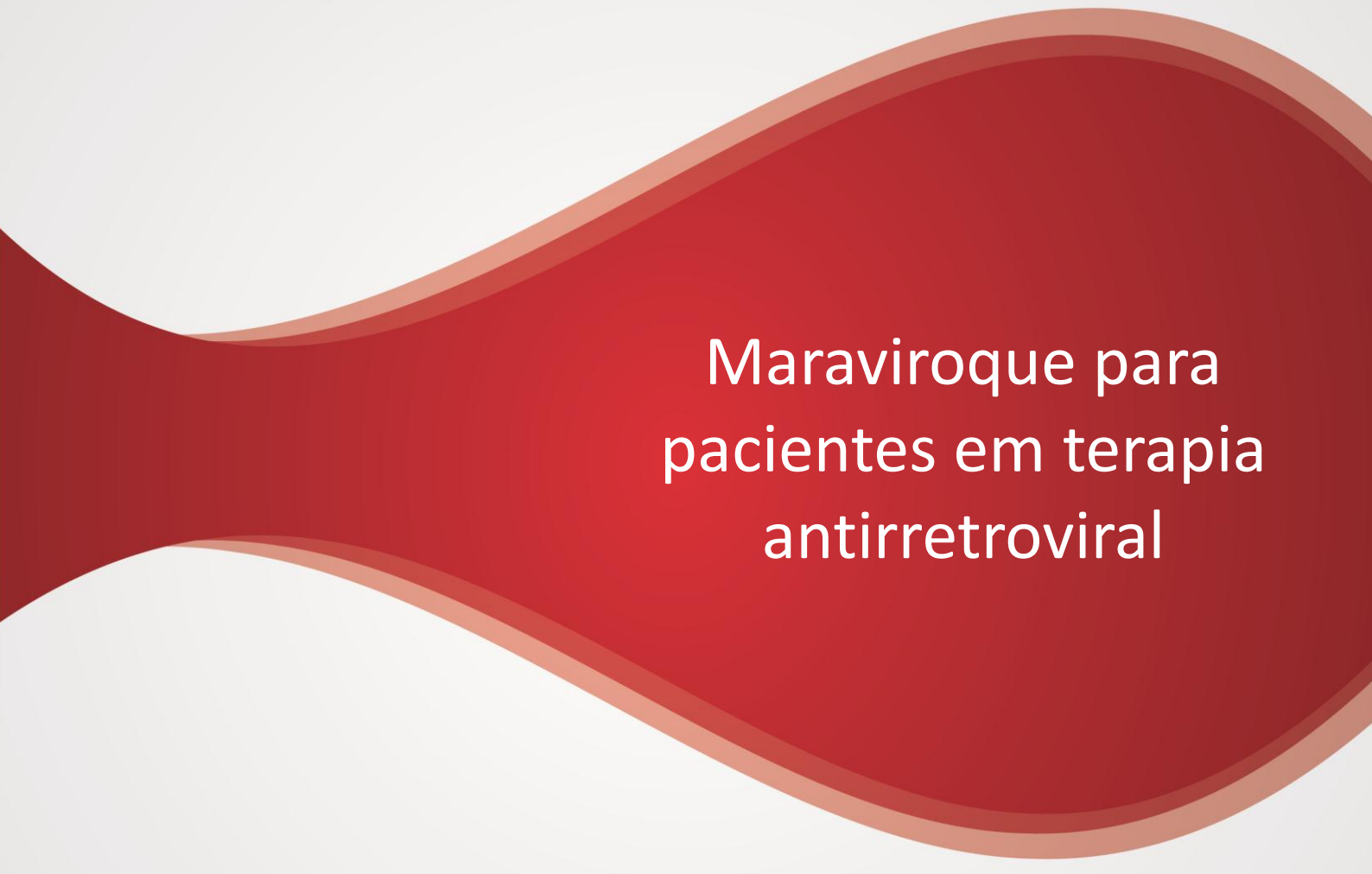


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Maraviroque para pacientes em terapia antirretroviral

Outubro de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC 14

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 949

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a

tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

Sumário

1 - INTRODUÇÃO	5
2- SUPRESSÃO VIRAL E FALHA VIROLÓGICA: CONCEITO, EVIDÊNCIAS E TENDÊNCIAS	6
3- POLÍTICA DE TRATAMENTO COM ANTIRRETROVIRAIS DE TERCEIRA LINHA NO BRASIL	7
4- DIRETRIZES ATUAIS PARA O MANEJO DA MULTIRRESISTÊNCIA NO BRASIL.....	9
5- SUPRESSÃO VIRAL COM OS ESQUEMAS DE TERCEIRA LINHA ADOTADOS NO BRASIL.....	10
6- MARAVIROQUE: DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA.....	13
7- OBJETIVOS DA INCORPORAÇÃO DO MARAVIROQUE	22
8- CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO PROPOSTOS PARA O BRASIL	22
9- IMPACTO ECONÔMICO.....	23
10- RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	28
11- CONSULTA PÚBLICA	28
12- DELIBERAÇÃO FINAL.....	29
13- DECISÃO.....	30

1. INTRODUÇÃO

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

Houve demanda também da GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Nome comercial: Celsentri®

Fabricante: GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

Data da solicitação: 15/02/2012.

A política de acesso universal ao tratamento foi estabelecida em 1996, com a publicação da Lei Federal 9.313 que define como responsabilidade da União o acesso ao tratamento antirretroviral a pessoas que vivem com HIV/Aids (PVHA) no Brasil. Desde então, esta política vem determinando aumento da sobrevida e da qualidade de vida das PVHA no país.

Atualmente, cerca de 217 mil pessoas estão submetidas ao tratamento antirretroviral (TARV) no País e cerca de 30 mil iniciam tratamento anualmente. Estudo realizado pelo Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais (DDST/AIDS/SHV) da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) demonstrou maior tempo de sobrevida entre PVHA cujo diagnóstico é estabelecido em períodos mais recentes. Aqueles com diagnóstico entre 1998 e 1999, apresentam média de sobrevida de 107 meses, bastante superior aos 58 meses daqueles com diagnóstico em 1996ⁱ.

Entre os determinantes de aumento da sobrevida inclui-se a introdução de antirretrovirais de terceira linha, especialmente novas classes de antirretrovirais. As recomendações de tratamento da multirresistência permitem obter supressão viral duradoura (carga viral indetectável), que está associada ao impacto favorável na mortalidade ao longo do tempoⁱⁱ. O convívio com a replicação, resistência viral e falha terapêutica apresenta risco relativo de morte de 1,21 para cada 3 meses de atraso em

ⁱ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, S/V/S, Ministério da Saúde, Brasil. Boletim Epidemiológico, 2009

ⁱⁱ Lohse, et al. Clin Inf dis.2006;42:136-144

realizar a mudança do tratamentoⁱⁱⁱ, além de ocasionar desenvolvimento de multirresistência.

2. SUPRESSÃO VIRAL E FALHA VIROLÓGICA: CONCEITO, EVIDÊNCIAS E TENDÊNCIAS

Além do benefício de redução da morbimortalidade, a TARV vem diminuindo progressivamente a taxa de falha virológica em pacientes sob terapia. Nos estudos iniciais, apenas 40 a 60% dos indivíduos alcançavam supressão viral máxima, definida como carga viral inferior a 50 cópias/mL após um ano de tratamento, já em estudos mais recentes, a taxa de supressão viral situa-se em torno de 80%^{iv}. Também os estudos de coortes clínicas têm documentado redução na taxa de falha virológica, assim como de falha clínica e imunológica^{v,vi}.

Entretanto, devido a diversos fatores, incluindo intolerância, má adesão ao tratamento, uso prévio de esquemas inadequados e resistência transmitida, há uma parcela de pacientes que apresenta vírus resistentes e que necessita de novos esquemas antirretrovirais, denominados “esquemas de resgate”.

Os parâmetros geralmente utilizados para acompanhamento e avaliação da eficácia ou determinação de falha ao tratamento antirretroviral são evolução da carga viral, da contagem de linfócitos T-CD4+ e a ocorrência de eventos clínicos.

A falha virológica caracteriza-se por carga viral detectável, confirmada após 24 semanas de tratamento, ou por reaparecimento confirmado de carga viral nos indivíduos que mantinham carga viral indetectável na vigência de tratamento.

iii Petersen M, et al. CROI 2008. Abstract 798

iv Bartlett JA, Faith MJ, DeMasi R et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antirretroviral naïve HIV-infected adults. Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 22-25, 2005; Boston, Massachusetts. Abstract 586.

v Moore RD, Keruly JC, Gebo KA, Lucas GM. An improvement in virologic response to highly active antiretroviral therapy in clinical practice from 1996 through 2002. 2005 Jun 1;39(2):195-8.

vi Lima VD, Hogg RS, Harrigan PR, Moore D, Yip B, Wood E, Montaner JS. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. AIDS. 2007 Mar 30;21(6):685-92.

Assim que for confirmada falha virológica deve-se proceder à coleta de amostra para teste de genotipagem, realizada no Sistema Único de Saúde, no âmbito da Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO). Sabe-se que carga viral sanguínea (viremia) persistente na presença de TARV acarreta em acúmulo progressivo de mutações virais de resistência e, conseqüentemente, aumento da resistência cruzada dentro das classes de medicamentos ARV^{vii}. A mudança precoce do tratamento minimiza a resistência cruzada e preserva futuras opções terapêuticas. O teste de genotipagem permite selecionar com maior segurança drogas ativas para o novo esquema.

3- POLÍTICA DE TRATAMENTO COM ANTIRRETROVIRAIS DE TERCEIRA LINHA NO BRASIL

A partir de 2005, o Brasil iniciou a definição de sua política para abordagem a multirresistência, com a introdução da enfuvirtida, pertencente à classe de inibidores da fusão, ao elenco de medicamentos antirretrovirais; desde então foram introduzidos darunavir (2008), raltegravir (2009) e a etravirina (2010).

Como parte integrante da política nacional de abordagem da multirresistência, foi implementada uma importante iniciativa no Sistema Único de Saúde, a Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) em 2002. A RENAGENO é composta por 23 Laboratórios que realizam testes de genotipagem e por cerca de 300 médicos de referência em Genotipagem (MRG), que elaboram aconselhamentos a partir do resultado de resistência genotípica, fornecendo orientações para prescrição do médico que assiste ao paciente.

Os MRG são anualmente atualizados pelo DDST/AIDS/HV, recebendo aporte técnico e programático em temas como as diretrizes nacionais de tratamento, terapia seqüencial, análise crítica de ensaios clínicos, impacto do tratamento na sustentabilidade do acesso universal. Nesse sentido, a estruturação dos esquemas de resgate é realizada pelo médico assistente a partir do resultado de resistência genotípica e do aconselhamento do MRG, utilizando parâmetros programáticos de uso racional de medicamentos e de terapia seqüencial.

^{vii} Kantor R, Shafer RW, Follansbee S, Taylor J, Shilane D, Hurley L, Nguyen DP, Katzenstein D, Fessel WJ (2004). Evolution of resistance to drugs in HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy. AIDS 18(11):1503-1511.

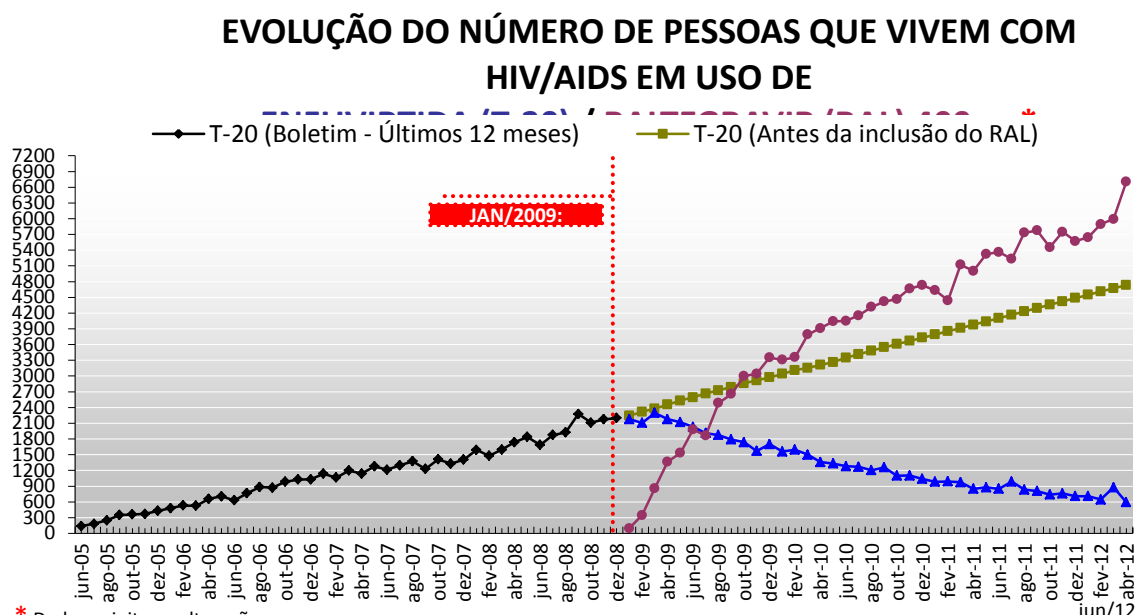
A política de uso racional e terapia seqüencial vem se consolidando desde a publicação das diretrizes nacionais de tratamento antirretroviral em adultos de 2008 (Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV, 2008), buscando evitar o uso indiscriminado de antirretrovirais (ARV). Neste contexto, a indicação de ARV de terceira linha é sempre precedida de um teste de resistência genotípica em pacientes em falha virológica.

A utilização dos medicamentos de terceira linha é reservada para pacientes nos quais não é possível estruturar um esquema com pelo menos dois ARV ativos, de primeira e segunda linha. A prescrição de um ARV de terceira linha é submetida à análise de câmaras técnicas estaduais, que emitem parecer favorável ou indicam outras opções de tratamento, caso o parecer seja desfavorável; em estados que não possuem tais instâncias, o DDSTAIDSHV realiza análise e emissão de parecer.

A política implantada da abordagem à multirresistência viral vem garantindo o uso racional de medicamentos de terceira linha. Atualmente, cerca de 5.700 pacientes utilizam darunavir, 6.500 utilizam raltegravir, 500 estão em uso de etravirina e 600 em uso de enfuvirtida. O uso de medicamentos de terceira linha corresponde a apenas cerca de 3% do número total de pacientes em TARV.

O número de pacientes em uso de enfuvirtida no Brasil atingiu cerca de 2.400 em setembro de 2008. A incorporação de novos ARV de terceira linha ocasionou uma desaceleração nas novas indicações de enfuvirtida no Brasil, determinada pela incorporação do darunavir (2008) e raltegravir (2009). Caso o raltegravir não tivesse sido incorporado, teríamos hoje aproximadamente 7 mil pacientes em uso de enfuvirtida, em oposição aos 600 que utilizam este medicamento (Figura 1). Busca-se reduzir a utilização da enfuvirtida em razões de seu elevado custo, toxicidade e dificuldades relacionadas à sua administração.

Figura 1 Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Dados atualizados até abril 2012



4- DIRETRIZES ATUAIS PARA O MANEJO DA MULTIRRESISTÊNCIA NO BRASIL

Segundo as recomendações do DDSTAIDSHV para o manejo da falha terapêutica, o uso de antirretrovirais de terceira linha está reservado para pacientes experimentados e que desenvolveram falha virológica a pelo menos um antirretroviral de todas as seguintes classes: inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRN), inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa (ITRNN) e inibidores da protease (IP).

De acordo com os princípios de terapia seqüencial realiza-se abordagem hierarquizada para utilização de esquemas com ARV de terceira linha. Situações em que seja possível indicar esquemas com pelo menos dois medicamentos ativos, sendo para isso necessário incluir algum dos antirretrovirais reservados para terceira linha, o darunavir deverá ser considerado preferencial. O raltegravir está indicado para

situações em que apenas o uso do darunavir não permita estruturar um esquema de resgate com potência para suprimir a replicação viral.

A etravirina deve ser indicada apenas nas situações em que, devido ao perfil de resistência viral, a atividade dos inibidores da protease (incluindo darunavir) estiver reduzida, comprometendo a potência de inibição da replicação viral, mesmo com a associação de raltegravir.

Por fim, a enfuvirtida (inibidor de entrada) é antirretroviral “reservado” para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate, em razão de seu elevado custo, toxicidade e dificuldades relacionadas à sua administração.

5- SUPRESSÃO VIRAL COM OS ESQUEMAS DE TERCEIRA LINHA ADOTADOS NO BRASIL

Atualmente, 1768 pacientes utilizam diferentes esquemas contendo apenas darunavir como ARV de terceira linha. Destes, foram analisados dados de 915 pacientes que possuíam resultados de carga viral no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL).

Foi feita uma análise transversal da carga viral realizada em 3, 6, 12, 24 ou 36 meses após o início destes esquemas. Observou-se que, entre os indivíduos que realizaram carga viral após 6 meses, 78% apresentavam carga viral indetectável (< 50 cópias/ml). Entre aqueles que realizaram carga viral após 36 meses, aproximadamente 85% apresentavam carga viral indetectável (< 50 cópias/ml). (TABELA 1).

Tabela 1– Evolução da carga viral em pacientes em uso de darunavir no Brasil.

Resposta a esquemas de resgate estruturados com DRV						
Avaliação da CV após a 1ª Dispensa		Extratos Carga Viral em cópias/ml				Total
		< 50	50 a 1.000	1001 a 10.000	> 10.000	
3 meses	N	30	5	5	2	42
	%	71,4%	11,9%	11,9%	4,8%	100,0%
6 meses	N	97	7	10	10	124
	%	78,2%	5,6%	8,1%	8,1%	100,0%
12 meses	N	243	37	26	34	340
	%	71,5%	10,9%	7,6%	10,0%	100,0%
24 meses	N	171	27	15	21	234
	%	73,1%	11,5%	6,4%	9,0%	100,0%
36 meses	N	148	12	5	10	175
	%	84,6%	6,9%	2,9%	5,7%	100,0%
Total	N	689	88	61	77	915
	%	75,3%	9,6%	6,7%	8,4%	100,0%

Atualmente, 1566 pacientes utilizam diferentes esquemas contendo apenas raltegravir como medicamento de terceira linha. Destes, foram analisados dados de 902 pacientes que possuíam resultados de carga viral no SISCEL.

Realizando a mesma análise já descrita, observou-se que entre aqueles que realizaram carga viral após 6 meses, 80% apresentavam carga viral indetectável (< 50 cópias/ml). Já entre aqueles que realizaram carga viral após 36 meses, aproximadamente 83% apresentavam carga viral indetectável (< 50 cópias/ml). (TABELA 2).

Tabela 2– Evolução da carga viral em pacientes em uso de raltegravir no Brasil

Resposta a esquema de resgate com RAL (sem DRV, ETR, T20)						
Avaliação da CV após a 1ª Dispensa		extratos_cv				Total
		< 50	50 a1000	1001 a 10000	> 10000	
3 meses	N	55	12	1	5	73
	%	75,3%	16,4%	1,4%	6,8%	100,0%
6 meses	N	134	15	8	11	168
	%	79,8%	8,9%	4,8%	6,5%	100,0%
12 meses	N	249	29	12	19	309
	%	80,6%	9,4%	3,9%	6,1%	100,0%
24 meses	N	284	24	11	15	334
	%	85,0%	7,2%	3,3%	4,5%	100,0%
36 meses	N	15	1	2	0	18
	%	83,3%	5,6%	11,1%	0,0%	100,0%
Total	N	737	81	34	50	902
	%	81,7%	9,0%	3,8%	5,5%	100,0%

Atualmente, 4267 pacientes utilizam diferentes esquemas contendo darunavir associado a raltegravir, como medicamentos de terceira linha. Destes, foram analisados dados de 840 pacientes que possuíam resultados de carga viral no SISCEL.

Realizando a mesma análise em pacientes que iniciaram esquema de resgate contendo darunavir associado a raltegravir, como medicamentos de terceira linha, observa-se que entre aqueles que realizaram carga viral após 6 meses, 83% apresentam carga viral indetectável (< 50 cópias/ml). Já entre aqueles que realizaram carga viral após 36 meses, aproximadamente 85% apresentavam carga viral indetectável (< 50 cópias/ml). (TABELA 3).

Tabela 3 – Evolução da carga viral em pacientes em uso de darunavir e raltegravir no Brasil

Resposta a esquemas de resgate estruturados com DRV+RAL						
Avaliação da CV após a 1ª Dispensa		Extratos de Carga Viral em cópias/ml				Total
		< 50	50 a 1.000	1.001 a 10.000	> 10.000	
3 meses	N	83	12	2	7	104
	%	79,8%	11,5%	1,9%	6,7%	100,0%
6 meses	N	268	30	10	15	323
	%	83,0%	9,3%	3,1%	4,6%	100,0%
12 meses	N	606	66	34	37	743
	%	81,6%	8,9%	4,6%	5,0%	100,0%
24 meses	N	709	64	32	35	840
	%	84,4%	7,6%	3,8%	4,2%	100,0%
36 meses	N	53	4	0	3	60
	%	88,3%	6,7%	0,0%	5,0%	100,0%
Total	N	1719	176	78	97	2070
	%	83,0%	8,5%	3,8%	4,7%	100,0%

6- MARAVIROQUE: DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

I. Mecanismo de ação e expressão de tropismo por CCR5

Tropismo viral é a capacidade do vírus de penetrar e infectar células específicas do hospedeiro por meio de ligação a receptores. Essa habilidade de ligação à célula CD4 pode ocorrer pelo co-receptor CCR5 (vírus R5), co-receptor CXCR4 (vírus X4) ou por ambos os co-receptores (tropismo duplo). Antagonistas do co-receptor de quimiocina C-C tipo 5 (CCR5) inibem especificamente a entrada na célula CD4 e,

portanto, bloqueiam a replicação da variante R5 do HIV após ligação ao co-receptor transmembrana CCR5. O inibidor do CCR5 disponível comercialmente é o maraviroque.

Conforme mencionado, a entrada do HIV na célula envolve interações sequenciais entre o envelope viral e (a) o receptor CD4, (b) um co-receptor de quimiocina, que pode ser o co-receptor CCR5 ou co-receptor CXCR4 e (c) o domínio de fusão^{viii,ix}. O uso de co-receptor CCR5 ou CXCR4 pelo HIV é principalmente determinado por uma sequência de aminoácidos na alça V3 da gp120^{x,xi}.

Podem também ocorrer misturas entre cepas virais R5 com X4 (ou com cepas de tropismo duplo). O termo duplo/misto (D/M) refere-se à população de vírus que apresenta tropismo duplo e/ou misturas de R5 com X4. O maraviroque só deve ser utilizado por indivíduos infectados por vírus com tropismo exclusivo para R5.

As pessoas normalmente se infectam por vírus R5 e algumas podem selecionar naturalmente, durante o curso da infecção, vírus que utilizam o receptor X4. Aproximadamente 80% dos pacientes virgens de tratamento antirretroviral e 50-70% dos pacientes experimentados apresentam vírus exclusivamente R5^{xii,xiii,xiv,xv,xvi,xvii}. A presença de menor prevalência de variantes R5 entre indivíduos experimentados ao tratamento reflete, em geral, a maior duração da infecção pelo HIV entre pessoas tratadas; o uso de medicamentos de outras classes não seleciona variantes X4 ou DM.

^{viii} Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:619-27

^{ix} Este JA, Telenti A. HIV entry inhibitors. *Lancet* 2007;370:81-8

^x Chan S, Speck R, Power C, et al. V3 recombinants indicate a central role for CCR5 as coreceptor in tissue infection by HIV-1. *J Virol* 1999;73:2350-8

^{xi} Comier E, Dragic T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in HIV-1 envelope glycoprotein interactions with CCR5 coreceptor. *J Virol* 2002;76:8953-7

^{xii} Demares t J, Bonny T, Vavro C, et al. HIV-1 co-receptor tropism in treatment naive and experienced subjects. 44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). October 30-November 2, 2004. Washington, DC. Abstract H-1136

^{xiii} Melby T, et al. HIV-1 coreceptor use in triple-class treatment-experienced patients: baseline prevalence, correlates and relationship to enfuvirtide response. *J Infect Dis.* 2006;194:238-246

^{xiv} Lalezari J, et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-Week Results of a Phase 2b/3 Study in the US and Canada. CROI 2007. Abstract 104bLB.

^{xv} Wilkin T, et al. HIV type 1 chemokine coreceptor use among antiretroviral experienced-patients screened for a clinical trial of a CCR5 inhibitor: AIDS Clinical Trial Group A5211. *Clin Infect Dis.* 2007;44:591-595

^{xvi} Nelson M, et al. Efficacy and Safety of Maraviroc plus Optimized Background Therapy in Viremic, ART-experienced Patients Infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia, and North America: 24-Week Results. CROI 2007. Abstract 104aLB

^{xvii} Moyle GJ, et al. Epidemiology and predictive factors for chemokine receptor use in HIV-1 infection. *J Infect Dis.* 2005;191:866-872

Antagonistas de CCR5 foram reconhecidos como potencialmente úteis para terapêutica, devido à evidência de que indivíduos homozigotos para a mutação no CCR5, com deleção do alelo $\Delta 32$ (CCR5 $\Delta 32$), são naturalmente resistentes à infecção pelo HIV^{xviii,xix}.

A avaliação do tropismo do HIV é essencial para a indicação do uso clínico desta classe de antirretrovirais. O tropismo pode ser observado fenotipicamente ou genotipicamente, sendo que cada um destes métodos possui vantagens e desvantagens. A introdução do maraviroque na prática clínica estimulou a avaliação da eficácia dos ensaios fenotípicos e genotípicos para determinar a utilização do co-receptor e a resposta virológica antes e durante a administração do antagonista do CCR5^{xx}.

Ensaio fenotípicos

Ensaio de tropismo fenotípicos amplificam seqüências do envelope do HIV-1 do plasma com objetivo de identificar a habilidade do vírus em infectar células que expressam os marcadores de superfície CD4 com o CCR5 ou CXCR4. Esses ensaios foram utilizados nos estudos de registro do maraviroque, MOTIVATE 1 e 2, entretanto, há fatores que limitam seu uso, como o elevado custo (US\$ 1,960 por teste além dos custos com transporte), necessidade de encaminhamento de amostras para fora do Brasil e grande complexidade técnica.

A avaliação do tropismo por fenotipagem é realizado através de um exame denominado Trofile, que foi desenvolvido pela Monogram Biosciences de São Francisco e é realizado apenas nos Estados Unidos da América.

^{xviii} Paxton WA, Martin SR, Tse D, et al. Relative resistance to HIV-1 infection of CD4 lymphocytes from persons who remain uninfected despite multiple high-risk sexual exposures. *Nat Med* 1996;2:412-7

^{xix} Liu R, Paxton WA, Choe S, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell* 1996;86:367-77

^{xx} Harrigan e Geretti, 2011

Ensaio genotípicos

O teste de tropismo realizado por ensaios genotípicos, denominado genotropismo, analisa proteínas do envelope do HIV-1 através da amplificação e análise do seqüenciamento da alça V3 da gp 120^{xxi}. Esses testes são baseados na observação de que existem certas diferenças quantitativas entre as seqüências de envelopes virais R5 e X4, os quais devem ser incorporados em um algoritmo para a predição do tropismo.

Oferecem a vantagem de uma plataforma metodológica mais acessível, está disponível no Brasil, possui baixo custo (150 a 250 euros por teste) e liberação mais rápida dos resultados quando comparado com os ensaios fenotípicos^{xxii}.

Foram desenvolvidos algoritmos de interpretação, utilizando ferramentas de bioinformática, para auxiliar a predição do tropismo por genotipagem, tais como o geno2pheno e o escore da posição específica dos aminoácidos na matriz – PSSM. Ambos sistemas de análise têm mostrado elevado valor preditivo positivo para a resposta ao uso do maraviroque^{xxiii}.

A comparação entre as análises fenotípicas e genotípicas tem apresentado boa concordância entre o genotropismo e a fenotipagem convencional^{xxiv} e também com a fenotipagem mais sensível^{xxv}.

Estudos prospectivos de coortes para o uso do maraviroque em pacientes virgens ou multi-experimentados, tem levado a um consenso de que a utilização do genotropismo é apropriada na prática clínica. Guidelines internacionais têm endossado o papel do genotropismo associado ao algoritmo de interpretação como o protocolo utilizado pelo consenso europeu^{xxvi}.

^{xxi} Mendoza et al 2008, Poveda et al, 2009, Seclen et al, 2010, Chueca et al, 2009, Prospero et al, 2009, Soulie et al, 2007, Skrabal et al, 2007

^{xxii} Beerenwinkel et al, 2003, Jensen et al, 2003, Low et al, 2008

^{xxiii} Harrigan et al, 2009, Harrigan e Motivate group, 2009

^{xxiv} Poveda et al, 2010, Swenson et al, 2010, Arruda et al, 2011

^{xxv} Strang et al, 2009, Prospero et al, 2010, Poveda et al, 2009, Swenson et al, 2010, Sanchez et al, 2009

^{xxvi} European Consensus Group on clinical management of tropism testing, 2011.

Uma revisão sistemática realizada pelo *European Consensus Group on clinical management of tropism testing* e publicada em Maio de 2011, avaliou 1.952 estudos, selecionando 57 artigos e 42 resumos de conferências que atenderam aos critérios: estudos de validação clínica e comparação de testes de tropismo, ensaios randomizados, não-randomizados, análises retrospectivas, coortes ou estudos transversais.

Baseado nesta revisão, o *guideline* europeu recomenda o teste de tropismo em pacientes em falha virológica com provável indicação de maraviroque (grau de recomendação A, nível de evidência II) ou para planejamento de esquemas ARV futuros (grau de recomendação B, nível de evidência II). A escolha do teste deve ser baseada na capacidade instalada local, custos, logística e tempo de resposta do resultado. Este *guideline* recomenda que, por razões práticas, o teste preferencial para detecção do tropismo é genotropismo.

II. Eficácia

O maraviroque (MVQ) é uma molécula pequena, antagonista reversível da interação entre o CCR5 humano e a gp120 do HIV-1. Liga-se seletivamente ao receptor de quimiocina humana CCR5. Atua de forma não competitiva, bloqueando de forma seletiva e reversível a ligação da gp120 ao correceptor CCR5, impedindo a alteração conformacional necessária para a entrada do HIV-1 CCR5-trópico nas células. A entrada do HIV-1 CXCR4-trópico e duplo trópico não é inibida pelo maraviroque^{xxvii}.

A eficácia e segurança do maraviroque foram estudadas em 1.049 pacientes multiexperimentados, nos ensaios clínicos MOTIVATE 1 e 2^{xxviii}. Estes foram estudos de fase III, paralelos, duplo-cego e placebo controlados, em que pacientes com vírus resistente as três classes de antirretrovirais e tropismo R5, foram randomizados para receber esquema contendo MVQ 300mg uma vez ao dia, MVQ 300 mg duas vezes ao dia ou placebo, associado a um esquema otimizado por genotipagem.

^{xxvii} Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. *Drugs* 2007;67:2277-88

^{xxviii} Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J et. al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. *NEJM* 2008, 359(14):1429-41

Em ambos estudos, a média de queda de carga viral (CV) desde o basal até 48 semanas de seguimento foi significativamente maior no grupo que utilizou maraviroque quando comparado ao grupo placebo: 1,82 log₁₀ versus 0,8 log₁₀ respectivamente, no MOTIVATE 1, e 1,87 log₁₀ versus 0,76 log₁₀, respectivamente no MOTIVATE 2. Maior proporção de pacientes atingiu supressão viral completa (CV inferior a 50 cópias/ml) no grupo que recebeu MVQ: 43% (MVQ uma vez ao dia), 46% (MVQ duas vezes ao dia) vs 17% no placebo, p<0,001. O aumento no CD4 também foi superior com o uso de maraviroque (116 cel/mm³, 124 cel/mm³ e 61 cel/mm³, nos grupos uma vez ao dia, duas vezes ao dia e placebo, respectivamente), com significância estatística (p<0,0001).

Na maioria dos casos, a falha no tratamento com maraviroque foi associada à detecção de vírus CXCR4-trópico (por ex., CXCR4 ou tropismo duplo/misto) que não foi detectado pelo teste de tropismo antes do tratamento. Além disso, os pacientes infectados com vírus CXCR4-trópico tiveram um aumento médio menor na contagem de células CD4 (+41 células/mm³) comparados aos que falharam com vírus CCR5-trópico (+162 células/mm³). O aumento médio na contagem das células CD4+ em pacientes que falharam no tratamento no braço placebo foi +7 células/mm³.

A análise realizada com 96 semanas de seguimento demonstrou supressão viral completa (CV inferior a 50 cópias/ml) em 39% e 41% nos grupos que receberam maraviroque uma e duas vezes ao dia, respectivamente. Entre os pacientes que receberam MVQ e que apresentavam carga viral inferior a 50 cópias/ml na semana 48, aproximadamente 85% mantinham a resposta na semana 96, evidenciando a durabilidade da resposta virológica em pacientes R5 multiexperimentados^{xxix}.

III- Perfil de toxicidade e segurança

A frequência de eventos adversos foi similar entre os grupos que receberam esquemas contendo MVQ ou placebo. Incremento nas enzimas hepáticas foi observado nos estudos MOTIVATE, contudo sem diferenças significativas de elevações mais graves

^{xxix} Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, Rajicic N, Goodrich J (2010). Two-Year Safety and Virologic Efficacy of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients With CCR5-Tropic HIV-1 Infection: 96-Week Combined Analysis of MOTIVATE 1 and 2. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 December 15; 55(5): 558–564.

(graus 3 e 4) entre os grupos com maraviroque e placebo^{xxx}. Um caso de hepatotoxicidade grave foi observado nos estudos de registro^{xxxi}

O número de pacientes coinfectados com hepatites B e C foi bem pequeno (<10%) neste estudo, porém uma análise de subgrupo não evidenciou influência de MVQ na incidência de eventos adversos, quando comparado ao placebo^{xxxii}.

Na análise de segurança com 96 semanas dos estudos MOTIVATE 1 e 2 nenhum evento adverso novo ou não esperado, neoplasia definidora ou não definidora de AIDS e hepatotoxicidade foram observadas após as primeiras 48 semanas^{xxxiii}.

IV- Apresentação, posologia e interações farmacológicas

O maraviroque apresenta-se em comprimidos revestidos contendo o equivalente a 150 mg ou 300 mg. Deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da umidade e pode ser utilizado por 24 meses a partir da data de fabricação.

Maraviroque é um substrato da glicoproteína-P e do citocromo P450, portanto sua dose depende da presença de inibidores ou indutores das enzimas do complexo P450 e pode variar de 150mg a 600mg, a cada 12 horas, conforme quadro 1. Pode ser administrado com ou sem alimentos e não há ajuste de dose na insuficiência renal ou hepática^{xxxiv}.

^{xxx} Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J et. al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. NEJM 2008, 359(14):1429-41.

^{xxxi} Mayer H. Maraviroc: a case of severe hepatotoxicity [abstract #3]. 1st International Workshop on Targeting HIV Entry; Bethesda, Maryland. December 2-3, 2005.

^{xxxii} Fatkenheuer G, Nelson M, Lazzarin A, et al. Subgroup analyses of maraviroc in previously treated R5 HIV-1 infection. N Engl J Med 2008;359:1442-55.

^{xxxiii} Hardy WD, Gulick RM, Mayer H, Fätkenheuer G, Nelson M, Heera J, Rajicic N, Goodrich J (2010). Two-Year Safety and Virologic Efficacy of Maraviroc in Treatment-Experienced Patients With CCR5-Tropic HIV-1 Infection: 96-Week Combined Analysis of MOTIVATE 1 and 2. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 December 15; 55(5): 558–564.

^{xxxiv} Carter NJ, Keating GM. Maraviroc. Drugs 2007;67:2277-88

Quadro 1: Dose de MVQ de acordo com o ARV associado ^{xxxv,xxxvi,xxxvii,xxxviii,xxxix,xi,xli}	
Antirretroviral associado ao MVQ	Dose do MVQ
IP, exceto TPV/r	150mg VO a cada 12 horas
TPV/r	300mg VO a cada 12 horas
NVP, TDF, AZT/3TC, sem IP	300mg a cada 12h
EFV e ETR, sem IP	600mg a cada 12 horas
DRV/r + ETR e EFV + IP/r (LPV/r, SQV/r, ATV/r, FPV/r, DRV/r)	150mg VO a cada 12 horas

V- Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Em novembro de 2008, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)^{xlii} recomendou que o maraviroque fosse incluído no tratamento de adultos infectados com HIV-1 que apresentassem resistência virológica a pelo menos uma droga das três classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN e IP) e tropismo viral R5.

^{xxxv} Hyland R, Dickins M, Collins C, et al. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:498-507.

^{xxxvi} Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, et al. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(Suppl 1):38-46

^{xxxvii} Abel S, Russell D, Taylor-Worth RJ, et al. Effects of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(Suppl 1):27-37

^{xxxviii} Abel S, Russell D, Whitlock LA, et al. Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and ethinyloestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(Suppl 1):19-26

^{xxxix} Davis J, Scholler-Gyure M, Kakuda TN, et al. An open, randomized, two-period, crossover study in two cohorts to investigate the effect of steady-state TMC125 (Etravirine) and the combination of MC125/darunavir/ritonavir on the steady-state pharmacokinetics of oral maraviroc in health subjects [abstract P4.33/02]. 11th European AIDS Conference; Madrid, Spain. October 24-27, 2007

^{xi} Pozniak AL, Boffito M, Russell D, et al. A novel probe drug interaction study to investigate the effect of selected antiretroviral combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of maraviroc in HIV-positive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(Suppl 1):54-9

^{xli} Abel S, Russell D, Whitlock LA, et al. The effects of cotrimoxazole or tenofovir co-administration on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(Suppl 1):47-53

^{xlii} Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 12 jun 2012. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Celsentri_Final_Nov-12-08.pdf

Entre as razões que a CADTH considera para a inclusão de maraviroque para essa população de multifalhados, estão as evidências de maior resposta imunológica e virológica com a adição desta droga ao regime otimizado comparado ao placebo.

A agência britânica *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*^{xliii}, recomenda o Maraviroque como opção de tratamento para pacientes infectados com HIV-1, multifalhados e que apresentam teste de tropismo positivo para R5. Essa agência ressalta que o uso de maraviroque está reservado para populações multiexperimentadas aos ARV e que, portanto, apresentam poucas opções terapêuticas.

Também em 2009, o comitê australiano *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*^{xliv}, recomendou a inclusão de maraviroque para compor o tratamento antirretroviral de pacientes multifalhados desde que apresentem tropismo exclusivo CCR5, replicação viral > 1,000 cópias/mL) e/ou contagem de LT-CD4 < 500 cel/mm³ e resistência nas três classes de ARV;

7- OBJETIVOS DA INCORPORAÇÃO DO MARAVIROQUE

A política de uso de terceira linha está inserida na estratégia de uso racional de antirretrovirais: contrastando com os cerca de 217 mil brasileiros em tratamento, apenas cerca de 6 mil utilizam algum ARV de terceira linha.

Conforme discutido acima, uma pequena proporção daqueles que utilizam ARV de terceira linha não obtêm supressão viral após o início de novo esquema ou apresenta replicação viral após sua supressão, necessitando de uma nova opção terapêutica, preferencialmente de nova classe de medicamentos.

Por fim, a introdução de novos ARV no país deve sempre buscar a redução da necessidade de indicação de enfuvirtida - devido a razões relacionadas a seu elevado

^{xliii} All Wales Medicines Strategy Group: Final Appraisal Report Maraviroc [Internet] Acessado em 12 jun 2012. Disponível em: <http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Maraviroc%20%28Celsentri%29%20FAR%20website.pdf>

^{xliv} Australian Government Department of Health and Ageing: Public Summary Documents by Product [Internet]. Acessado em 12 jun 2012. Disponível em: [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F77C6FC531C15280CA2576CE0020F3E7/\\$File/Maraviroc%20112009.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/F77C6FC531C15280CA2576CE0020F3E7/$File/Maraviroc%20112009.pdf)

custo, toxicidade e dificuldade de administração, que acarreta baixa adesão ao tratamento^{xiv}.

O Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, com subsídio da Comissão Técnica Assessora para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV, reunida no ano de 2012 propõe a incorporação do maraviroque para pacientes multiexperimentados em terapia antirretroviral com os seguintes objetivos:

- **Oferecer nova classe de ARV para pacientes em uso de esquemas de terceira linha que apresentam falha virológica;**
- **Reduzir a necessidade de novas indicações de enfuvirtida.**

8- CRITÉRIOS DE INDICAÇÃO NO BRASIL

Como o método de genotipagem já está disponível no SUS, o DDSTAIDSHV fomentou nos últimos 2 anos, o desenvolvimento do genotropismo, utilizando o algoritmo de interpretação geno2pheno para identificar a expressão de tropismo, no âmbito da RENAGENO. Nesse sentido, foram preparados seis laboratórios de referência da RENAGENO, para realização da análise da alça V3 com metodologia *in house*, para detecção do tropismo do HIV para CCR5.

O critério para realização desse alvo genotípico inclui o resultado da genotipagem convencional estabelecendo resistência nas três classes mais antigas de ARV - transcriptase reversa (inibidores nucleosídeos e não nucleosídeos) e protease.

Caso não seja possível estruturar o esquema de resgate com darunavir e/ou raltegravir, as opções seriam etravirina e/ou maraviroque, conforme decisão individualizada.

^{xiv} Expert Opin. Pharmacother. (2008) 9(13):2349-2362

Critérios propostos para indicação de maraviroque no Brasil:

- Paciente em falha virológica e experimentado nas três classes de ARV (ITRN, ITRNN e IP);
- Genotipagem convencional realizada há pelo menos 1 ano com resultado demonstrando resistência às três classes de antirretrovirais e/ou resistência intermediária ou completa (I ou R) a toda classe de inibidores da protease;
- Teste de tropismo realizado há no máximo 3 meses, evidenciando a presença exclusiva de vírus R5;
- Possibilidade de estruturar esquema de resgate com pelo menos mais um medicamento ativo (preferencialmente Sensível), além do maraviroque, conforme última genotipagem;
- Caso não seja possível estruturar um esquema de resgate ativo com o melhor inibidor da protease associado a raltegravir, a opção poderá ser entre etravirina ou maraviroque. Deverá ser levado em consideração o uso prévio de ITRNN, genotipagens prévias evidenciando sensibilidade à etravirina, além de análise de riscos e benefícios, considerando as vantagens e desvantagens de cada antirretroviral em particular, já que a ETR é um INNTR de segunda geração e o MVQ pertence a uma nova classe de ARV.
- Aprovação da câmara técnica estadual ou do DDST/AIDS HV.

O resultado da genotipagem para predição de tropismo será avaliado pelo médico de referência em genotipagem (MRG), em conjunto com a história clínica, terapêutica e resultados da genotipagem convencional, elaborando um laudo contendo sugestões de esquemas terapêuticos.

9- IMPACTO ECONÔMICO

I- Estimativa da população com indicação de Maraviroque

O número de pessoas elegíveis para terapia de resgate com maraviroque foi estimado a partir dos critérios estabelecidos neste documento.

Os melhores dados disponíveis para o cálculo do quantitativo de pessoas com indicação atual de maraviroque foram obtidos a partir do **número de pessoas em uso**

de darunavir e/ou raltegravir (que não estão em uso de etravirina e/ou enfuvirtida) há pelo menos seis meses (dados do SICLOM), com carga viral disponível na base de dados do SISCEL.

Embora falha virológica seja definida como carga viral detectável após seis meses do início da terapia antirretroviral, assumiu-se que apenas os indivíduos com **carga viral superior a 1000 cópias/ml** seriam considerados com falha virológica passível de uso de maraviroque, uma vez que esse é o limite inferior para realização de teste de genotipagem.

Considerando-se que a existência simultânea de informações nas duas bases de dados foi de aproximadamente 70%, para ajustar o número daqueles que não realizaram exames de carga viral na rede pública no período avaliado, aplicou-se o incremento de 31,94% no quantitativo de pacientes falhados.

De acordo com dados de prevalência de tropismo R5 em pacientes multiexperimentados (quadro 2), estimou-se, por média ponderada dos resultados dos estudos, que aproximadamente **60%** dessa população apresenta R5 exclusivo.

Quadro 2. Prevalência de tropismo CCR5 em pacientes “experimentados”				
Autor, ano	Desenho do estudo	Local	n	Proporção de R5
Moreno S., 2009 ^{xlvi} .	Transversal	Espanha	485	68.9%
Gulick R.M., 2008 ^{xlvii} .	“Baseline” de 2 ECR avaliando MVQ	Canadá, EUA, Austrália e Europa	3244	61%
Melby T., 2006 ^{xlviii} .	“Baseline” de 2 ECR avaliando T20	Multinacional	724	50%

^{xlvi} Moreno, S. Moreno, Clotet, B. Clotet, Sarría, C. Sarría, et al. Prevalence of CCR5-tropic HIV-1 Among Treatment-Experienced Individuals in Spain. HIV Clinical Trials. 2009 jan 1;10(6):394-402.

^{xlvii} Gulick RM, Lalezari J, Goodrich J, Clumeck N, DeJesus E, Horban A, et al. Maraviroc for previously treated patients with R5 HIV-1 infection. New England Journal of Medicine. 2008;359(14):1429-41

^{xlviii} Melby T, DeSpirito M, DeMasi R, Heilek-Snyder G, Greenberg ML, Graham N. HIV-1 Coreceptor Use in Triple-Class Treatment–Experienced Patients: Baseline Prevalence, Correlates, and Relationship to Enfuvirtide Response. J Infect Dis. 2006 jul 15;194(2):238-46.

Os passos para estimativa de pacientes com indicação de MVQ encontram-se na tabela 4.

Tabela 4: Estimativa de número de pacientes com indicação de maraviroque

Droga de terceira linha	n tratamento com carga viral no SISCEL ¹	% em falha virológica ² (CV>1000 cópias/ml)	N ajustado para os ausentes no SISCEL (31.94%)	Estimativa de indivíduos com indicação de MVQ ²
DVR	873	15.1%	174	104
RAL	829	9.3%	102	61
DVR/RAL	1966	8.5%	220	132
Total	3668	-	496	298

1 Fonte: Cruzamento dos bancos de dados SICLOM/ SISCEL

2 Obtida pela aplicação da proporção de tropismo R5 nos indivíduos com falha virológica (60%)

Preço do Medicamento

Para o cálculo do preço do medicamento foi utilizada a fórmula abaixo na qual se considerou o desconto de 31,87% proposto pelo fabricante em sua proposta à CONITEC.

$$PPI = PF 0\% \times [1 - (DC)]$$

PPI (Preço Proposto para Incorporação); PF 0% (Preço Fábrica sem Incidência de ICMS); DC (Desconto Comercial).

TABELA 5 - PREÇOS – CMED

Princípio Ativo	Laboratório	Produto	Apresentação	PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 18%	PF 19%	PMC 0%	PMC 12%	PMC 17%	PMC 18%	PMC 19%
MARAVIROQUE	GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA	CELESTRI	300 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 60	-	1.768,18	1.874,82	1.897,59	1.920,93	-	2.444,26	2.591,68	2.623,16	2.655,42

ANVISA: Secretaria Executiva – CMED - LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - PREÇOS FÁBRICA E MÁXIMOS AO CONSUMIDOR - 25/05/2012

O custo anual por paciente, nesta proposta de incorporação, é de **R\$ 12.899,11**, considerando-se que seja adotado o preço de fábrica (sem incidência de impostos) e o desconto comercial de 31,87% proposto pelo representante/fabricante (Quadro 4).

Quadro 4 - Memória de Cálculo do PMVG com desconto do Laboratório							
Maraviroque	PF 18%	PF 0%	DC 31.97%	PMVG	UNID	DIA	ANO
MVC 300mg	1.897,59	1.556,02	498,10	1.059,92	17,67	35,34	12.899,11

Fonte: ANVISA

Gasto com Genotipagem

O custo com aquisição de insumos para realização do teste de genotipagem é de R\$ 350,00 por exame realizado. A rede laboratorial existente é capaz de realizar os testes necessários para identificar a população com indicação de uso de MVQ. Assim, estima-se que 496 indivíduos (população multiexperimentados e com falha no tratamento) farão o teste de genotipagem, o que resultará num montante de R\$ 174.000,00. Pode-se ainda considerar que o custo-utilidade do insumo para a realização do genotipagem é de R\$ 582,71, pois apenas 298 pacientes se beneficiarão do mesmo.

Gasto com medicamentos

O gasto anual previsto com o MVQ será de aproximadamente 3,8 milhões, sem considerar gastos com estoques estratégicos. Esse custo representa algo em torno de 0,5% do gasto global com medicamentos antirretrovirais no Brasil para o ano de 2012. Porém, esse valor não representa impacto orçamentário, pois caso este medicamento não seja utilizado, será indicado outro ARV de terceira linha para resgate.

Tabela 6 – Custo dos Medicamentos

Medicamento	Apresentação	Unidade	Custo/paciente/Dia	Custo/paciente/Ano	Unidade/ano	Custo global/ano	
MVQ	Maraviroque 300mg	Comprimido	R\$ 17,67	R\$ 35,34	R\$ 12.899,11	217.540	R\$ 3.843.931,80
Fonte: SICLOM – SISCEL – ANVISA							

Cenários comparativos de uso de drogas de terceira linha

A tabela 7 apresenta três cenários de utilização do mesmo quantitativo de pacientes com uso apenas de Enfuvirtida (T20), Etravirina (ETR) ou Maraviroque (MVQ) para fins de comparação. Observa-se que o custo com o novo tratamento se aproxima dos gastos atuais com a aquisição da etravirina. O custo do teste de tropismo não foi considerado nesta análise final, pois é realizado somente uma vez no início do tratamento, apresenta baixo custo e pequeno impacto no custo anual com antirretrovirais.

Tabela 7 – Cenários comparativos

Medicamento	Apresentação	Unidade	Custo/paciente/Dia	Custo/paciente/Ano	Unidade/ano	Custo global/ano	
T20	Enfuvirtida (T-20) (Kit)	Kit/30 dias	R\$ 2.104,20	R\$ 70,14	R\$ 25.601,10	3.576	R\$ 7.524.619,20
ETR	Etravirina 100mg	Comprimido	R\$ 8,87	R\$ 35,48	R\$ 12.950,20	435.080	R\$ 3.859.159,60
MVQ	Maraviroque 300mg	Comprimido	R\$ 17,67	R\$ 35,34	R\$ 12.899,11	217.540	R\$ 3.843.931,80
Acesso Universal aos Medicamentos, preservativos e outros insumos estratégicos - Informações da previsão de aquisições 2012 encaminhada para SVS e SPO							

O quantitativo estimado de pacientes que terão benefício imediato com a incorporação do MVQ é de aproximadamente 300 pessoas que vivem com HIV/Aids. O custo anual por tratamento é de R\$ 12.899,11 totalizando pouco mais de R\$ 3,8 milhões, menos de 1% dos custos anuais com TARV no Brasil. Além deste valor, existe um custo previsto de aproximadamente 174 mil reais para fins de indicação de uso. No comparativo com as outras opções de tratamento não houve diferença em relação à Etravirina e ficou quase a metade do custo do tratamento com Enfuvirtida.

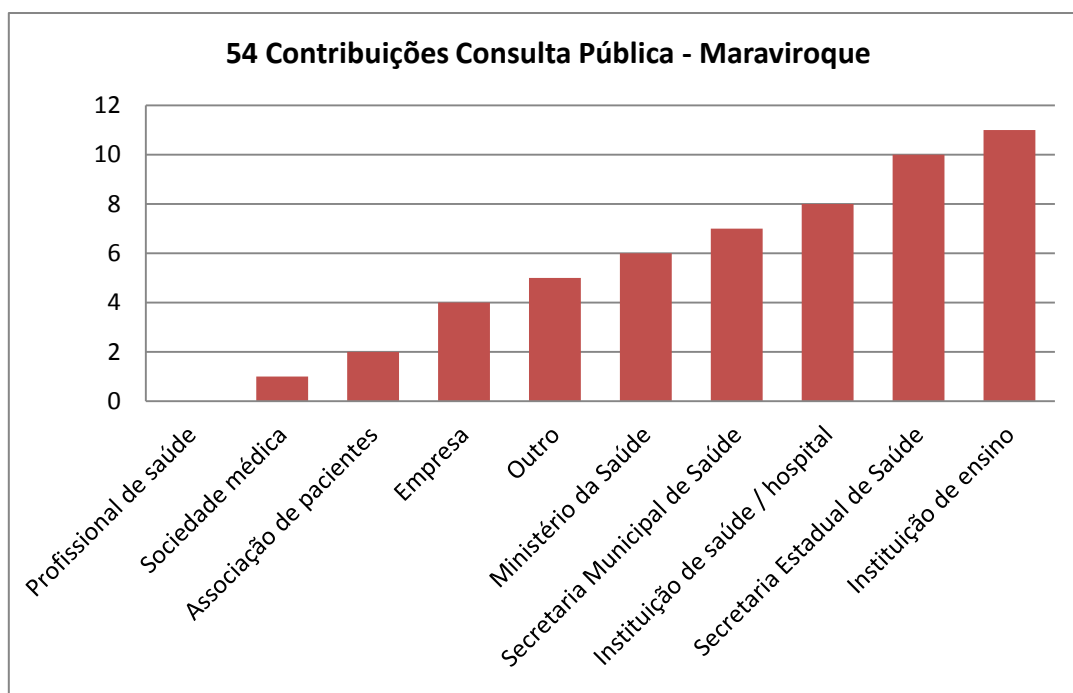
No aspecto econômico-financeiro, a incorporação do Maraviroque não oferece impacto orçamentário significativo. Por outro lado, sua incorporação oferece uma alternativa para minimizar morbidade e mortalidade em pessoas vivendo com HIV/AIDS e que apresentam opções terapêuticas limitadas para resgate.

10. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Tendo em vista o exposto, na 6ª reunião ordinária ocorrida em 05/07/12, a Conitec recomendou a incorporação do maraviroque ao arsenal terapêutico nacional como uma opção adicional de resgate para pacientes multiexperimentados que necessitam de terceira linha, com a condição de que o custo diário com o maraviroque não seja superior ao custo diário de outro medicamento pertencente a nova classe de antirretrovirais, o raltegravir, considerando o valor pago pelo Ministério da Saúde para este medicamento.

11. CONSULTA PÚBLICA

Foi realizada consulta pública de 23/07/12 a 1º/08/12, tendo sido enviadas 54 contribuições, a maior parte de instituições de ensino e de saúde/hospitais, como se segue:



As contribuições foram de apoio à incorporação do medicamento nas condições indicadas para 2ª linha de tratamento. Alguns pacientes em uso do medicamento relataram melhora das condições de saúde mediante a diminuição de efeitos adversos significativos.

12. DELIBERAÇÃO FINAL

Após discussão sobre as contribuições da consulta pública e não tendo sido apresentadas mais informações sobre o uso do medicamento, os membros da CONITEC deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação do medicamento maraviroque ao arsenal terapêutico nacional como uma opção adicional de resgate para pacientes com AIDS multiexperimentados que necessitam de terceira linha de tratamento, com a condição de que o custo diário desse medicamento não seja superior ao custo diário pago pelo Ministério da Saúde pelo medicamento raltegravir.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 14/2012, na 7ª reunião ordinária em 02/08/12.

13. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 44, de 23 de outubro de 2012.

Torna pública a decisão de incorporar o medicamento maraviroque para pacientes em terapia antirretroviral no Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS o medicamento maraviroque ao arsenal terapêutico nacional como uma opção adicional de resgate para pacientes multiexperimentados que necessitam de terceira linha de tratamento, com a condição de que o custo diário desse medicamento não seja superior ao custo diário pago pelo Ministério da Saúde pelo medicamento raltegravir.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 207, de 23 de outubro de 2012, pág. 81.