ARTIGO ORIGINAL / *ORIGINAL ARTICLE*

Análise de custo-efectividade do tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes co-infectados com vírus da imunodeficiência humana e vírus da hepatite C, em Portugal.

Cost-effectiveness analysis of treatment with peginterferon alfa-2a plus ribavirin in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus, in Portugal.

/ A. Macedo[1] / I. Monteiro[2]
/ S. Farinha[2] / J.Carrasco[1]

[1] KeyPoint, Consultoria Científica Lda., Miraflores Portugal;
[2] Roche Farmacêutica Química Lda., Amadora, Portugal.

Correspondência:

Sara Farinha
Roche Farmacêutica Química, Lda
Estrada Nacional 249-1
2720-413 Amadora

Telefone: +351 21 4257115
Fax: +351 21 4257052
e-mail: sara.farinha@roche.com

Patrocínios:
Roche Farmacêutica Química Lda

/ Resumo

Introdução: O ensaio clínico APRICOT demonstrou a eficácia da associação terapêutica peginterferão alfa-2a e ribavirina no tratamento de doentes co-infectados com vírus da imunodeficiência humana e da hepatite C (VIH/VHC). O custo-efectividade desta terapêutica em Portugal está por explorar.

Objectivos: Avaliar o custo-efectividade de peginterferão alfa-2a e ribavirina *versus* não tratamento, em doentes co-infectados com VIH/VHC na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde Português.

Métodos: Modelo de Markov avaliou a progressão da doença hepática em doentes co-infectados com VIH/VHC, considerando horizonte temporal até ao fim da vida do doente. Os dados de eficácia e qualidade de vida basearam-se no estudo APRICOT e em estudos de referência, respectivamente. Custos e consequências foram actualizados a uma taxa anual de 3%.

Resultados: Numa análise combinada dos genótipos 1, 2 e 3 do VHC, estimou-se que a utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina proporciona um ganho de 1,61 anos de vida e 1,17 QALYs e permite a redução do risco de cirrose *versus* não tratamento, representando uma poupança de 4.378€ por doente tratado.

Conclusões: A utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina é uma alternativa dominante para todos os genótipos do VHC, traduzindo-se em menor custo e maior benefício *versus* não tratamento para o SNS português.

Palavras-chave: Custo-efectividade; co-infecção VIH/VHC; peginterferão alfa-2a; ribavirina

/ Abstract

Introduction: The APRICOT clinical trial demonstrated the efficacy and safety of peginterferon alfa-2a plus ribavirin, in patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus (HIV/HCV). The cost-effectiveness of its use in Portugal has yet to be explored.

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus no treatment in HIV/HCV co-infected patients from the Portuguese National Health Service perspective.

Methods: A Markov model was developed to simulate the liver disease progression in HIV/HCV co-infected patients. The model follows the patient until the end of his life (40 years). Efficacy and quality of life data were based on APRICOT clinical trial and on published literature, respectively. Costs and consequences were discounted at an annual rate of 3%.

Results: In a combined HCV genotype analysis, peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus no treatment was estimated to increase discounted life expectancy by 1,61 years and quality-adjusted life expectancy by 1,17 QALYs and to reduce risk of cirrhosis. This alternative allows a saving of 4,378€ per treated patient.

Conclusions: The use of peginterferon alfa-2a plus ribavirin versus no treatment is a cost-saving (dominant) alternative for all HCV genotypes, from the Portuguese National Health Service Perspective.

Key words: *cost-effectiveness; co-infection HIV/HCV; peginterferon alfa-2a; ribavirin*



/ Introdução

Estima-se que no Ocidente, mais de 30% da população infectada com Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) esteja também infectada pelo Vírus da Hepatite C (VHC), sendo a prevalência de doentes co-infectados pelos dois vírus variável consoante a forma como foi adquirida a infecção VIH, podendo atingir os 90% em toxicodependentes[1].

De acordo com o Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis (CVEDT) tinham sido notificados, até Dezembro de 2007, 32.491 casos de infecção pelo VIH a nível Nacional, dos quais 24.685 doentes estão vivos. Desta forma, assumindo uma taxa de co-infecção pelo VHC de 50%[2,3,4], existiriam cerca de 12.000 doentes co-infectados em Portugal. Considerando os dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre o VIH/SIDA (UNAIDS), o número de doentes co-infectados, em Portugal, pode ascender a 21.000 casos[2,3,4].

Os regimes terapêuticos anti-retrovíricos que têm sido introduzidos desde 1996 permitiram que o prognóstico dos doentes infectados com VIH melhorasse substancialmente. Em paralelo com essa melhoria do prognóstico, tem-se verificado

que os doentes co-infectados com VIH/VHC apresentam um maior risco de morte por complicações relacionadas com a Hepatite C[5,6]. Vários estudos observacionais sugerem que a mortalidade em doentes co-infectados com VIH/VHC é mais elevada do que em doentes monoinfectados com VIH, apesar da utilização apropriada das actuais terapêuticas anti-retrovirais [7,8].

O estudo clínico APRICOT demonstrou a eficácia de peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina no tratamento de doentes co-infectados com VIH/VHC. Neste estudo, a taxa de resposta virológica mantida, avaliada 24 semanas após um tratamento de 48 semanas, foi significativamente superior para os doentes tratados com a associação comparativamente a peginterferão alfa-2a em monoterapia (40% vs 20%; p<0.001)[9]. Este estudo esteve na base da aprovação da indicação terapêutica de peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina no tratamento da co-infecção VIH/VHC.

O presente estudo tem como objectivo avaliar o custo-efectividade do tratamento da hepatite C com peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina *versus* não tratamento da hepatite C, em doentes co-infectados com VIH/VHC, na perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (SNS) Português.

A escolha da alternativa não tratamento, teve como objectivo principal fornecer informação de base que permitisse avaliar o impacto do tratamento *vs* o não tratamento da hepatite C, em doentes co-infectados pelo VIH/VHC. Pretende-se, portanto, avaliar os benefícios a longo prazo do tratamento da hepatite C, com peginterferão alfa-2a + ribavirina comparativamente a não tratar, prática clínica corrente aquando da introdução deste regime terapêutico, em doentes co-infectados com VIH/VHC. Assumiu-se que em ambos os grupos, os doentes recebiam tratamento standard para a infecção com VIH.

/ Métodos

Modelo Farmacoeconómico

Na realização deste estudo foi adaptado um modelo de Markov, desenvolvido por *Salomon et al*[10] para análise da evolução da hepatite C crónica (mono-infecção) que permitiu simular a progressão da doença hepática em doentes co-infectados com VIH/VHC.

O modelo considerou nove estádios de transição. Os estádios mais precoces de doença hepática foram definidos de acordo com o sistema de classificação METAVIR, caracterizando os diferentes graus de fibrose: (F0) – Sem fibrose; (F1) – Fibrose portal, sem septos; (F2) – Fibrose portal, alguns septos; (F3) – Fibrose septal, sem cirrose. Os estádios de doença mais avançados foram definidos clinicamente: (F4) – Cirrose; Cirrose descompensada; Carcinoma hepatocelular; Transplante hepático e Morte (Figura 1).

O modelo de Markov adaptado simulou a progressão da doença hepática numa coorte hipotética de doentes co-infectados com

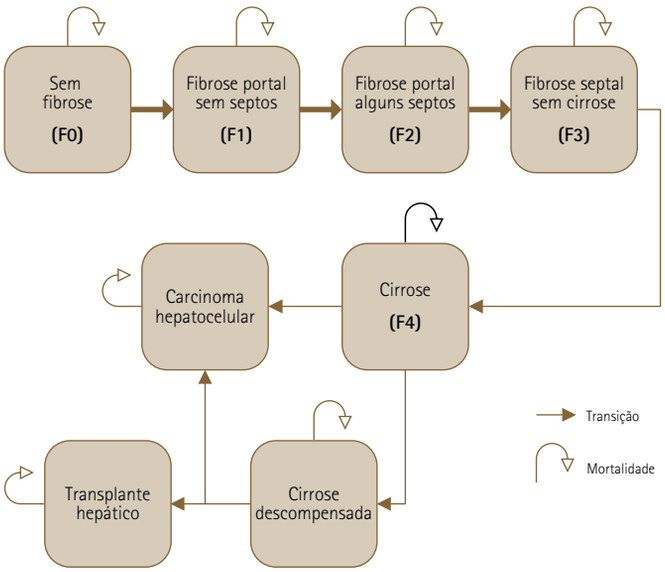


Figura 1 – Modelo, adaptado de Salomon *et al*[10]

VIH/VHC para ambas as alternativas em avaliação: tratamento da hepatite C com peginterferão alfa-2a + ribavirina e não tratamento da hepatite C. As probabilidades de transição entre estádios (taxas de progressão), que serão descritas posteriormente, determinaram a evolução dos doentes através dos diferentes estádios de doença considerados no modelo. O modelo permitiu estimar os benefícios clínicos a longo prazo, em termos de anos de vida e anos de vida ajustados pela qualidade ganhos, risco de desenvolver cirrose e os custos associados ao tratamento e seguimento dos doentes.

População em estudo

Considerou-se uma *coorte* hipotética de doentes clinicamente semelhante à do estudo clínico APRICOT[9], assumindo-se uma idade média de 40 anos e a seguinte distribuição dos doentes pelos estádios histológicos: F0 – 14%, F1 – 25%, F2 – 41%, F3 – 14%, F4 – 6%.

Dados de eficácia

O modelo desenvolvido permite comparar a terapêutica com peginterferão alfa-2a (40KD) (180 µg/semana) e ribavirina (800 mg/dia) com a opção não tratamento.

Considerou-se que o tratamento era administrado durante 12 semanas (mínimo) e mantido até às 48 semanas nos doentes que atingiram resposta virológica precoce às 12 semanas. A resposta virológica precoce foi definida como ARN VHC inquantificável ou por uma descida do título de ARN VHC ≥ 2 $\log_{10}$ a partir da *baseline*, na semana 12. Na análise dos resultados do estudo APRICOT, o não

TABELA I – TAXAS DE RESPOSTA AO PEGINTERFERÃO ALFA-2A E RIBAVIRINA

	Genótipo 1	Genótipo 2/3
Resposta virológica mantida	29,0%	62,1%
Resposta virológica precoce	63%	88%

TABELA II – PROGRESSÃO ANUAL DE FIBROSE EM DOENTES NÃO TRATADOS

Idade (anos)	Intervalo de valores		Ponto médio considerado no modelo	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
20–29	0,00 – 0,10*	0,00 – 0,08*	0,050	0,040
30–39	0,03 – 0,15*	0,01 – 0,12*	0,090	0,065
40–49	0,03 – 0,15*	0,01 – 0,12*	0,054	0,028
50–59	0,05 – 0,20*	0,01 – 0,16*	0,125	0,065
60–69	0,10 – 0,40*	0,02 – 0,32*	0,221	0,114
70–79	0,15 – 0,48**	0,08 – 0,28**	0,301	0,154
≥80	0,15 – 0,48**	0,09 -0,36**	0,301	0,210

Fonte: *Salomon *et al.* Am J Epidemiol[11], 2002; **Salomon *et al.* JAMA[10], 2003

TABELA III – TAXAS ANUAIS DE PROGRESSÃO DE CIRROSE PARA COMPLICAÇÕES E DE MORTALIDADE

Taxa anual de progressão	Valor	Fonte
Cirrose para cirrose descompensada	0,039	Bennett et al.[14] 1997 Fattovich et al.[23] 1997
Cirrose para carcinoma hepatocelular	0,021	Bennett et al.[14] 1997 Fattovich et al.[23] 1997
Cirrose descompensada para carcinoma hepatocelular	0,021	de Jongh et al.[24] 1992 Fattovich et al.[23] 1997
Transplante hepático	0,031	Tremolada et al.[25] 1992 Takahashi et al.[26] 1993 Fattovich et al.[23] 1997
Taxa de mortalidade anual	**Valor**	**Fonte**
Cirrose descompensada	0,218	Fattovich et al.[23]1997 Salomon et al.[11] 2002
Carcinoma hepatocelular, 1.º ano	0,780	SEER*STAT, National Cancer Institute[27], 2003
Carcinoma hepatocelular, > 1 ano	0,300	SEER*STAT, National Cancer Institute[27], 2003
Transplante, 1.º ano	0,137	Forman *et al.*[28] 2002
Transplante, > 1 ano	0,052	Forman *et al.*[28] 2002

atingimento de uma resposta virológica precoce associou-se, em quase 100% dos casos, à não obtenção de resposta às 48 semanas. Nesse sentido, assumiu-se que doentes sem resposta às 12 semanas descontinuavam a terapêutica, tanto para o genótipo 1 como para os genótipos 2/3.

As análises foram estratificadas segundo o genótipo de VHC (1 ou 2/3) para permitir utilização de diferentes taxas de resposta virológica. Paralelamente, realizou-se uma análise combinada dos genótipos 1 e 2/3, assumindo uma distribuição genotípica determinada por painel de peritos (genótipo 1 – 70%; genótipo 2/3 – 30%).

Os dados de eficácia da terapêutica com peginterferão alfa-2a e ribavirina basearam-se no estudo clínico APRICOT[9], tendo sido consideradas as taxas de resposta descritas na tabela I.

Com base nos dados descritos nos estudos de *Salomon et al.* 2002 e 2003[10,11] foi considerada uma taxa de *clearance* viral espontânea de 1,2%.

No grupo tratado com peginterferão alfa 2-a + ribavirina considerou-se que os doentes que atingiram resposta virológica mantida ficavam curados não progredindo para fases mais avançadas de doença hepática. Apenas os doentes que não atingiram resposta virológica mantida continuavam a progredir, seguindo a evolução natural da doença hepática. Assim, quer para os doentes do grupo em tratamento que não atingiram resposta virológica mantida, quer para os doentes do grupo "não tratamento" foram aplicadas as mesmas taxas de progressão que procuraram reflectir a evolução natural da doença hepática em doentes co-infectados com VIH/VHC.

Progressão de Hepatite C crónica em doentes co-infectados com VIH/VHC

As taxas de progressão anual de fibrose consideradas no modelo, foram baseadas nos modelos epidemiológicos relativos à hepatite C (mono-infecção) descritos por Salomon *et al* (Tabela II)[10,11]. Alguns estudos sugerem que a co-infecção VIH/VHC está associada a taxas de progressão de fibrose 2 a 6 vezes superiores às verificadas em doentes com Hepatite C (mono-infecção)[12]. Neste estudo, de forma a simular a progressão anual de fibrose (estádios F0 a F4), considerou-se que as taxas de progressão de fibrose seriam o dobro

das descritas na tabela II. A simulação de um aumento de 6 vezes das taxas de progressão foi testada nas análises de sensibilidade (Tabela VII).

Progressão de cirrose para complicações e morte

Os dados relativos às taxas anuais de complicações hepáticas e taxas de mortalidade, consideradas no modelo, foram baseados nas descritas para a hepatite C crónica em mono-infecção, em vários estudos de referência publicados (tabela III). Apesar de vários estudos suportarem que o risco de progressão da doença é maior em doentes co-infectados com VIH/VHC comparativamente a doentes mono-infectados com VHC, neste estudo assumiu-se que os doentes co-infectados com VIH/VHC apresentariam uma progressão de cirrose para complicações e morte semelhante à dos doentes com mono-infecção VHC.

Uma vez que os doentes com hepatite C crónica podem morrer de causas não relacionadas com esta doença, considerou-se, no modelo, o risco de morte específico por idade para a população geral.

Mortalidade por VIH no contexto de co-infecção VIH/VHC

O excesso de mortalidade atribuível à infecção por VIH, definido como o número de mortes extra devidas ao VIH por 1000 doentes/ano (com base em dados de mortalidade específicos por idade e sexo) foi estimado em cerca de 14/1000 por ano (IC 95% 11,3 – 17,2) comparativamente com a população geral, de acordo com dados do *Swiss HIV Cohort Study*[13]. No modelo, este excesso de mortalidade foi adicionado à taxa de mortalidade específica por idade da população geral.

O modelo considerou também o excesso de mortalidade devido ao VHC, assumindo que a taxa de mortalidade (excesso de mortalidade) associada à infecção pelo VHC, se devia exclusivamente à decorrente das complicações da doença hepática (tabela III).

Qualidade de vida – Utilidades

A qualidade de vida atribuída aos diferentes estádios de progressão e complicações da doença hepática teve por base valores de utilidade derivados de literatura,[14,15,16,17,18,19,20] considerando uma pontuação de 0 a 1, em que 0 significa morte e 1 um perfeito estado de saúde (Tabela IV).

Tal como em modelos anteriores, desenvolvidos para o tratamento da hepatite C, considerou-se o comprometimento da qualidade de vida associada aos efeitos adversos decorrentes da terapêutica, ajustando-se a qualidade de vida dos doentes durante o tratamento para 0,93. [14]

O tempo passado em cada estádio de saúde foi ponderado (multiplicado) pelo respectivo valor de utilidade e somado ao longo do horizonte temporal considerado, de forma a estimar os anos de vida ajustados pela qualidade obtidos.

Custos

A prática clínica em Portugal, no que diz respeito ao consumo de recursos no tratamento da co-infecção por VIH/VHC, foi caracterizada através de um painel de peritos, realizado segundo a metodologia de Delbecq. Estes dados foram inferidos de acordo com um questionário de consenso subscrito pelos membros do painel.

Os custos unitários foram estimados a partir de várias fontes oficiais de dados, nomeadamente, tabela de preços das instituições e serviços integrados no Serviço Nacional de Saúde, Portaria nº 110-A/2007, publicada em Diário da República – I Série nº16 de 23 de Janeiro de 2007, INFARMED e dados IMS.

O modelo contabiliza os custos médicos directos relacionados com a terapêutica anti-VHC, excluindo os custos da terapêutica anti-retroviral, tal como recomendado nas *guidelines* do *National Institute for Health and Clinical Excelence* (NICE)[21] e do *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC)[22]. Não foram considerados custos de tratamento de eventos adversos.

Uma vez que se verificou grande diversidade nos fármacos usados para controlo de situações agudas em ambulatório, assumiu-se a sua não inclusão no modelo base.

Dada a inexistência de dados em Portugal não foi possível estimar custos associados a situações de transplante, que não o custo do próprio transplante.

As estimativas do custo anual para os diferentes estádios de doença considerando custo com hospitalizações, hospital de dia, urgências, consultas, exames laboratoriais, outros meios complementares de diagnóstico e com complicações associadas à patologia encontram-se descritos na tabela V.

Horizonte temporal e tipo de análise

O Modelo segue a evolução do doente até ao final da vida (40 anos), considerando-se que as transições entre os estádios de saúde ocorrem em intervalos (ciclos) com a duração de 1 ano. Custos e consequências foram actualizados a uma taxa anual de 3%.

Foram determinados os rácios de custo-efectividade incremental por ano de vida e por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho na perspectiva do SNS Português.

/ Resultados

Com base no modelo usado neste estudo, em doentes com infecção VHC - genótipo 1 e genótipos 2/3 que fazem tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina estimou-se que probabilidade de desenvolver cirrose ao fim de 30 anos é de 55% e 32%, respectivamente. A análise combinada dos genótipos permite estimar que a probabilidade de desenvolver cirrose ao fim de 30 anos é de 48% para doentes que recebem tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina, e de 75% para doentes que não fazem tratamento.

Estima-se que a associação peginterferão alfa-2a e ribavirina aumente a esperança

TABELA IV – QUALIDADE DE VIDA

	Valores de utilidade
Remissão	0,87
F0	0,81
F1	0,81
F2	0,81
F3	0,81
F4	0,68
Cirrose descompensada	0,48
Carcinoma hepatocelular	0,23
Transplante hepático	0,81
Tratamento anti-VHC	0,93

TABELA V – CUSTOS TOTAIS

	Total (€)
Hepatite C crónica (F0-F3)	1.287,02
Cirrose (F4)	1.921,51
Cirrose descompensada	13.056,5
Carcinoma hepatocelular	13.056,5
Transplante hepático	100.785,35

de vida em 1,21 e 2,58 anos, permitindo uma poupança de 1.193€ e 10.130€, por doente com infecção VHC- genótipo 1 e genótipos 2/3, respectivamente. Na análise combinada dos três genótipos estimou-se que esta associação terapêutica proporcione um ganho de 1,61 anos de vida, com uma poupança de 4.378€ por doente tratado.

No que diz respeito aos anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs), a utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina permite um ganho de 0,87, 1,94 e 1,7 QALYs para o genótipo 1, genótipos 2/3

TABELA VI – CUSTO-EFECTIVIDADE INCREMENTAL

Genótipo 1	Peginterferão alfa-2a e ribavirina	Nenhum Tratamento
Risco de desenvolver cirrose	55%	75%
Custo (€)	31.875 €	33.788 €
Custo Incremental (€)	-1.913 €	
Anos de vida	22,90	21,69
Anos de vida incremental	1,21	
ICER(€/ano)	DOMINANTE (-1.588 €/ano vida)	
QALY	12,30	11,43
QALY incremental	0,87	
ICER(€/QALY)	DOMINANTE (-2.192 €/QALY)	
Genótipo 2/3		
Risco de desenvolver cirrose	32%	75%
Custo (€)	23.658 €	33.788 €
Custo Incremental (€)	-10.130 €	
Anos de vida	24,27	21,69
Anos de vida incremental	2,58	
ICER(€/ano)	DOMINANTE (-3.926 €/anos vida)	
QALY	13,37	11,43
QALY incremental	1,94	
ICER(€/QALY)	DOMINANTE (-5.219 €/QALY)	
Combinado (Genótipo 1 e Genótipos 2/3)		
Risco de desenvolver cirrose	48%	75%
Custo (€)	29.410 €	33.788 €
Custo Incremental (€)	-4.378 €	
Anos de vida	23.30	21,69
Anos de vida incremental	1,61	
ICER(€/ano)	DOMINANTE (-2.719 €/ano vida)	
QALY	12,80	11,53
QALY incremental	1,17	
ICER(€/QALY)	DOMINANTE (-3.742 €/QALY)	

TABELA VII – ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Variável	Máximo e Mínimo	ICER por ano de vida ganho (euros)	ICER por QALY (euros)
Cenário base		Dominante (-2.719)	Dominante (-3.742)
Não inclusão de transplantes	-	**Dominante** (-2.369)	**Dominante** (-3.215)
Custos não associados à terapêutica VHC	15% mais baixo	**Dominante** (-1.657)	**Dominante** (-2.279)
	15% mais alto	**Dominante** (-3.783)	**Dominante** (-5.205)
Horizonte temporal	30 anos	**Dominante** (-3.786)	**Dominante** (-3.745)
	50 anos	**Dominante** (-2.334)	**Dominante** (-3.547)
Distribuição de genótipo de acordo com o estudo APRICOT	genótipo 1 - 60% genótipo 2/3 - 40%	**Dominante** (-3.040)	**Dominante** (-4.094)
Taxa de actualização custos e consequências	0%	**Dominante** (-7.434)	**Dominante** (-5.029)
	5%	**Dominante** (-937)	**Dominante** (-1.909)
Taxa de progressão em doentes co-infectados VIH/VHC *vs* mono-infecção VHC	Aumento 6x	**Dominante** (-2.229)	**Dominante** (-3.337)
Em simultâneo: não inclusão de transplantes; custos não associados à terapêutica VHC 15% mais elevados; Distribuição de genótipo de acordo com estudo APRICOT.	Taxa de actualização de 0%	**Dominante** (-7.044)	**Dominante** (-5.192)
	Taxa de actualização de 5%	**Dominante** (-1.542)	**Dominante** (-3.805)
Pior cenário em todas as variáveis consideradas: não inclusão de transplantes; custos não associados à terapêutica VHC 15% mais baixos; Distribuição de genótipos de acordo com o painel de peritos; horizonte temporal de 50 anos; Taxa de actualização de 5%; Taxa de progressão de fibrose 6 vezes superior *vs* mono-infecção VHC		**Dominante** (-442)	**Dominante** (-1.129)

e análise combinada de genótipos, respectivamente.

Os rácios de custo-efectividade incremental (ICER) por ano de vida ganho e por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) determinados por genótipo do VHC e para a análise combinada encontram-se descritos na tabela VI.

/ Análises de sensibilidade

Foram efectuadas análises de sensibilidade (*one-way* e *two-way*) considerando as variáveis de maior incerteza, para avaliar o impacto das mesmas nos rácios de custo-efectividade estimados.

Os parâmetros considerados nas análises de sensibilidade foram: não inclusão do custo de transplante; aumento ou redução de 15% dos custos não associados à terapêutica VHC; horizonte temporal de 30 e 50 anos; distribuição de genótipo de acordo com o estudo APRICOT (genótipo 1 - 60%, genótipo 2/3 - 40%); taxa de actualização de 0% e 5% e aumento de 6 vezes das taxas de progressão de fibrose em doentes co-infectados *vs* mono-infecção VHC.

Na análise de sensibilidade *one-way*, na qual se fez variar cada um dos parâmetros acima mencionados individualmente, a variável com maior impacto nos resultados foi a taxa de actualização de custos e consequências. Ao aplicar um aumento de 6 vezes às taxas de progressão de fibrose, o impacto nos rácios estimados não foi significativo.

Na análise de sensibilidade *two-way* fez-se variar diferentes parâmetros em

simultâneo. Nesta análise, mesmo considerando o pior cenário possível, isto é, no sentido mais conservador em termos de resultado final, a estratégia de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina mantém-se dominante *vs* não tratamento da hepatite C (Tabela VII).

As análises de sensibilidade desenvolvidas mostraram que nenhuma das variáveis consideradas altera significativamente o resultado inicialmente obtido, sendo a utilização da associação dominante em todos os cenários considerados.

/ Discussão

O Estudo clínico APRICOT (*Torrani et al 2004*) demonstrou a eficácia de peginterferão alfa-2a em associação com ribavirina no tratamento de doentes co-infectados com VIH/VHC. O presente estudo alargou o âmbito das análises do estudo APRICOT, visando prever o efeito da melhor resposta virológica mantida obtida com a associação terapêutica peginterferão alfa-2a e ribavirina, no risco de desenvolver cirrose, na esperança de vida, nos anos de vida ajustados pela qualidade e nos custos, tendo como objectivo principal estimar o custo-efectividade da utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina em doentes co-infectados com VIH/VHC, na perspectiva do SNS Português.

Assumiu-se, à semelhança do considerado em modelos epidemiológicos anteriores desenvolvidos para a análise da progressão da hepatite C, que a obtenção de resposta virológica mantida previne a progressão da doença hepática. De facto, neste estudo estimou-se que a utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina possibilita uma redução significativa do risco de cirrose após 30 anos em doentes co-infectados com VIH/VHC, para todos os genótipos analisados, o que se traduzirá num aumento da sobrevivência global.

Os ganhos estimados em termos de sobrevida dos doentes são superiores a 1,2 anos de vida, quer na análise combinada, quer na análise estratificada de genótipos (1,21 anos, 2,58 anos e 1,61 anos para o genótipo 1, genótipos 2/3 e análise combinada, respectivamente). Os ganhos de QALYs são respectivamente 0,87 QALYs para o genótipo 1, 1,94 QALYs genótipos 2/3 e 1,61 QALYs para a análise combinada.

No decorrer da análise foi possível verificar que o valor imputável a custos com hospitalização e acompanhamento nos vários estádios da doença é, *per si*, superior ao custo de um curso terapêutico com esta associação.

A análise dos resultados mostra que a utilização da associação peginterferão alfa-2a e ribavirina, considerando um horizonte temporal de 40 anos (até ao fim da vida do doente), é dominante, isto é, traduz-se em maior benefício e menor custo, face à opção de não tratamento para todos os genótipos analisados.

Uma das principais limitações inerentes ao modelo apresentado é a escassez de dados específicos para Portugal. Esta limitação é sobretudo evidente no que diz respeito a tratamento de eventos agudos e custos indirectamente associados ao transplante.

As análises de sensibilidade (*one-way* e *Two-way*) efectuadas confirmaram a robustez dos resultados obtidos, uma vez que os diferentes cenários considerados não mostram variações significativas nos resultados, sendo a opção peginterferão alfa-2a e ribavirina dominante em todos eles comparativamente à opção não tratamento. Nas análises de sensibilidade *Two-way*, mesmo considerando o cenário mais desfavorável à utilização deste regime terapêutico, isto é, fazendo variar os diferentes parâmetros no sentido mais conservador (diminuição do benefício da terapêutica e aumento dos custos), a estratégia de tratamento com peginterferão alfa-2a e ribavirina mantém-se dominante *vs* não tratamento.

Em conclusão, a análise combinada realizada confirma a eficácia da utilização de peginterferão alfa-2a e ribavirina comparativamente a não tratamento, estimando um ganho de 1,61 anos e 1,17 QALYs e uma redução do risco de cirrose a 30 anos de 75% para 48% por doente tratado, num horizonte temporal de 40 anos. Esta associação terapêutica é uma alternativa *cost-saving*, uma vez que se traduz numa poupança significativa, na ordem dos 4.378€ por doente tratado, na perspectiva do SNS Português.

/ Bibliografia

1. CAESAR (Canada, Australia, Europe, South Africa) Coordinating Committee. *Lancet* 1997;349:1413-1421

2. http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/20080818_gr08_plwh_1990_2007_en.xls, accessed by 2008

3. Centro de Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmissíveis. Infecção VIH/Sida: A situação em Portugal 31 Dezembro 2007. Doc 139. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge 2007 http://www.sida.pt/aaaDefault.aspx?f=3&tback=1&tid=7854 , acessed by 2008

4. Bio Fernandes S., Martins H., C. Trigo H., et al. Estimativa da Seroincidência do Vírus da Imunodeficiência Humana Tipo 1 Num Grupo de Toxicodependentes: Uma nova abordagem. Acta Med Port 2005; 18: 37-44

5. Powderly WG. Antiretroviral therapy in patients with hepatitis and HIV: weighing risks and benefits. Clin Infect Dis 2004;38:1.

6. Sulkowski M, Thomas D. Hepatitis C in the HIV-infected patient. Clin Liver Dis 2003;7:179–94.

7. Backus L, Phillips B, Boothroyd B, Mole L, Burgess J, Rigsby M, et al. Hepatitis C co-infection increases mortality in HIV-infected veterans treated with highly active antiretroviral therapy (abstract no. 800). In: 11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, CA, February 8–11; 2004.

8. Tedaldi E, Baker R, Moorman A, Alzola C, Furhrer J, McCabe R, et al., The HIV Outpatient Study (HOPS) Investigators. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to Human Immunodeficiency Virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2003;36:363–7.

9. Torriani FJ, et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection in HIV-Infected Patients. N Engl J Med 2004; 351: 438-50.

10. Salomon JA, Weinstein MC, Hammitt JK, Goldie SJ. Cost-effectiveness of treatment for chronic hepatitis C infection in an evolving patient population. JAMA. 2003 Jul 9;290(2):228-37

11. Salomon J, Weinstein M, Hammitt J, *et al.* Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epidemiol* 2002; 156:761-73.

12. Graham CS, Baden LR, Yu E, *et al.* Influence of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Course of Hepatitis C Virus Infection: A Meta-Analysis. *CID* 2001; 33:562-69.

13. Jaggy C, von Overbeck J, Ledergerber B, *et al.* Mortality in the Swiss HIV Cohort Study (SHCS) and the Swiss general population. *Lancet* 2003; 362:877-8.

14. Bennett WG, *et al*, Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon – alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C; Ann Intern Med 1997; 127:855-65

15. Chong CA, *et al*, Health –state utilities and quality of life in hepatitic C patients. Am J Gastroenterol 2003; 98: 630-8

16. Gold M, *et al*, cost-effectiveness in health and medicine. New York: Oxford University Press; 1996

17. Kim WR, *et al*, Cost-efectiveness of 6 and 12 months of interferon-alpha therapy for chronic hepatitic C. Ann Intern Med 1997;127:866-74

18. Kim WR, *et al*, Cost-efectiveness of interferon alfa 2b and ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C. Hepatology 2000; 31:807-8

19. Kuehne F, *et al*, Treatment for hepatitis C virus in human immunodeficiency vírus-infected patients: clinical benefits and cost-efectiveness. Arch Intern Med 2002; 162:2545-56

20. Younossi ZM, *et al*, Cost-efectiveness of interpheron alpha2b combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitic C. Hepatology 1999;30:1318-24

21. http://www.nice.org.uk/media/B52/A7/TAMethodsGuideUpdatedJune2008.pdf, Accessed by 2008

22. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/AECB791C29482920CA25724400188EDB/$File/PBAC4.3.2(01DEC08).pdf, accessed by 2008

23. Fattovich G, Giustina G, Degos F, *et al.* Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1997; 27:201-5.

24. de Jongh F, Jannsen H, de Man R, *et al.* Survival and prognostic indicators in hepatitis B surface antigen-positive cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1992; 103:1630-5.

25. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, *et al.* Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; 16:273-81.

26. Takahashi M, Yamada G, Miyamoto R, *et al.* Natural course of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993; 88:240-3.

27. Surveillance and Epidemiology End Results Program Seer*Stat public-use files. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003.

28. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, *et al.* The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-96.

Agradecimentos

Os autores agradecem a colaboração de Dra. Cláudia Delgado; Dra. Cristina Valente; Dr. Fernando Borges; Dr. Filipe Calinas; Prof. Dr. José Velosa; Dr. Luís Tavares; Prof. Dr. Rui Sarmento Castro.