-87.e4		Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-87.e4	Clin Gastroenterol Hepatol. 2013 Jan;11(1):81-87.e4	tratamento	
12	Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(2):300-6		Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(2):300-6	Clin Infect Dis. 2013 Jan;56(2):300-6	interação boc e HIV	
13	Clin Pharmacokinet. 2012 Sep 1;51(9):619-28		Clinical pharmacokinetics	Clin Pharmacokinet. 2012 Sep 1;51(9):619-28	Pk	
14	Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):608-18			Gastroenterology. 2012 Sep;143(3):608-18	preditores	
15	J Clin Virol. 2011 Dec;52(4):321-7				resistencia	
16	N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17		N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17	N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1207-17	tratamento	
17	N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1195-206		N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1195-206	N Engl J Med. 2011 Mar 31;364(13):1195-206	INCLUIDO	INCLUIDO
18	Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):705-16		Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):705-16	Lancet. 2010 Aug 28;376(9742):705-16	fase 2	
19	Hepatology. 2009 Dec;50(6):1709-18		Hepatology. 2009 Dec;50(6):1709-18	Hepatology. 2009 Dec;50(6):1709-18	resistencia	
20	Hepatology. 2008 Dec;48(6):1769-78			Hepatology. 2009 Dec;50(6):1709-18	resistencia	
21	J Virol Methods. 2008 Nov;153(2):156-62		J Virol Methods. 2008 Nov;153(2):156-62	J Virol Methods. 2008 Nov;153(2):156-62	resistencia	
22	Gastroenterology. 2007 Apr;132(4):1270-8				fase 1b	
23			Annals of Hepatology		citotóxicos	
24			Journal of Hepatology SI	Journal of Hepatology SI	fase 2	
25			Hepatology S4	Hepatology S4	resistencia	
26			Hepatology S4	Hepatology S4	outro medicamento	
27			Hepatology S4	Hepatology S4	custo-efetividade	
28			Hepatology SI	Hepatology SI	resistencia	
29			Hepatology S4	Hepatology S4	custo-efetividade	
30			Journal of Hepatology SI	Journal of Hepatology SI	preditores	

31			Journal of Hepatology S1	Journal of Hepatology S1	INCLUIDO	sub-analise ECR
32			Journal of Hepatology S2	Journal of Hepatology S2	meta-analise comp indireta	
33			Journal of Hepatology S1	Journal of Hepatology S1	preditores	
34			Journal of Hepatology S1	Journal of Hepatology S1	impacto clinico	
35			Journal of Hepatology S2	Journal of Hepatology S2	efeitos da EPO	
36			Hepatology S1	Hepatology S1	INCLUIDO	sub-analise ECR
37			Journal of Hepatology S1	Journal of Hepatology S1	INCLUIDO	sub-analise ECR
38			Hepatology S1	Hepatology S1	INCLUIDO	sub-analise ECR
39				Clinical Therapeutics 2012 34(10)		
40		Value Health; 16(6): 973-86, 2013		Value Health; 16(6): 973-86, 2013	custo-efetividade	
41				Journal of Infectious Diseases 2013	HIV	
42				Hepatology 2012	regras de parada	
43		BMC Infectious Diseases 2013; 13(1): 190			custo efetividade	
44		Applied Health Economics and Health Policy 2013; 11(1): 65-78			custo efetividade	
45		Clinical Therapeutics 2013; 35(2): 190-197			comparação indireta	
46		Clinical Infectious Diseases 2013; 56(2): 228-235			comparação indireta	
47		Therapeutics and Clinical Risk Management 2012; 8: 105-130			comparação indireta	
48		ClinicoEconomics and Outcomes Research 2012; 4(1): 349-359			custo efetividade	
49		Hepatology 2012; 56(3): 850-860			custo efetividade	
50		Current Medical Research and Opinion 2012; 28(1): 1841-1856			comparação indireta	
51		Annals of Internal Medicine			custo efetividade	
52		Andalusian Agency for Health Technology Assessment 2009			revisão	
53		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2012			revisão	
54		Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). 2012			revisão	
55		Comparative Effectiveness Review; No. 76. 2012			revisão	
56		Comparative Effectiveness Review No. 76. 2012			revisão	
57		Berichte 107, 2011			revisão	
58		Horizon Scanning Technology Briefing, 2010			revisão	
59		NiHR Health Technology Assessment			revisão	

ANEXO A – Informações para os membros de bancas julgadoras de Mestrado/Doutorado

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Secretaria de Pós-Graduação

Informações para os Membros de Bancas Julgadoras de Mestrado/Doutorado

1. O candidato fará uma apresentação oral do seu trabalho, com duração máxima de trinta minutos.

2. Os membros da banca farão a arguição oral. Cada examinador disporá, no máximo, de trinta minutos para arguir o candidato, exclusivamente sobre o tema do trabalho apresentado, e o candidato disporá de trinta minutos para sua resposta.

2.1 Com a devida anuência das partes (examinador e candidato), é facultada a arguição na forma de diálogo em até sessenta minutos por examinador.

3. A sessão de defesa será aberta ao público.

4. Terminada a arguição por todos os membros da banca, a mesma se reunirá reservadamente e expressará na ata (relatório de defesa) a aprovação ou reprovação do candidato, baseando-se no trabalho escrito e na arguição.

4.1 Caso algum membro da banca reprove o candidato, a Comissão Julgadora deverá emitir um parecer a ser escrito em campo exclusivamente indicado na ata.

4.2 Será considerado aprovado o aluno que obtiver aprovação por unanimidade ou pela maioria da banca.

5. Dúvidas poderão ser esclarecidas junto à Secretaria de Pós-Graduação: pgfarma@usp.br, (11) 3091 3621.

São Paulo, 23 de maio de 2014.

Prof. Dr. Adalberto Pessoa Junior
Presidente da CPG/FCF/USP

ANEXO B – Ficha do aluno

Janus - Sistema Administrativo da Pós-Graduação

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial
FICHA DO ALUNO

9139 - 5414290/1 - Sarah Cristina Oliveira Machado

Email:	sarah.machado@usp.br
Data de Nascimento:	14/04/1987
Cédula de Identidade:	RG - MG-12.089.042 - MG
Local de Nascimento:	Estado de Minas Gerais
Nacionalidade:	Brasileira
Graduação:	Farmacêutica-Bioquímica - Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo - São Paulo - Brasil - 2010

Curso:	Mestrado
Programa:	Fármaco e Medicamentos
Área:	Produção e Controle Farmacêuticos
Data de Matrícula:	08/02/2012
Início da Contagem de Prazo:	08/02/2012
Data Limite para o Depósito:	04/02/2015
Orientador Acadêmico:	Prof(a). Dr(a). Elizabeth Igne Ferreira - 08/02/2012 a 17/07/2012 E.Mail: hajudan@usp.br
Orientador:	Prof(a). Dr(a). Eliane Ribeiro - 18/07/2012 até o presente. E.Mail: elianer@hu.usp.br
Proficiência em Línguas:	Inglês, Aprovado em 08/02/2012
Licença(s) Maternidade:	180 dias (Licença Maternidade) Período de 07/07/2014 a 02/01/2015
Data de Aprovação no Exame de Qualificação:	Aprovado em 12/04/2013
Data do Depósito do Trabalho:	
Título do Trabalho:	
Data Máxima para Aprovação da Banca:	
Data de Aprovação da Banca:	
Data Máxima para Defesa:	
Data da Defesa:	
Resultado da Defesa:	
Histórico de Ocorrências:	Ingressou no Mestrado em 08/02/2012 Trancado de 07/07/2014 até 02/01/2015

Aluno matriculado no Regimento da Pós-Graduação USP (Resolução nº 5473 em vigor de 18/09/2008 até 19/04/2013)

Última ocorrência: Trancado de 07/07/2014 até 02/01/2015

Impresso em: 01/02/15 15:01:02

Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
Documento sem validade oficial

FICHA DO ALUNO

9139 - 5414290/1 - Sarah Cristina Oliveira Machado

Sigla	Nome da Disciplina	Início	Término	Carga Horária	Cred.	Freq.	Conc.	Exc.	Situação
EDI5900-2/1	Evidências em Saúde (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	02/03/2012	11/05/2012	60	0	0	-	N	Matrícula cancelada
ENO5880-6/3	Metodologia de Pesquisa: Abordagem Quantitativa (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	07/03/2012	16/05/2012	90	0	0	-	N	Matrícula cancelada
FBF5777-2/6	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos I	08/03/2012	21/08/2012	45	0	0	-	N	Matrícula cancelada
MCM5880-2/1	Bioestatística Aplicada a Clínica Médica (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	19/03/2012	01/04/2012	60	4	100	A	N	Concluída
MPR5730-4/3	Epidemiologia Clínica (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	12/04/2012	20/08/2012	90	6	90	A	N	Concluída
MPR5756-1/1	Avaliação de Programas, Serviços e Tecnologias em Saúde (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	12/04/2012	20/08/2012	90	6	100	B	N	Concluída
ENC5909-1/1	Introdução a Epidemiologia Aplicada à Saúde do Adulto (Escola de Enfermagem - Universidade de São Paulo)	18/04/2012	27/08/2012	60	0	0	-	N	Matrícula cancelada
HEP5795-1/3	Delimitação e Introdução a Análise Epidemiológica (Faculdade de Saúde Pública - Universidade de São Paulo)	15/05/2012	26/08/2012	60	0	0	-	N	Pré-matrícula indeferida
FBF5777-2/7	Tópicos Gerais de Fármaco e Medicamentos I	16/08/2012	28/11/2012	45	3	93	A	N	Concluída
MPR5762-1/1	Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	08/08/2013	16/10/2013	90	0	0	-	N	Matrícula cancelada
FBF5779-2/1	Preparo de Artigos Científicos na Área de Farmácia	16/08/2013	17/10/2013	90	6	90	A	N	Concluída
MPR5766-1/1	Revisão Sistemática com Enfoque em Estudos Observacionais, Estudos Qualitativos e Sobre as Temáticas da Promoção da Saúde e da Avaliação Econômica em Saúde (Faculdade de Medicina - Universidade de São Paulo)	07/10/2013	15/12/2013	90	0	0	-	N	Matrícula cancelada

	Créditos mínimos exigidos		Créditos obtidos
	Para exame de qualificação	Para depósito da dissertação	
Disciplinas:	0	25	25
Estágios:			
Total:	0	25	25

Créditos Atribuídos à Dissertação: 71

Conceito a partir de 02/01/1997:

A - Excelente, com direito a crédito; B - Bom, com direito a crédito; C - Regular, com direito a crédito; R - Reprovado; T - Transferência.

Um(1) crédito equivale a 15 horas de atividade programada.

Última ocorrência: Trancado de 07/07/2014 até 02/01/2015

Impresso em: 01/02/15 15:01:02

ANEXO C – Tábua abreviada de mortalidade (IBGE, 2010)

Tabela 1.1 - Tábua Abreviada de Mortalidade, por sexo, segundo os grupos quinquenais de idade - Brasil - 2010

Grupos quinquenais de idade	População	Óbitos	M(x,n)	x	Funções da tábua					
					Q(x,n)	l(x)	D(x,n)	L(x,n)	T(x)	E(x)
Total										
Menos de 1 ano	2 713 244	46 116	0,01700	0	0,01674	100 000	1 674	98 483	7 376 466	73,8
1 a 4 anos	11 082 914	7 576	0,00068	1	0,00273	98 326	268	392 652	7 277 983	74,0
5 a 9 anos	14 969 375	4 493	0,00030	5	0,00150	98 058	147	489 921	6 885 331	70,2
10 a 14 anos	17 166 761	6 174	0,00036	10	0,00180	97 911	176	489 114	6 395 410	65,3
15 a 19 anos	16 990 872	20 355	0,00120	15	0,00597	97 735	584	487 215	5 906 297	60,4
20 a 24 anos	17 245 192	29 868	0,00173	20	0,00862	97 151	838	483 661	5 419 082	55,8
25 a 29 anos	17 104 414	30 904	0,00181	25	0,00899	96 313	866	479 402	4 935 421	51,2
30 a 34 anos	15 744 512	32 175	0,00204	30	0,01017	95 447	970	474 810	4 456 019	46,7
35 a 39 anos	13 888 579	34 541	0,00249	35	0,01236	94 477	1 168	469 466	3 981 209	42,1
40 a 44 anos	13 009 364	43 684	0,00336	40	0,01665	93 309	1 554	462 663	3 511 743	37,6
45 a 49 anos	11 833 352	56 984	0,00482	45	0,02379	91 756	2 183	453 321	3 049 080	33,2
50 a 54 anos	10 140 402	70 611	0,00696	50	0,03422	89 573	3 065	440 201	2 595 759	29,0
55 a 59 anos	8 276 221	82 245	0,00994	55	0,04848	86 508	4 194	422 052	2 155 558	24,9
60 a 64 anos	6 509 120	92 198	0,01416	60	0,06840	82 313	5 630	397 491	1 733 506	21,1
65 a 69 anos	4 840 810	102 713	0,02122	65	0,10075	76 683	7 726	364 102	1 336 015	17,4
70 a 74 anos	3 741 636	121 448	0,03246	70	0,15011	68 958	10 351	318 910	971 913	14,1
75 a 79 anos	2 563 447	128 257	0,05003	75	0,22235	58 606	13 031	260 453	653 003	11,1
80 a 84 anos	1 666 972	129 146	0,07747	80	0,32451	45 575	14 790	190 900	392 550	8,6
85 a 89 anos	819 483	98 732	0,12048	85	0,46296	30 785	14 252	118 295	201 650	6,6
90 anos e mais	449 129	89 082	0,19834	90	1,00000	16 533	16 533	83 355	83 355	5,0
Homens										
Menos de 1 ano	1 378 532	25 588	0,01856	0	0,01826	100 000	1 826	98 348	7 020 533	70,2
1 a 4 anos	5 638 455	4 109	0,00073	1	0,00291	98 174	286	392 012	6 922 185	70,5
5 a 9 anos	7 624 144	2 570	0,00034	5	0,00168	97 889	165	489 032	6 530 174	66,7
10 a 14 anos	8 725 413	3 730	0,00043	10	0,00214	97 724	209	488 098	6 041 142	61,8
15 a 19 anos	8 558 868	15 965	0,00187	15	0,00928	97 515	905	485 314	5 553 044	57,0
20 a 24 anos	8 630 229	24 379	0,00282	20	0,01403	96 610	1 355	479 663	5 067 730	52,5
25 a 29 anos	8 460 995	24 047	0,00284	25	0,01411	95 255	1 344	472 915	4 588 067	48,2
30 a 34 anos	7 717 658	23 575	0,00305	30	0,01516	93 911	1 423	465 996	4 115 152	43,8
35 a 39 anos	6 766 664	24 180	0,00357	35	0,01771	92 488	1 638	458 343	3 649 155	39,5
40 a 44 anos	6 320 568	29 260	0,00463	40	0,02288	90 850	2 079	449 052	3 190 812	35,1
45 a 49 anos	5 692 014	36 575	0,00643	45	0,03162	88 771	2 807	436 837	2 741 761	30,9
50 a 54 anos	4 834 995	44 699	0,00924	50	0,04518	85 964	3 884	420 110	2 304 923	26,8
55 a 59 anos	3 902 344	50 958	0,01306	55	0,06323	82 080	5 190	397 426	1 884 814	23,0
60 a 64 anos	3 041 035	55 299	0,01818	60	0,08697	76 890	6 687	367 735	1 487 387	19,3
65 a 69 anos	2 224 065	59 400	0,02671	65	0,12518	70 203	8 788	329 047	1 119 653	16,0
70 a 74 anos	1 667 372	67 056	0,04022	70	0,18271	61 415	11 221	279 023	790 606	12,9
75 a 79 anos	1 090 517	66 656	0,06112	75	0,26511	50 194	13 307	217 703	511 583	10,2
80 a 84 anos	668 623	60 517	0,09051	80	0,36905	36 887	13 613	150 403	293 880	8,0
85 a 89 anos	310 759	41 958	0,13502	85	0,50472	23 274	11 747	87 003	143 477	6,2
90 anos e mais	153 740	31 381	0,20412	90	1,00000	11 527	11 527	56 473	56 473	4,9
Mulheres										
Menos de 1 ano	1 334 712	20 527	0,01538	0	0,01517	100 000	1 517	98 628	7 738 217	77,4
1 a 4 anos	5 444 459	3 467	0,00064	1	0,00254	98 483	250	393 306	7 639 589	77,6
5 a 9 anos	7 345 231	1 924	0,00026	5	0,00131	98 233	129	490 842	7 246 283	73,8
10 a 14 anos	8 441 348	2 444	0,00029	10	0,00145	98 104	142	490 166	6 755 441	68,9
15 a 19 anos	8 432 004	4 389	0,00052	15	0,00260	97 962	255	489 174	6 265 275	64,0
20 a 24 anos	8 614 963	5 489	0,00064	20	0,00318	97 708	311	487 761	5 776 100	59,1
25 a 29 anos	8 643 419	6 857	0,00079	25	0,00396	97 397	386	486 020	5 288 339	54,3
30 a 34 anos	8 026 854	8 600	0,00107	30	0,00534	97 011	518	483 760	4 802 319	49,5
35 a 39 anos	7 121 915	10 362	0,00145	35	0,00725	96 493	699	480 716	4 318 559	44,8
40 a 44 anos	6 688 796	14 424	0,00216	40	0,01072	95 794	1 027	476 399	3 837 843	40,1
45 a 49 anos	6 141 338	20 409	0,00332	45	0,01648	94 766	1 562	469 927	3 361 444	35,5
50 a 54 anos	5 305 407	25 912	0,00488	50	0,02413	93 205	2 249	460 401	2 891 517	31,0
55 a 59 anos	4 373 877	31 287	0,00715	55	0,03514	90 956	3 196	446 790	2 431 116	26,7
60 a 64 anos	3 468 085	36 900	0,01064	60	0,05182	87 760	4 548	427 430	1 984 327	22,6
65 a 69 anos	2 616 745	43 313	0,01655	65	0,07947	83 212	6 613	399 528	1 556 896	18,7
70 a 74 anos	2 074 264	54 392	0,02622	70	0,12304	76 599	9 425	359 433	1 157 368	15,1
75 a 79 anos	1 472 930	61 601	0,04182	75	0,18932	67 174	12 717	304 077	797 935	11,9
80 a 84 anos	998 349	68 629	0,06874	80	0,29331	54 457	15 972	232 353	493 858	9,1
85 a 89 anos	508 724	56 775	0,11160	85	0,43628	38 484	16 790	150 446	261 506	6,8
90 anos e mais	295 389	57 701	0,19534	90	1,00000	21 694	21 694	111 060	111 060	5,1

Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de População e Indicadores Sociais.

Nota: M(x,n) = Taxas centrais de mortalidade.

x = Idades exatas.

Q(x,n) = Probabilidades de morte entre as idades exatas x e x+n.

l(x) = Número de sobreviventes à idade exata x.

D(x,n) = Número de óbitos ocorridos entre as idades x e x+n.

L(x,n) = Número de pessoas-anos vividos entre as idades x e x+n.

T(x) = Número de pessoas-anos vividos a partir da idade x.

E(x) = Expectativa de vida à idade x.