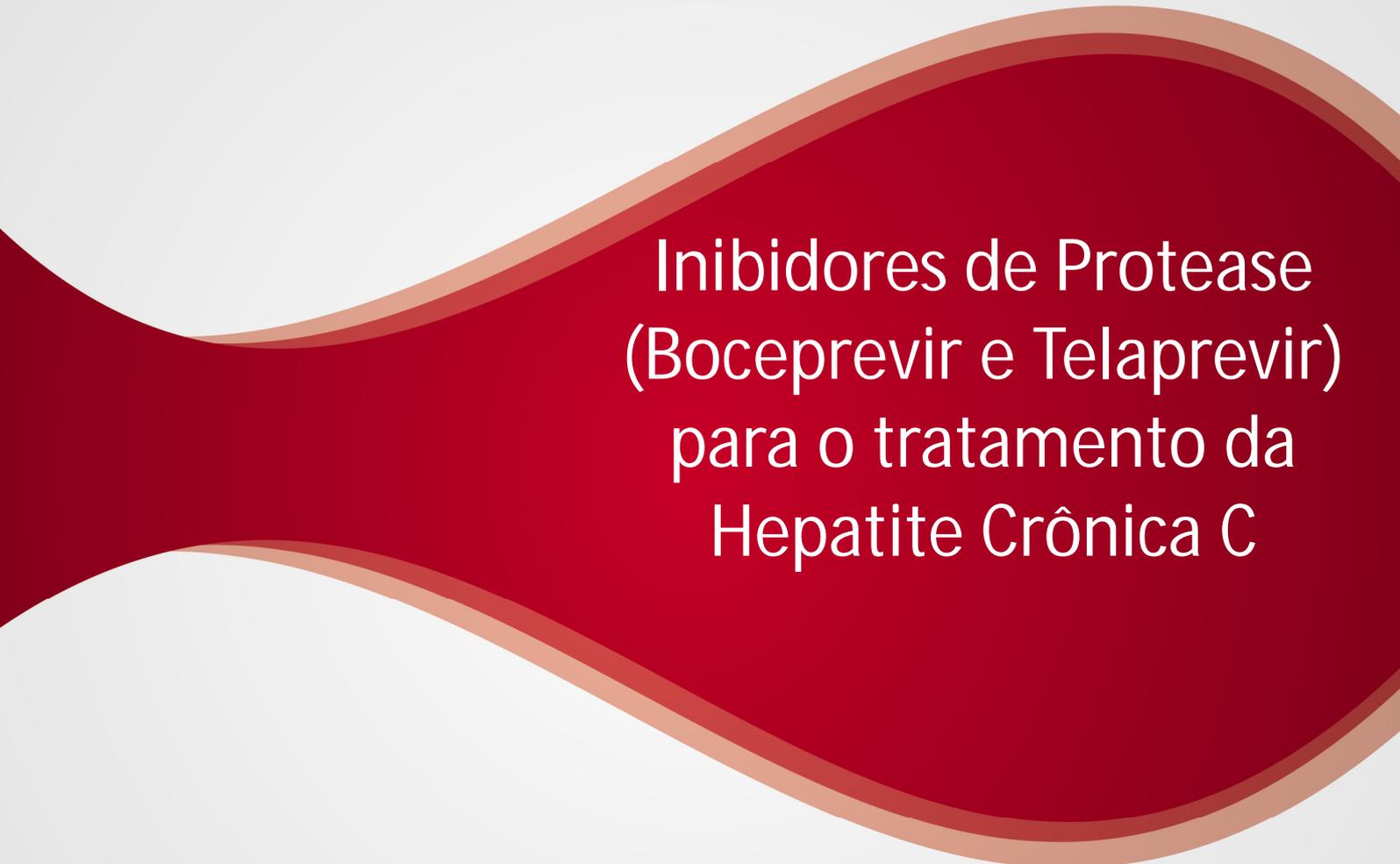


Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

A large, decorative, wavy shape in shades of red and maroon, resembling a stylized wave or a ribbon, occupies the middle section of the page. It contains the main title text in white.

Inibidores de Protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite Crônica C

julho de 2012

Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de
Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC - 01

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 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie

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 a 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

Lista de abreviações.....	05
Glossário.....	06
Demandantes.....	07
1. Aspectos epidemiológicos e sociais	08
2. Genótipos do vírus da hepatite C e resposta terapêutica.....	09
3. Tratamento dos indivíduos infectados com genótipo 1 da hepatite crônica C.....	09
4. Inibidores de protease para tratamento de hepatite crônica	11
5. Características do Boceprevir	12
5.1. Potência de inibição viral.....	12
5.2. Dados de eficácia	12
5.3. Dados de segurança	24
5.4. Apresentação, posologia e tempo de tratamento	27
6. Características do Telaprevir	27
6.1. Potência de inibição viral.....	27
6.2. Dados de eficácia	28
6.3. Dados de segurança	38
6.4. Apresentação, posologia e tempo de tratamento	42
7. Política de incorporação.....	42
7.1. Critérios de indicação	43
7.2. Organização da rede assistencial	53
8. Desenvolvimento de estudo observacional acoplado a incorporação para avaliar resultados de segurança e efetividade do telaprevir e boceprevir no Brasil.....	57
9. Estimativa de impacto orçamentário.....	57
9.1. Metodologia utilizada para estimativa da população com indicação de uso de Inibidores da Protease.....	64
9.2. Informações complementares	75
9.3. Preços Internacionais	77
10. Consulta Pública.....	78
11. Deliberação Final.....	84
12. Diretrizes de uso.....	84
13. Decisão.....	86

Lista de Abreviações

BOC: Boceprevir

ECR: Ensaio clínico randomizado

HCV: *Hepatitis C virus*

IP: Inibidores de protease

ITT: *Intention to treat analysis*

PR: Interferon peguilado e ribavirina

RVS: Resposta virológica sustentada

RVP: Resposta virológica precoce

RVR: Resposta virológica rápida

TVR: Telaprevir

Glossário

Recidivante: Paciente que apresentou HCV-RNA indetectável ao final do tratamento, mas não atingiu RVS.

Respondedor parcial: Paciente que apresentou uma queda de mais de 2-log do HCV-RNA na semana 12 de tratamento, mas chegou ao final do tratamento com HCV-RNA detectável.

Nulo de resposta: Paciente tratado com PR por pelo menos 12 semanas, que não apresente queda de pelo menos 2-log do HCV-RNA.

Demandantes

- Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde: Boceprevir e Telaprevir
- Merck Sharp & Dohme: Boceprevir

1. Aspectos Epidemiológicos e Sociais

A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é uma das causas mais frequentes de doença crônica do fígado. O HCV é responsável por 70% das hepatites crônicas, 40% dos casos de cirrose e 60% dos hepatocarcinomas¹. Além disso, a hepatite C é a primeira causa de transplante hepático no mundo².

A progressão da infecção pelo HCV até a fase de cirrose hepática ocorre usualmente de maneira assintomática em média entre 20 e 30 anos de evolução da doença^{1,3}. Sem tratamento, aproximadamente 20% dos doentes com hepatite crônica C desenvolvem cirrose e destes, 20 a 30% progridem para o carcinoma hepatocelular ou para a insuficiência hepática com indicação de transplante^{1,4}.

No Brasil, aproximadamente 70.000 casos de hepatite crônica C foram confirmados entre os anos de 1999 e 2010⁵. A taxa média de detecção foi de 4,5 casos por 100 mil habitantes no ano de 2010, sendo as maiores taxas identificadas nas regiões Sul (7,2) e Sudeste (6,8). A maioria dos casos ocorreu nas faixas etárias superiores a 35 anos de idade (80.7%)⁵.

De acordo com o último inquérito nacional, a prevalência de exposição ao HCV em populações de 10 a 69 anos variou de 0,7 a 2,1% no nosso país⁶.

Na última década, a hepatite C foi a principal causa de morte no Brasil entre as hepatites virais. Entre os anos de 2000 e 2010, aproximadamente 14.900 mortes foram atribuídas à infecção pelo HCV⁵. Esse número quase se duplica quando se considera o HCV também como condição que contribuiu para a morte, perfazendo um total de 27.231 mortes no mesmo período de dez anos⁷.

Os coeficientes de mortalidade no país foram crescentes desde o ano 2000, chegando a um óbito para cada 100 mil habitantes em 2007 e assim permanecendo até 2010⁸. Entre as diversas regiões do Brasil, as maiores taxas de mortalidade foram registradas nas regiões Sul e Sudeste, com 1,6 e 1,3 óbitos por 100 mil habitantes,

¹ Alter MJ, others. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*. 2007;13(17):2436.

² Orlando de Castro-e-Silva Jr. et al. Liver Transplantation: Indication and Survival. *Acta Cirúrgica Brasileira - Vol 17 (Suplemento 3)* 2002 – 83.

³ Alter M.J. The epidemiology of acute and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis*. 1997;1(3):559–68.

⁴ Charlton M. Hepatitis C infection in liver transplantation. *Am J Transplant*. 2001;1(3):197–203.

⁵ Boletim Epidemiológico “Hepatites Virais”. Brasil, Ministério da Saúde. Ano II - nº 1, 2011.

⁶ Universidade de Pernambuco. Núcleo de Pós-Graduação. *Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil*. Relatório de Pesquisa. Brasil, 2010.

⁷ WHO/CDS/CSR/LYO. Hepatitis C. Global Alert and Response (GAR). World Health Organization, 2002

⁸ Boletim Epidemiológico “Hepatites Virais”. Brasil, Ministério da Saúde. Ano II - nº 1, 2011

respectivamente. Os estados com os maiores índices de mortalidade foram o Acre e o Rio Grande do Sul com aproximadamente 3 óbitos para cada 100 mil habitantes⁷.

2. Genótipos do vírus da hepatite C e resposta terapêutica

O HCV é classificado em seis genótipos principais (designados 1 a 6) e diversos subtipos com base na heterogeneidade da sequência genômica. Os genótipos 1, 2 e 3 têm uma distribuição mundial; entre eles, os subtipos 1a e 1b são os mais comuns, representando 60% das infecções no mundo^{9 10}.

No Brasil, Campioto e col¹¹ estudaram a distribuição dos genótipos em diferentes cidades e mostraram que aproximadamente 65% dos portadores crônicos do HCV eram do genótipo 1; 30% do genótipo 3; e menos de 5% apresentavam os genótipos 2, 4 e 5.

O genótipo do HCV constitui um dos mais importantes preditores de resposta ao tratamento antiviral e de duração da terapia. De maneira geral, **40 a 50%** dos pacientes com genótipo 1 apresentam uma resposta virológica sustentada ao tratamento com interferon peguilado alfa combinado com ribavirina¹². Por outro lado, os pacientes com genótipos 2 e 3 respondem numa porcentagem de aproximadamente **80%**, frente a este esquema de tratamento¹³.

3. Tratamento dos indivíduos infectados com o genótipo 1 da hepatite crônica C

O objetivo primário do tratamento é prevenir as complicações da infecção pelo HCV, o que é principalmente obtido pela erradicação do vírus no sangue. Assim, a

⁹ WHO/CDS/CSR/LYO. Hepatitis C. Global Alert and Response (GAR). World Health Organization, 2002

¹⁰ Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *Journal of Hepatology*, 1999, 31:54-60.

¹¹ Campioto S, et al: Geografic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of medical na biological research*, v. 38, p. 41-49, 2005.

¹² Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975.

¹³ Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004; 40:993.

resposta ao tratamento é freqüentemente caracterizada por resultados de testes de detecção do RNA do HCV (HCV-RNA) no soro¹⁴.

O principal marcador de evolução de doença na 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. Pacientes com METAVIR **F0** = tem 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) e **F4** = formação de nódulos completos, com distorção significativa da morfologia do parênquima hepático, caracterizando cirrose¹⁵.

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.

Em razão da lenta progressão da doença, o sucesso do tratamento é normalmente indicado por desfecho substituto denominado **resposta virológica sustentada** (RVS), definida por níveis não detectáveis de HCV-RNA 6 meses após o término do tratamento^{14, 16}.

A RVS é validada como marcador da resolução definitiva da infecção, uma vez que inúmeros estudos confirmam a forte correlação entre esse marcador e a intensa redução de desfechos clínicos a longo prazo¹⁷⁻¹⁹.

Dessa forma, quando a ocorrência de desfechos clínicos são monitorados ao longo de anos após o tratamento, observa-se que pessoas que atingiram RVS apresentam uma redução importante na mortalidade, progressão de doença e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular, equiparando-se a população não infectada pelo HCV do mesmo sexo e faixa etária^{17 18 19}.

¹⁴ European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2011.

¹⁵ Rockey DC, Caldwell SH, Goodman ZD et al. Liver Biopsy. Hepatology, 2009 49 (3) 1017-1044.

¹⁶ Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

¹⁷ Veldt BJ, Saracco G, Boyer N, Cammà C, Bellobuono A, Hopf U, et al. Long term clinical outcome of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to interferon monotherapy. Gut. 2004 Oct 1;53(10):1504-8.

¹⁸ Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al. Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. Hepatology 2007;45:579-87.

O esquema atualmente recomendado no Brasil para tratamento e retratamento de pacientes infectados cronicamente pelo genótipo 1 do HCV é a associação de **interferon peguilado e ribavirina (PR)**, por 48 a 72 semanas²⁰.

Em ensaios clínicos randomizados, as taxas médias de RVS alcançadas com PR em um primeiro tratamento estão em torno de **40% a 50%** para o genótipo 1²¹. Portanto, estima-se que aproximadamente metade dos pacientes tratados com o esquema preconizado atualmente não responda a essa terapia.

O retratamento do HCV utilizando PR após falha virológica prévia a este esquema apresenta taxas de RVS que variam de **9 a 24%**^{22,23}. Ou seja, em média, mais de 80% dos pacientes retratados com PR persistem com infecção pelo HCV, permanecendo em risco de complicações clínicas e morte.

4. Inibidores de protease para tratamento de hepatite crônica C

Nos últimos anos, ensaios clínicos utilizando agentes antivirais de ação direta contra o HCV, têm mostrado que os inibidores de protease (IP) são uma estratégia eficaz para o tratamento do genótipo 1. **Boceprevir (BOC)** e **Telaprevir (TVR)** são os primeiros IP para tratamento do HCV e foram recentemente registrados na ANVISA, permitindo sua introdução no arsenal terapêutico nacional.

Essas duas medicações apresentam moléculas diferentes e atuam inibindo a enzima protease serina NS3 do HCV, agindo diretamente sobre o vírus da Hepatite C através do bloqueio da sua replicação. Ambos são utilizados em associação com PR, constituindo assim uma **terapia tripla**.

¹⁹ Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;52:833-44.

²⁰ Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011.

²¹ Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-982.

²² Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2417-28.

²³ Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(13):1207-17.

Considerando-se que esse documento versa sobre a incorporação de IP para **indivíduos F3 e F4**, estudos que avaliaram a eficácia e segurança dessas drogas em primeiro tratamento e no retratamento serão descritos.

Os dados de eficácia e segurança dessas duas novas drogas para população com falha prévia ao esquema contendo PR estão mais detalhadamente descritos abaixo.

5. Características do Boceprevir

5.1. Potência de inibição da replicação viral

A potência do boceprevir foi testada em um ensaio clínico de fase I, duplo-cego, que incluiu 61 pacientes infectados com o genótipo 1 e nulos de resposta ao tratamento prévio com PR, randomizados para receber BOC (100 mg 2X dia, 200 mg 2Xdia, 400 mg 2Xdia, 400 mg 3Xdia) ou placebo durante 14 dias. A inibição viral foi avaliada nos dias 1 e 14 através da aferição de HCV-RNA²⁴.

Após 14 dias de monoterapia, boceprevir administrado numa dose de 400mg 3xdia estava associado com uma queda de 2,06 log em relação ao valores basais (1,1 a 2,7 log, n=10). No entanto, esta dose corresponde à metade da dose usada nos estudos de fase III³⁰.

5.2. Dados de eficácia

A eficácia de BOC no tratamento da hepatite crônica C (genótipo 1) foi avaliada em aproximadamente 1.700 indivíduos adultos não tratados previamente (SPRINT-2)²⁵ ou que apresentaram falha ao tratamento anterior com PR (RESPOND-2³³ e Flamm et al.²⁶). Em todos os ensaios clínicos de fase III publicados e apresentados até a presente data, a adição de BOC ao esquema contendo PR aumentou significativamente as taxas de RVS quando comparada ao tratamento padrão.

²⁴ Zeuzem, S., C. Sarrarin, R. Rouzier, A. Tarral, N. Brion, N. Forestier, S.Gupta, D. Deckman, K. Fellows, M. Hussain, D. Cutler, and J. Zhang. Anti-viral activity of SCH 503034, a HCV protease inhibitor, administered as monotherapy in HCV-1 patients refractory to pegylated interferon (PEG IFN-alfa). *Hepatology* 42:233, 2005.

²⁵ Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. (SPRINT-2 Investigators). Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine* 364: 1195-1206. March 31, 2011.

²⁶ Flamm S. et al. High sustained virological response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapses to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. *Journal of hepatology*;.54;S535-S546,2011.

a. Estudos publicados para pacientes previamente tratados com tratamento convencional (PR)

Os principais dados de eficácia e segurança de BOC em pacientes com falha prévia a PR foram avaliados pelo ensaio clínico de fase III denominado RESPOND-2³³.

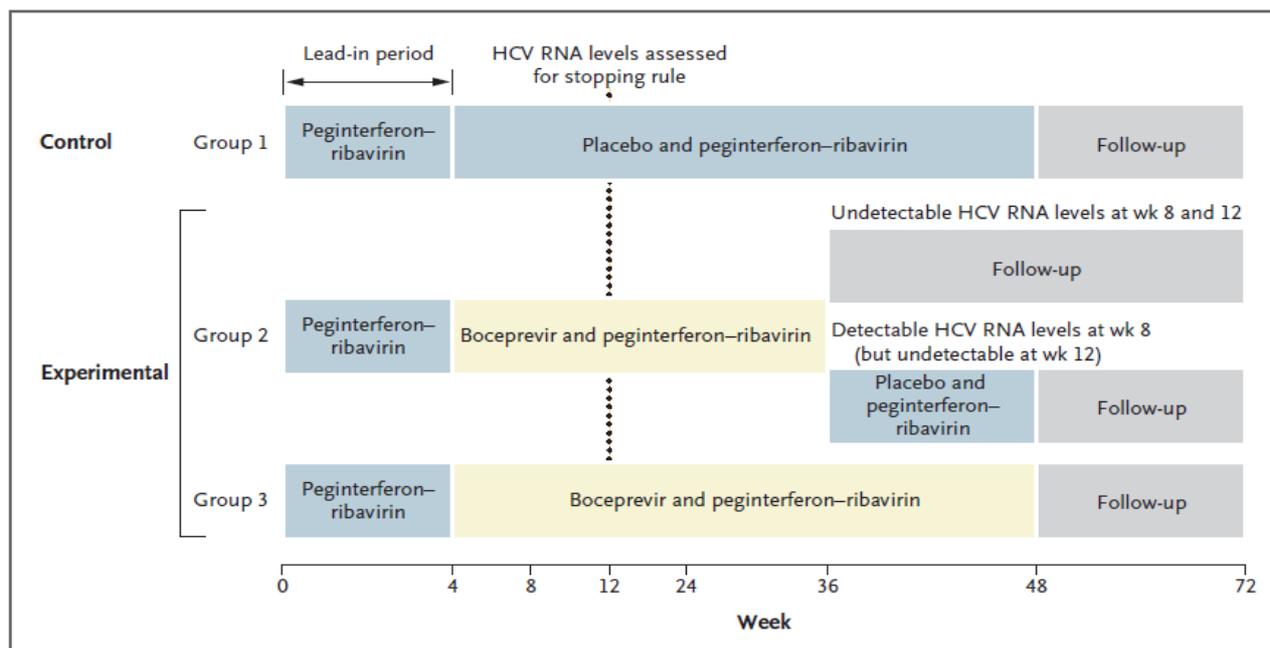
RESPOND-2²⁷ foi um estudo duplo cego, aleatorizado, com BOC controlado por placebo que comparou dois regimes terapêuticos de BOC com um esquema controle. Um total de **404** indivíduos com hepatite crônica C genótipo 1, recidivantes ou respondedores parciais ao tratamento com PR foram randomizados para um dos seguintes grupos (**figura 1**):

- **Grupo 1 (controle):** Placebo + PR durante 48 semanas (PR48).
- **Grupo 2 (BOC orientado por resposta):** PR durante 4 semanas seguidos de BOC + PR durante 32 semanas. Prolongamento da terapia com PR por mais 12 semanas se HCV-RNA detectável entre as semanas 8 e 12 .
- **Grupo 3:** PR durante quatro semanas seguidos de BOC+PR durante 44 semanas (BOC-PR48).

Indivíduos com resposta nula ao tratamento prévio, definidos como diminuição na carga viral < 2 log na semana 12 do tratamento anterior, não foram incluídos no estudo.

²⁷ Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection (HCV RESPOND-2 Investigators). *New England Journal of Medicine* 364: 1207-1217. March 31, 2011.

Figura 1: Desenho do estudo Respond-2



Entre os 640 indivíduos triados para o estudo, 404 foram alocados para um dos três braços de intervenção e apenas 232 completaram tratamento.

A média de idade da população estudada foi de 52 anos, aproximadamente 67% de homens, 85% de brancos, 13% de negros e 12% cirróticos (tabela 1).

Tabela 1. Características gerais dos participantes do estudo RESPOND-2 (extraído da página 1212 do texto de referência)

Characteristic	Group 1 (N=80)	Group 2 (N=162)	Group 3 (N=161)
Mean age — yr	52.9	52.9	52.3
Male sex — no. (%)	58 (72)	98 (60)	112 (70)
Race — no. (%) [†]			
White	67 (84)	142 (88)	135 (84)
Black	12 (15)	18 (11)	19 (12)
Other	1 (1)	2 (1)	7 (4)
Region — no. (%)			
North America	51 (64)	115 (71)	119 (74)
European Union	29 (36)	46 (28)	42 (26)
Latin America	0	1 (1)	0
Body-mass index [‡]	28.2±4.3	28.8±4.6	28.2±4.6
HCV subtype — no. (%) [§]			
1a	46 (58)	94 (58)	96 (60)
1b	34 (42)	66 (41)	61 (38)
Missing data	0	2 (1)	4 (2)
ALT > upper limit of the normal range — no. (%)	55 (69)	109 (67)	115 (71)
Platelet count — no. (%) [¶]			
≥100,000 to <150,000/ μ l	10 (12)	21 (13)	19 (12)
≥150,000/ μ l	70 (88)	141 (87)	142 (88)
High viral load (>800,000 IU/ml) — no. (%)	65 (81)	147 (91)	141 (88)
Metavir fibrosis score — no. (%) ^{**}			
0, 1, or 2	61 (76)	117 (72)	119 (74)
3 or 4	15 (19)	32 (20)	31 (19)
Cirrhosis — no. (%)^{**}	10 (12)	17 (10)	22 (14)
Steatosis — no. (%) ^{**}			
0%	23 (29)	36 (22)	45 (28)
>0–4%	53 (66)	113 (70)	105 (65)
Previous therapy — no. (%)			
Peginterferon alfa-2a	42 (53)	79 (49)	68 (42)
Peginterferon alfa-2b	38 (48)	83 (51)	93 (58)
Prior nonresponse — no. (%) ^{††}	29 (36)	57 (35)	58 (36)
Prior relapse — no. (%) ^{††}	51 (64)	105 (65)	103 (64)

Na análise por intenção de tratar (ITT), a proporção de pacientes com RVS foi significativamente maior entre os que receberam BOC (**59 e 66%**) do que entre aqueles tratados com PR (**21%**) (**figura 2**).

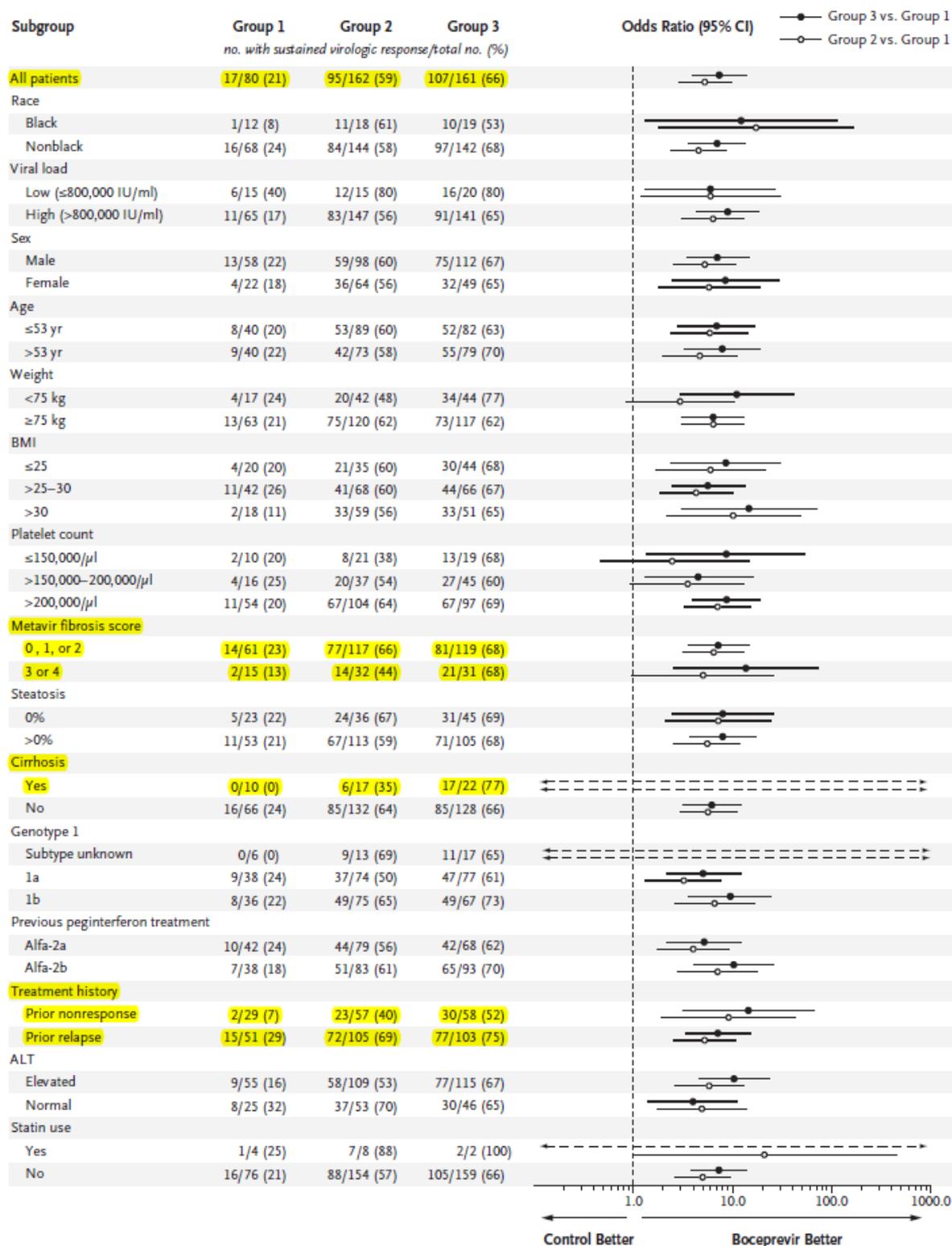
Indivíduos com recidiva prévia (*prior relapse*) ou fibrose hepática leve ou moderada apresentaram as melhores taxas de resposta. Mais de **66% (66 a 75%)** dos participantes desses subgrupos apresentaram RVS com BOC comparados a uma média de **26% (23 a 29%)** no grupo placebo.

Entre indivíduos com resposta parcial prévia (*prior nonresponse*), a diferença absoluta de RVS entre aqueles tratados com BOC ou placebo foi superior a **33%**.

Ainda, considerando-se os subgrupos com fibrose F3 e F4 juntos, as taxas de RVS foram estatisticamente maiores nos grupos que receberam BOC (44 e 68%) comparados aos que receberam placebo (13%) (**figura 2**). **Para esse subgrupo de pacientes, o tratamento por 48 semanas (BOC PR48) foi estatisticamente superior ao placebo.** No entanto, não houve diferença estatística entre a estratégia de tratamento orientada por resposta e o placebo.

Uma análise incluindo apenas os participantes cirróticos mostrou RVS de 35% e 77% nos grupos 2 e 3, respectivamente e 0 no grupo controle. **A inclusão de poucos participantes com cirrose (n=49) limitou o poder estatístico deste achado.**

Figura 2. Eficácia do Boceprevir no tratamento de hepatite crônica C, genótipo 1 em pacientes com falha à terapia anterior (extraída da página 1214 do artigo de referência)



Outro ensaio clínico²⁸ duplo-cego, randomizado e com BOC controlado com placebo avaliou eficácia e segurança de BOC em **201** pacientes com falha terapêutica prévia. Esse estudo foi conduzido com desenho idêntico ao RESPOND-2, porém utilizando interferon peguilado 2a e não 2b como comparador. A população estudada incluiu aproximadamente 70% de homens, 10% de negros e 16% de cirróticos. A tabela 2 apresenta os principais resultados dessa análise.

Tabela 2. Resposta virológica de acordo com subgrupos (extraída de Flamm et al.)

Table 1

	Arm 1 (Control) PEG2a [180 µg weekly] + R [1000–1200 mg/day, weight based] 48 weeks N= 67	Arm 2 PEG2a [180 µg weekly] + R [1000–1200 mg/day, weight based] for 4 weeks (lead-in) then PEG2a/R + 800 mg BOC TID for 44 weeks N= 134
End of treatment response	42% (28/67)	74% (99/134)
Relapse rates	33% (7/21)	12% (11/95)
SVR	21% (14/67)	64% (86/134)*
Previous non-responders [‡]	5% (1/20)	47% (17/36)
Previous relapsers [‡]	28% (13/47)	70% (69/98)
Poor interferon responders [§]	0% (0/9)	39% (7/18)
Interferon responders [§]	25% (14/57)	71% (79/112)

*P<0.0001 vs control.

[‡]Eligible patients demonstrated previous partial interferon responsiveness. Previous non-responders were defined as $\geq 2\text{-log}_{10}$ HCV RNA decrease by week 12 of prior therapy but with detectable HCV-RNA throughout the course of therapy. Previous relapsers had undetectable HCV-RNA at end of prior therapy without subsequent attainment of a sustained virologic response.

[§]One patient in Arm 1 and 4 patients in Arm 2 had missing week 4 data.

A adição de BOC após 4 semanas de indução com PR (*lead-in*) aumentou significativamente as taxas de RVS (**64% BOC vs. 21% controle p<0.0001**).

Indivíduos com recidiva prévia apresentaram as melhores taxas de resposta (70% BOC vs. 28% controle). Entre os participantes identificados com baixa resposta ao interferon (queda inferior a 1-log na semana 4 de PR), as taxas de RVS também foram superiores nos grupos que receberam BOC comparados ao placebo (39% BOC vs. 0% controle).

Por outro lado, a evidência clínica de eficácia de BOC para pacientes nulos de resposta em tratamento prévio com PR ainda não foi satisfatoriamente demonstrada.

²⁸ Flamm S. et al. High sustained virological response (SVR) among genotype 1 previous non-responders and relapses to peginterferon/ribavirin when retreated with boceprevir (BOC) plus peginterferon alfa-2a/ribavirin. Journal of hepatology; .54;S535-S546,2011.

O estudo PROVIDE²⁹, uma subanálise incluindo participantes nulos de resposta recrutados do braço controle dos estudos SPRINT-2 e RESPOND-2, avaliou a proporção de RVS no retratamento com BOC e PR nessa população.

Entre os 48 participantes nulos de resposta incluídos no estudo, três interromperam terapia durante a fase de indução (*lead-in*) e outros três não tinham completado seguimento até a publicação desta análise preliminar. Considerando-se todos os participantes nulos de resposta, trinta e oito por cento (16/42) alcançaram RVS. Ainda, cinquenta por cento (2/4) dos pacientes com fibrose F3/F4 alcançaram RVS. As taxas de RVS de acordo com as características dos participantes do estudo encontram-se na **tabela 3**.

²⁹ Vierling J. et al. Efficacy of Boceprevir in Prior Null Responders to Peginterferon/Ribavirin: The PROVIDE Study. *62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases, November, 2011, San Francisco, California.*

Tabela 3. Resposta virológica sustentada de acordo com as características do início do estudo.

SVR Rates by Baseline Patient Characteristics*

	SVR n/m (%)
Male	4/15 (27)
Female	12/27 (44)
Black	3/11 (27)
Non-Black	13/31 (42)
Age <50	9/18 (50)
Age ≥ 50	7/24 (29)
Weight < 75 kg	4/16 (25)
Weight ≥ 75 kg	12/26 (46)
BMI ≤ 25	5/15 (33)
BMI > 25	11/27 (41)
Baseline Viral Load ≤800,000	4/6 (67)
Baseline Viral Load >800,000	12/36 (33)
F0/1/2/3 [†]	15/39 (38)
F4 [†]	1/2 (50)
F0/1/2 [†]	14/37 (38)
F3/4 [†]	2/4 (50)
Steatosis [‡] = 0	6/15 (40)
Steatosis [‡] > 0	10/26 (38)
Platelets [‡] <200,000	0/8 (0)
Platelets [‡] ≥200,000	16/33 (48)
ALT Normal	5/10 (50)
ALT Elevated	11/32 (34)
HCV Genotype 1a [‡]	11/27 (41)
HCV Genotype 1b [‡]	5/15 (33)

n = number of patients who achieved SVR; m = number of patients with indicated characteristic

*Of 48 prior Null Responders from SPRINT-2 and RESPOND-2, 3 discontinued during the lead-in phase, 2 are ongoing treatment (1 entering TW3, 1 entering TW18 of BOC/PR) and 1 is in follow-up phase

[†]1 Patient with missing data for METAVIR, steatosis, and platelet count (from parent study)

[‡]HCV subtype ascertained by means of sequencing of the nonstructural 5B (NS5B) region

Entre as limitações importantes deste estudo, estão a ausência de braço comparador e a pequena amostra que estabelece baixo poder estatístico, especialmente para pacientes com grau avançado de fibrose (F3 e F4).

Devido a inclusão de poucos pacientes com cirrose e nulos de resposta, os achados destes estudos não permitem a extrapolação de seus resultados para estas populações.

O quadro abaixo (Quadro A) Resume as principais características do BOC em pacientes tratados previamente com PR:

Quadro A

BOC		
População Estudada		Recidivantes
		Respondedores parciais
		Não incluiu Nulos de Resposta
		49 cirróticos
Intervenção		12 cp/dia
		32 - 44 semanas
Eficácia (RVS*)	População geral	59-66% vs. 21%
	Nulos de Resposta	Não incluídos
	F3-F4/Cirrose	44-68% vs. 13%
	F3-F4/Cirrose	Não incluiu Nulos de Resposta
Evento Adverso Grave	População geral	10-14% vs. 5%
Descontinuação		8-12% vs. 2%
*IP vs. Placebo		

b. Estudos publicados para pacientes virgens de tratamento

Os dados de eficácia e segurança em pacientes virgens de tratamento, foram avaliados pelo ensaio clínico de fase III denominado SPRINT-2.

SPRINT-2³⁰ foi um estudo aleatorizado, duplo cego e com BOC controlado por placebo que comparou duas estratégias terapêuticas contendo BOC com um grupo controle.

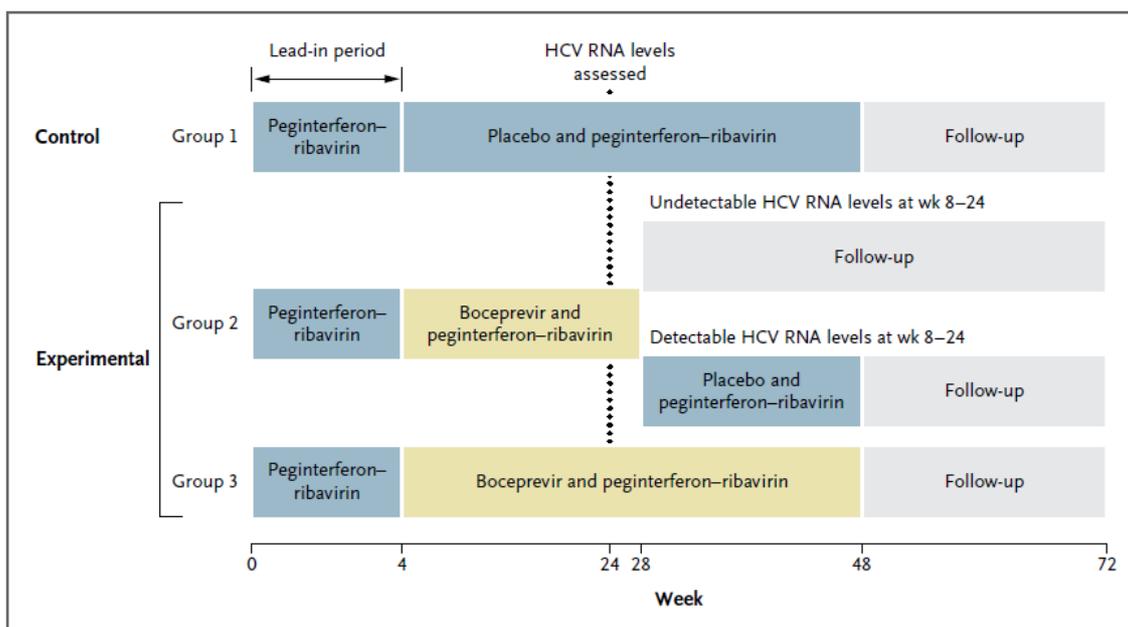
Um total de 1097 indivíduos com hepatite crônica C genótipo 1 e **sem tratamento prévio** foram randomizados para um dos seguintes grupos (**figura 3**):

- **Grupo 1 (controle): Placebo + PR durante 48 semanas (PR48).**

³⁰ Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. (SPRINT-2 Investigators). Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine* 364: 1195-1206. March 31, 2011.

- **Grupo 2** (BOC orientado por resposta): PR durante 4 semanas seguidos de BOC + PR durante 24 semanas. Prolongamento da terapia com PR por mais 20 semanas se HCV-RNA detectável entre as semanas 8 e 24.
- **Grupo 3**: PR durante quatro semanas seguidos de BOC+ PR durante 44 semanas .

Figura 3: Desenho do estudo Sprint-2



Entre os 1.472 indivíduos triados para o estudo, 1097 foram alocados para um dos três braços de intervenção e apenas 603 completaram tratamento. Na análise por intenção de tratar (ITT), a RVS foi de **63%** no grupo que recebeu BOC orientado por resposta, **66%** no grupo tratado com BOC por 44 semanas e **38%** no grupo controle. As taxas de RVS total e por subgrupos de indivíduos virgens de tratamento estão apresentadas na **tabela 4**.

Tabela 4: RVS no estudo SPRINT-2, adaptado do artigo original (pag. 1200-1)

Characteristic	Both Cohorts				
	Group 1 (N=363)	Group 2 (N=368)	P Value for Group 2 vs. Group 1	Group 3 (N=366)	P Value for Group 3 vs. Group 1
	no. of patients/total no. (%)			no. of patients/ total no. (%)	
Response at end of therapy†	191/363 (53)	261/368 (71)	<0.001	277/366 (76)	<0.001
Rate of relapse‡	39/176 (22)	24/257 (9)	<0.001	24/265 (9)	<0.001
Sustained virologic response§					
All patients who received treatment	137/363 (38)	233/368 (63)	<0.001	242/366 (66)	<0.001
Modified ITT population	137/344 (40)	233/350 (67)	<0.001	242/354 (68)	<0.001
HCV RNA level at wk 4					
Undetectable or decreased by ≥1 log ₁₀ IU/ml	133/260 (51)	203/252 (81)	<0.001	200/254 (79)	<0.001
Decreased by <1 log ₁₀ IU/ml	3/83 (4)	27/97 (28)	<0.001	36/95 (38)	<0.001
HCV RNA detectability at wk 4					
Undetectable¶	29/30 (97)	17/19 (89)	0.55	18/20 (90)	0.56
Detectable	107/313 (34)	213/330 (65)	<0.001	218/329 (66)	<0.001
HCV RNA detectability at wk 8					
Undetectable	51/60 (85)	184/208 (88)	0.50	184/204 (90)	0.25
Detectable	81/271 (30)	46/129 (36)	0.25	52/131 (40)	0.06
HCV RNA detectability wk 8 through wk 12					
Undetectable	40/43 (93)	156/162 (96)	0.40	155/161 (96)	0.40
Detectable**	86/131 (66)	59/82 (72)	0.37	55/73 (75)	0.16
Baseline Metavir fibrosis score††					
0, 1, or 2	123/328 (38)	213/319 (67)	<0.001	211/313 (67)	<0.001
3 or 4	9/24 (38)	14/34 (41)	1.00	22/42 (52)	0.31

Uma análise secundária de indivíduos que receberam pelo menos uma dose de BOC ou placebo após quatro semanas de indução com PR (análise por intenção de tratar modificada) apresentou RVS em torno de 67% no grupo contendo BOC *versus* 40% no controle PR48.

A adição de BOC ao esquema padrão propiciou um aumento significativo em todos os subgrupos apresentados, exceto nos participantes com fibrose avançada e cirrose (Metavir F3 ou F4) em que a RVS não foi estatisticamente diferente entre os que receberam boceprevir e placebo.

5.3. Dados de segurança

O perfil de segurança descrito a seguir foi avaliado em 403 pacientes incluídos no estudo RESPOND-2.

A ocorrência de eventos adversos graves e interrupções do tratamento foram estatisticamente maiores nos grupos que receberam BOC comparados ao placebo. Em média, a frequência de eventos adversos (EA) graves foi de **12%** nos que receberam BOC e **5%** nos que receberam PR. Os principais eventos adversos associados ao uso de BOC foram **anemia, pele seca e disgeusia** (alteração do paladar).

De maneira geral, anemia foi mais frequente nos que receberam BOC (43 e 46% dos que receberam BOC versus 20% PR). No entanto, a ocorrência de anemia grave (Hb<8mg/dl) foi baixa nos dois grupos (1-7% BOC versus 1-2% PR). A proporção de uso de eritropoietina no grupo que recebeu BOC foi aproximadamente o dobro do controle (41 e 46% nos que receberam BOC vs 22% no grupo controle).

Entretanto, a interrupção do tratamento por anemia ocorreu numa pequena proporção de participantes (2-3% BOC vs. 1-2% PR). A porcentagem de transfusão sanguínea também foi maior nos que receberam tratamento contendo BOC (2 a 9% BOC vs. 0% PR) (**tabela 5**).

A proporção de indivíduos com neutropenia moderada (contagem de neutrófilos entre 500 e 750 células/mm³) foi maior naqueles tratados com BOC (20%) do que nos tratados com PR (9%). No entanto, não houve diferença estatística quando se comparou apenas os participantes com neutropenia grave (neutrófilos<500 p 0.5).

Tabela 5. Tabela dos principais eventos adversos observados no estudo RESPOND-2 (extraído da página 1216 do texto de referência)

Table 2. Adverse Events, According to Treatment Group.*

Event	Group 1 (N= 80)	Group 2 (N= 162)	Group 3 (N= 161)	P Value	
				Group 2 vs. Group 1	Group 3 vs. Group 1
Median duration of study-drug exposure — days	104	252	336		
Death — no. (%)	0	1 (<1)†	0	0.99	0.99
Any adverse event — no. (%)	77 (96)	160 (99)	161 (100)	0.34	0.04
Discontinuation owing to adverse event — no. (%)	2 (2)	13 (8)	20 (12)	0.15	0.02
Dose modification owing to adverse event — no. (%)	11 (14)	47 (29)	53 (33)	0.01	0.002
Any life-threatening adverse event — no. (%)	0	4 (2)	5 (3)	0.31	0.17
Any serious adverse event — no. (%)	4 (5)	16 (10)	23 (14)	0.23	0.03
Hematologic event					
Reduced neutrophil count — no. (%)					
Grade 3: 500 to <750 per mm ³	7 (9)	30 (19)	32 (20)	0.06	0.03
Grade 4: <500 per mm ³	3 (4)	10 (6)	11 (7)	0.55	0.40
Mean change in hemoglobin from baseline — g/dl					
At wk 12	-2.89	-4.02	-3.96	<0.001	<0.001
At wk 24	-2.69	-4.36	-4.31	<0.001	<0.001
At wk 48	-3.45	-4.16	-4.49	0.09	0.005
Hemoglobin level — no. (%)					
Grade 2: 8.0 to <9.5 g/dl	9 (11)	42 (26)	41 (25)	0.01	0.01
Grade 3: 6.5 to <8.0 g/dl	1 (1)	5 (3)	12 (7)	0.67	0.07
Grade 4: <6.5 g/dl	0	0	1 (<1)	0.99	0.99
Erythropoietin use	17 (21)	66 (41)	74 (46)	0.003	<0.001
Transfusion	0	3 (2)	14 (9)	0.55	0.006
Common adverse event — no. (%)‡					
Anemia	16 (20)	70 (43)	74 (46)	<0.001	<0.001
Dry skin	6 (8)	34 (21)	36 (22)	0.009	0.004
Dysgeusia	9 (11)	69 (43)	72 (45)	<0.001	<0.001
Rash	4 (5)	27 (17)	22 (14)	0.01	0.05

Disgeusia foi aproximadamente quatro vezes mais frequente nos indivíduos que receberam BOC. Todavia, esse EA geralmente não requer alteração do tratamento.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas observadas com BOC se assemelham às que ocorrem com outros inibidores de protease, amplamente utilizados no tratamento de pessoas vivendo com HIV.

A associação BOC e PR não pode ser administrada concomitantemente com medicamentos fortemente dependentes da enzima CYP3A4/5 para sua metabolização. São exemplos deles as seguintes medicações: midazolam, amiodarona, astemizol, bepridil, flecainida, pimozida, propafenona, quinidina e derivados do *ergot* (di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina).

Contraindicações

A associação boceprevir e PR está contraindicada nas seguintes situações:

- Pacientes com hipersensibilidade significativa clinicamente demonstrada anteriormente ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes;
- Pacientes com hepatite auto-imune;
- Pacientes com função hepática não compensada (escore Child-Pugh >6; classes B e C);
 - Gestantes

Resistência ao boceprevir

A resistência ao boceprevir foi observada nos diversos ensaios clínicos contendo essa droga. Apesar de seu impacto não estar totalmente caracterizado, acredita-se que a resistência ao boceprevir está associada a falha ao tratamento com outras drogas da mesma classe.

Até o momento, os principais fatores identificados como de risco aumentado para resistência ao boceprevir foram a baixa adesão ao tratamento e a não resposta na fase de indução com PR. No estudo SPRINT-2, a não resposta na fase de indução ou "lead-in" (queda <1log na semana 4) foi significativamente associada com maior falha virológica e ao surgimento de mutações de resistência. Esse achado reforça a

necessidade de utilização de regras estritas de interrupção da terapia como uma estratégia para minimizar a resistência aos IP.

A estruturação da rede de saúde com desenvolvimento de estratégias de adesão ao tratamento e implantação da microrrede de genotipagem, permitem prevenir e monitorar a resistência.

5.4. Apresentação, posologia e tempo de tratamento

A apresentação do **boceprevir** é de cápsulas de 200mg. A dose recomendada é de **800mg** (4 comprimidos) administrados por via oral em intervalos de **8 horas**. A dose diária é de **12 comprimidos** sempre associados a dose padrão de PR.

Conforme indicado pelos ensaios clínicos, BOC deve ser iniciado após 4 semanas de indução com PR, na dose descrita acima. O tempo de uso de BOC pode variar de **24 a 44** semanas a depender da resposta virológica (HCV-RNA) e presença de cirrose. **No retratamento o tempo de uso varia entre 32 e 44 semanas.**

6. Características do Telaprevir

6.1. Potência de inibição viral

Em um estudo de fase I, 34 pacientes com genótipo 1 foram randomizados para receber placebo ou para monoterapia com TVR administrado em doses de 450 ou 750 mg a cada 8 horas ou 1250 mg a cada 12 horas durante 14 dias. Dos 34 participantes, 27 (79%) apresentavam falha a tratamentos prévios. Os resultados deste estudo mostraram que todos os participantes que receberam TVR apresentaram uma redução superior a 2-log no HCV-RNA. Ainda, TVR administrado numa dose de 750 mg cada 8 horas resultou numa mediana de queda de 4,4-log na carga viral após 14 dias³¹.

³¹ Reesink HW, Zeuzem S, Weegink CJ, Forestier N, van Vliet A, van de Wetering de Rooij J, McNair L, Purdy S, Kauffman R, Alam J, Jansen PL. Rapid decline of viral RNA in hepatitis C patients treated with VX-950: a phase Ib, placebo-controlled, randomized study. *Gastroenterology*. 2006 Oct;131(4):997-1002.

6.2. Dados de eficácia

A eficácia do **TVR** no tratamento da hepatite crônica C (genótipo 1) foi avaliada em aproximadamente 2.290 indivíduos adultos não tratados previamente (ADVANCE³² e ILLUMINATE³³) ou que apresentaram falha ao tratamento anterior com PR (REALIZE³⁴). Em todos esses estudos de fase III, a adição de TVR ao esquema contendo PR aumentou significativamente as taxas de RVS quando comparadas as obtidas com o tratamento padrão.

a. Estudos publicados para pacientes previamente tratados com tratamento convencional (PR)

REALIZE⁴⁰ foi um estudo de Fase III, duplo cego, com TVR controlado por placebo, realizado em pacientes que não atingiram uma RVS em tratamento anterior com PR. O estudo incluiu 662 indivíduos, sendo:

- ✓ **354 Recidivantes** prévios (HCV-RNA indetectável no fim do tratamento porém sem atingir RVS)
- ✓ **308 Não respondedores** prévios (não atingiram níveis indetectáveis de HCV-RNA durante ou no fim de um tratamento anterior com duração de pelo menos 12 semanas), divididos em 2 subgrupos:
 - **124 Respondedores parciais** prévios (HCV-RNA com queda ≥ 2 log na semana 12, mas não atingindo HCV-RNA indetectável até o fim do tratamento)
 - **184 Nulos de Resposta** prévios (HCV-RNA com queda < 2 Log na semana 12).

³² Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2405–16.

³³ Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;365(11):1014–24.

³⁴ Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2417–28.

Todos os participantes receberam 48 semanas de PR e a administração do TVR variou para cada um dos três braços como se segue:

- Início simultâneo (**T12PR48**): TVR desde o primeiro dia até a semana 12 + 4 semanas de placebo;
- Início retardado (**iT12PR48**): Placebo nas 4 primeiras semanas e TVR da semana 5 até a 16;
- Controle (**PR48**): Placebo desde o primeiro dia até a semana 16.

A média de idade da população estudada foi de 51 anos, 69% de homens, 92% de brancos e 5% de negros e 25% de cirróticos (tabela 5).

Tabela 6. Características gerais dos participantes do estudo REALIZE (extraído da pagina 2422 do texto de referencia)

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*			
Characteristic	T12PR48 (N=266)	Lead-in T12PR48 (N=264)	PR48 (Control) (N=132)
Age in years — mean (range)	51 (23–69)	51 (24–70)	50 (21–69)
Body-mass index†	28±5.0	27±4.8	27±4.6
Male sex — no. (%)	183 (69)	189 (72)	88 (67)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
White	246 (92)	252 (95)	117 (89)
Black	11 (4)	8 (3)	11 (8)
Asian or other	9 (3)	4 (2)	4 (3)
Hispanic	25 (9)	27 (10)	20 (15)
Alanine aminotransferase — IU/liter	88±63	80±56	82±58
Total bilirubin — μmol/liter	12±6	12±5	12±5
Serum albumin — g/liter	41±3	42±3	42±3
Platelet count — per mm ³	217,000±67,000	219,000±74,000	221,000±71,000
HCV genotype 1 subtype — no. (%)§			
1a	118 (44)	121 (46)	59 (45)
1b	121 (45)	115 (44)	59 (45)
1c	0	0	1 (1)
Unknown	27 (10)	28 (11)	13 (10)
HCV RNA log ₁₀ — IU/ml¶	6.6±0.03	6.6±0.04	6.6±0.05
HCV RNA ≥800,000 IU/ml — no. (%)¶	238 (89)	234 (89)	114 (86)
Stage of fibrosis or cirrhosis — no. (%)**			
No or minimal fibrosis	51 (19)	68 (26)	35 (27)
Portal fibrosis	83 (31)	71 (27)	38 (29)
Bridging fibrosis	60 (23)	58 (22)	29 (22)
Cirrhosis	72 (27)	67 (25)	30 (23)
Previous type of response — no. (%)			
No response	72 (27)	75 (28)	37 (28)
Partial response	49 (18)	48 (18)	27 (20)
Relapse	145 (55)	141 (53)	68 (52)

Conforme apresentado na tabela 6, em todos os subgrupos de falha prévia avaliados (recidiva, resposta parcial e nulos), as taxas de RVS foram significativamente maiores nos grupo TVR comparados ao placebo (p<0.001).

As maiores taxas de RVS foram alcançadas nos recidivantes prévios (*previous relapse*). Para este subgrupo, as RVS foram superiores a **80% (83 e 88%)** entre os que receberam TVR comparadas a **24%** nos que receberam placebo.

Tabela 7. Resultados observados no estudo REALIZE (extraído da página 2424 do texto de referência).

Table 2. Key Virologic End Points, According to Previous Treatment Response and Histologic Characteristics.*

Subgroup and End Point	T12PR48	Lead-in T12PR48 no./total no. (%)	PR48 (Control)
Previous relapse			
Undetectable viral load			
At 4 wk	101/145 (70)	4/141 (3)	2/68 (3)
At 8 wk	135/145 (93)	126/141 (89)	7/68 (10)
Sustained virologic response			
All patients	121/145 (83)†	124/141 (88)†	16/68 (24)
Patients with undetectable viral load			
At 4 wk	91/101 (90)	4/4 (100)	2/2 (100)
At 8 wk	121/135 (90)	116/126 (92)	7/7 (100)
Patients with bridging fibrosis or cirrhosis‡	54/64 (84)	47/55 (85)	4/30 (13)
Relapse at 72 wk§	10/135 (7)	9/138 (7)	30/46 (65)
Virologic failure¶	2/145 (1)	1/141 (1)	18/68 (26)
No response or partial response to previous therapy			
Sustained virologic response	50/121 (41)†	51/123 (41)†	6/64 (9)
Previous partial response			
Undetectable viral load			
At 4 wk	32/49 (65)	0	0
At 8 wk	40/49 (82)	31/48 (65)	0
Sustained virologic response			
All patients	29/49 (59)†	26/48 (54)†	4/27 (15)
Patients with undetectable viral load			
At 4 wk	23/32 (72)	NA	NA
At 8 wk	27/40 (68)	18/31 (58)	NA
Patients with bridging fibrosis or cirrhosis‡	11/25 (44)	10/25 (40)	1/10 (10)
Relapse at 72 wk§	8/39 (21)	9/36 (25)	0
Virologic failure¶	9/49 (18)	9/48 (19)	19/27 (70)

Os respondedores parciais (*previous partial response*) apresentaram uma média de **56%** de RVS com o uso de TVR comparados à **15%** com PR, ou seja, uma diferença absoluta de 41% entre os grupos.

Tabela 7 (continuação).

Table 2. (Continued.)

Subgroup and End Point	T12PR48	Lead-in T12PR48 no./total no. (%)	PR48 (Control)
No previous response			
Undetectable viral load			
At 4 wk	19/72 (26)	0	1/37 (3)
At 8 wk	34/72 (47)	31/75 (41)	1/37 (3)
Sustained virologic response			
All patients	21/72 (29)†	25/75 (33)†	2/37 (5)
Patients with undetectable viral load			
At 4 wk	10/19 (53)	NA	1/1 (100)
At 8 wk	20/34 (59)	21/31 (68)	1/1 (100)
Patients with bridging fibrosis or cirrhosis‡	12/43 (28)	10/45 (22)	1/19 (5)
Relapse at 72 wk§	8/30 (27)	9/36 (25)	3/5 (60)
Virologic failure¶	41/72 (57)	35/75 (47)	31/37 (84)

Pacientes nulos de resposta (no previous response) apresentaram melhor resposta com o uso de TVR comparados ao placebo (29 a 33% TVR vs 5% PR p<0.001).

Os participantes com fibrose avançada ou cirrose (F3 e F4/Cirrose) apresentaram taxas de RVS estatisticamente maiores com TVR comparados aos grupos que receberam placebo, independente do tipo de falha prévia.

O quadro abaixo (Quadro B) Resume as principais características do TVR em pacientes tratados previamente com PR:

Quadro B

TVR		
População Estudada		Recidivantes
		Respondedores parciais
		Nulos de Resposta
		169 cirróticos
Intervenção		6 cp/dia
		12 semanas
Eficácia (RVS*)	População geral	54-88% vs. 15-24%
	Nulos de Resposta	29-33% vs. 5%
	F3-F4/Cirrose	40-85% vs. 10-13%
	F3-F4/Cirrose incluindo nulos de resposta	22-28% vs. 5%
Evento Adverso Grave	População geral	12%* vs. 5%
Descontinuação		11-15% vs. 3%
*IP vs. placebo		

b. Estudos publicados para pacientes virgens de tratamento

A eficácia de TVR no tratamento da hepatite crônica C (genótipo 1) foi avaliada em aproximadamente **2.290 indivíduos adultos que não tinham sido tratados previamente (ADVANCE e ILLUMINATE)** ou que apresentaram falha ao tratamento anterior com PR (REALIZE).

Os dados de eficácia e segurança de TVR em pacientes sem uso de tratamento prévio (virgens de tratamento), estão descritos abaixo e foram avaliados pelos ensaios clínicos de fase III denominados ADVANCE e ILLUMINATE.

ADVANCE³⁵ foi um estudo randomizado, duplo cego e com TVR controlado por placebo que comparou duas estratégias terapêuticas contendo TVR com um grupo controle.

³⁵ Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N,

Um total de 1095 indivíduos com hepatite crônica C genótipo 1 e **sem tratamento prévio** foi randomizado para um dos seguintes grupos:

- **Grupo 1 (T12PR)**: TVR + PR por 12 semanas seguidos de PR por mais 12 ou 36 semanas. Neste caso, o prolongamento da terapia com PR por 36 semanas se HCV-RNA detectável nas semanas 4 ou 12 após início do tratamento.
- **Grupo 2 (T8PR)**: TVR + PR por 8 semanas seguidos de PR por mais 12 ou 36 semanas. Prolongamento da terapia com PR por mais 36 semanas se HCV-RNA detectável nas semanas 4 ou 12 após início do tratamento.
- **Grupo 3 (PR)**: placebo + PR durante 12 semanas seguidos de PR por mais 36 semanas.

Dentre os 1095 participantes alocados para um dos três braços de intervenção, 730 completaram o tratamento. Numa análise por ITT, as taxas de RVS foram de **75%** no grupo que recebeu TVR por 12 semanas, **69%** no grupo tratado com TVR por 8 semanas e **44%** no grupo controle.

Figura 4: Resultados de RVS em subgrupos do estudo ADVANCE

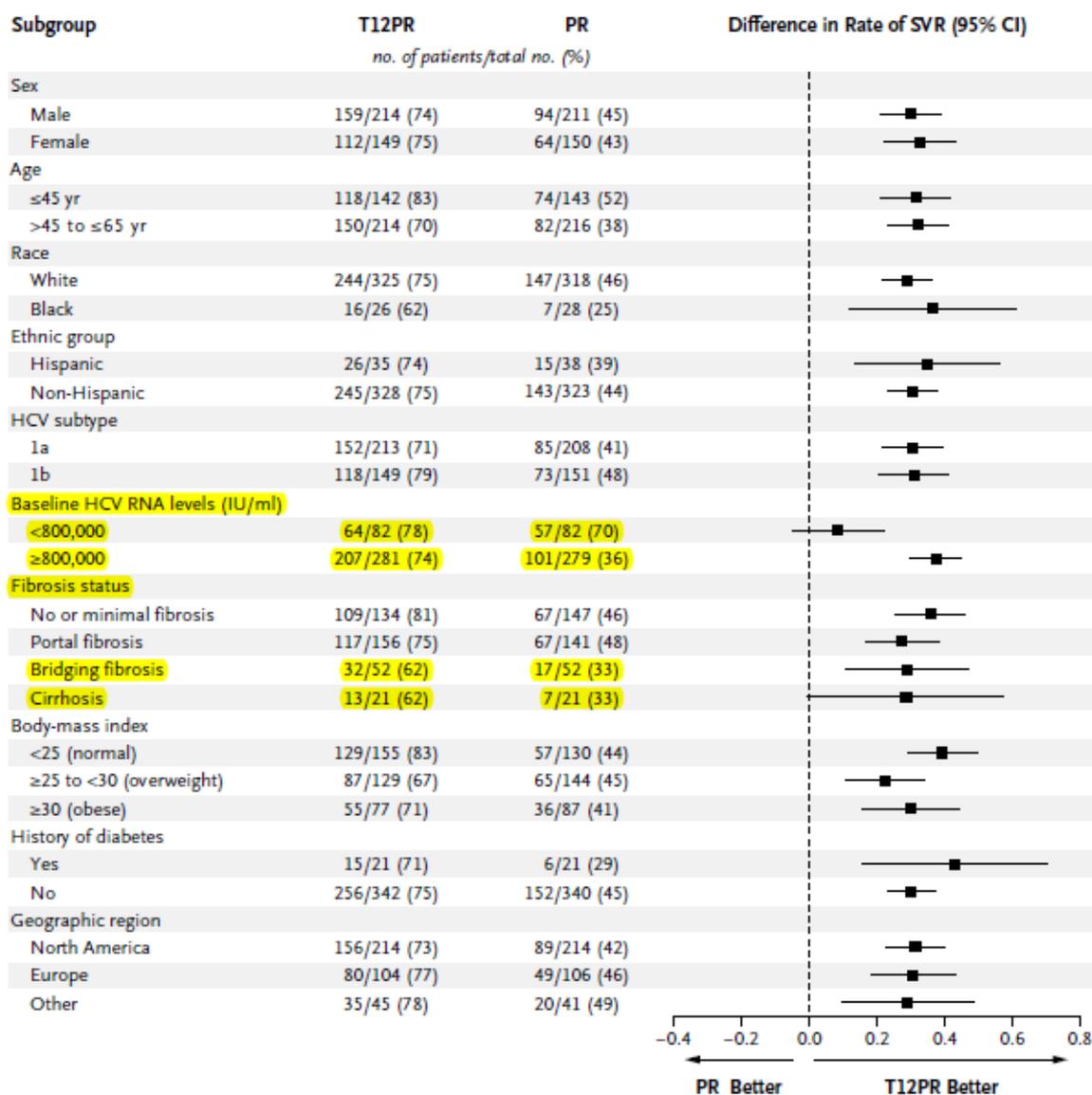


Figure 2. Difference in Rates of Sustained Virologic Response (SVR) between the T12PR and Control Groups, According to Subgroups.

A adição de TVR aumentou a RVS em todos os subgrupos apresentados, exceto em pacientes com carga viral mais baixa (HCV-RNA < 800.000 UI/ml) e cirróticos. Para esses indivíduos, não houve diferença estatística entre as taxas de RVS entre os grupos TVR e placebo (figura 4).

Maiores taxas de RVS foram obtidas no grupo que recebeu TVR por 12 semanas comparado ao grupo tratado com TVR por 8 semanas.

ILLUMINATE³⁶ foi um ensaio clínico de fase III, aberto, randomizado, envolvendo 540 pacientes *virgens* de tratamento. Esse estudo foi desenhado para comparar eficácia de esquemas contendo TVR, porém com tempos de tratamento orientados pela resposta virológica rápida extendida (eRVR), isto é, HCV-RNA indetectável nas semanas 4 e 12 após início do tratamento.

Um total de 540 pacientes foram selecionados para receber TVR + PR por 12 semanas e em seguida foram alocados para um dos três braços do estudo, conforme resultados de HCV-RNA das semanas 4 e 12. Os três grupos de intervenção encontram-se descritos a seguir:

Grupo 1 (T12PR24): Indivíduos com eRVR aleatoriamente alocados para completar 24 semanas com PR.

Grupo 2 (T12PR48): Indivíduos com eRVR aleatoriamente alocados para completar 48 semanas com PR.

Grupo 3 (T12PR48): Indivíduos que não atingiram eRVR e foram alocados para completar 48 semanas com PR.

³⁶ Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, Fried MW, Adler M, Reesink HW, Martin M, Sankoh AJ, Adda N, Kauffman RS, George S, Wright CI, Poordad F; ILLUMINATE Study Team. Response-Guided Telaprevir Combination Treatment for Hepatitis C Virus Infection. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):1014-24. Erratum in: N Engl J Med. 2011 Oct 20;365(16):1551.

Tabela 8: HCV-RNA indetectável durante e após o tratamento no estudo ILLUMINATE.

Time Point	Total (N=540)	Randomly Assigned to T12PR24 (N=162)	Randomly Assigned to T12PR48 (N=160)	Nonrandomly Assigned to T12PR48 (N=118)	Discontinued Treatment before Wk 20 (N=100)
	<i>number/total number (percent)</i>				
Wk 4 (rapid virologic response)	389 (72)	162 (100)	159 (99)	15 (13)	53 (53)
Wk 4 and wk 12 (extended rapid virologic response)	352 (65)	162 (100)	159 (99)	0	31 (31)
End of treatment	469 (87)	159 (98)	154 (96)	97 (82)	59 (59)
24 Wk after end of treatment (sustained virologic response): primary end point	388 (72)	149 (92)	140 (88)	76 (64)	23 (23)
Wk 4 (rapid virologic response)					
Yes	317/389 (81)	149/162 (92)	139/159 (87)	11/15 (73)	18/53 (34)
No	71/151 (47)	0/0	1/1 (100)	65/103 (63)	5/47 (11)
Body-mass index					
<25	125/177 (71)	42/44 (95)	51/60 (85)	22/35 (63)	10/38 (26)
≥25 to <30	135/188 (72)	51/56 (91)	46/51 (90)	32/49 (65)	6/32 (19)
≥30	127/174 (73)	55/61 (90)	43/49 (88)	22/34 (65)	7/30 (23)
Missing data	1/1 (100)	1/1 (100)	0	0	0
HCV 1 genotype subtype					
1a	273/388 (70)	103/115 (90)	103/117 (88)	49/84 (58)	18/72 (25)
1b	112/149 (75)	45/46 (98)	37/43 (86)	26/33 (79)	4/27 (15)
Unknown	3 (1)	1 (1)	0	1 (1)	1 (1)
Liver disease					
None or minimal or portal fibrosis	294/391 (75)	118/124 (95)	111/127 (87)	53/76 (70)	12/64 (19)
Bridging fibrosis or cirrhosis	94/149 (63)	31/38 (82)	29/33 (88)	23/42 (55)	11/36 (31)
Race†					
White	315/427 (74)	126/135 (93)	114/131 (87)	56/86 (65)	19/75 (25)
Black	44/73 (60)	15/17 (88)	15/17 (88)	13/20 (65)	1/19 (5)
Asian or other	29/40 (72)	8/10 (80)	11/12 (92)	7/12 (58)	3/6 (50)
Hispanic or Latino ethnic group†					
Yes	36/54 (67)	17/18 (94)	9/11 (82)	6/8 (75)	4/17 (24)
No	343/473 (73)	129/140 (92)	128/146 (88)	67/105 (64)	19/82 (23)
Missing data	9/13 (69)	3/4 (75)	3/3 (100)	3/5 (60)	0/1 (0)
Diabetes					
Yes	16/35 (46)	6/8 (75)	4/5 (80)	4/8 (50)	2/14 (14)
No	372/505 (74)	143/154 (93)	136/155 (88)	72/110 (65)	21/86 (24)
Relapse after having undetectable HCV RNA at end of treatment period	37/469 (8)	9/159 (6)	4/154 (3)	11/97 (11)	13/59 (22)

Entre 544 pacientes alocados para um dos três grupos de intervenção, 359 completaram o tratamento. A RVS global, considerando todos os grupos do estudo, foi de **72%**. Ainda, a RVS foi significativamente maior entre os indivíduos que alcançaram eRVR; entre esses indivíduos, a RVS foi de **92** e **88%** nos grupos T12PR24 e T12PR48, respectivamente. Por outro lado, a RVS entre aqueles que não atingiram eRVR foi **63%**.

Cento e quarenta e nove indivíduos apresentavam fibrose avançada (F3) ou cirrose (F4) no início do estudo. Entre esses indivíduos, setenta e um obtiveram eRVR. As taxas de RVS foram de **82** e **88%** para os que alcançaram eRVR e **55%** para os pacientes com fibrose F3/F4 que não alcançaram eRVR. Este estudo destaca a

importância da avaliação da resposta virológica nas semanas 4 e 12 (eRVR) como preditores de RVS, e a eficácia do TVR em pacientes com fibrose avançada e cirrose.

6.3. Dados de segurança

O perfil de segurança do TVR apresentado neste documento foi avaliado em 663 pacientes incluídos no estudo REALIZE.

Em média, a ocorrência de EA graves foi de **12%** nos grupos que receberam TVR e **5%** nos que receberam PR. Os principais eventos adversos associados ao uso de TVR foram **anemia, náusea, rash, diarreia, prurido e sintomas anorretais/hemorroidas**.

Tabela 9. Principais eventos adversos observados no estudo REALIZE (extraído do suplemento do texto de referência; os textos em destaque correspondem aos eventos com mais de 5% de diferença entre TVR e placebo)

	T12PR48	Lead-in T12PR48	PR48
	(N=266)	(N=264)	(N=132)
Variable	Number (%)		
Any	260 (98)	260 (98)	126 (95)
General disorders			
Fatigue	145 (55)	131 (50)	53 (40)
Influenza-like illness	85 (32)	94 (36)	33 (25)
Pyrexia	60 (23)	71 (27)	36 (27)
Asthenia	51 (19)	60 (23)	38 (29)

Tabela 9 (continuação).

Irritability	36 (14)	38 (14)	21 (16)
Chills	42 (16)	31 (12)	19 (14)
Gastrointestinal disorders			
Nausea	94 (35)	87 (33)	31 (23)
Diarrhea	66 (25)	69 (26)	18 (14)
Abdominal pain	43 (16)	37 (14)	22 (17)
Hemorrhoids	40 (15)	32 (12)	9 (7)
Vomiting	37 (14)	31 (12)	11 (8)
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Pruritus	138 (52)	132 (50)	36 (27)
Rash	99 (37)	95 (36)	25 (19)
Dry skin	44 (17)	53 (20)	21 (16)
Alopecia	38 (14)	40 (15)	17 (13)
Erythema	27 (10)	16 (6)	7 (5)
Nervous system disorders			
Headache	112 (42)	109 (41)	49 (37)
Dysgeusia	33 (12)	32 (12)	8 (6)
Dizziness	19 (7)	27 (10)	7 (5)
Psychiatric disorders			
Insomnia	68 (26)	84 (32)	34 (26)
Depression	24 (9)	35 (13)	19 (14)
Musculoskeletal disorders			

Tabela 9 (continuação).

Myalgia	45 (17)	42 (16)	24 (18)
Anthralgia	36 (14)	31 (12)	20 (15)
Respiratory disorders			
Cough	62 (23)	66 (25)	26 (20)
Dyspnea	32 (12)	50 (19)	17 (13)
Blood and lymphatic system disorders			
Anemia	79 (30)	94 (36)	20 (15)
Neutropenia	38 (14)	35 (13)	14 (11)
Leukopenia	27 (10)	20 (8)	11 (8)
Metabolism and nutrition disorders			
Anorexia	34 (13)	36 (14)	19 (14)
Infections	99 (37)	100 (38)	47 (36)
Eye disorders	49 (18)	49 (19)	21 (16)

De maneira geral, anemia foi mais frequente nos que receberam TVR (30 a 36% TVR versus 15% PR). A ocorrência de anemia grave (Hb<8.5mg/dl) também foi maior nos grupos que receberam TVR (11% TVR versus 3% PR). Entretanto, apesar da utilização de agentes estimulantes de eritropoiese não ser permitida nesse estudo, a interrupção do tratamento por anemia ocorreu apenas numa pequena proporção de participantes (3% TVR vs. <1% PR).

A ocorrência de rash foi significativamente maior nos grupos que receberam TVR (36% TVR vs 19% PR). A maioria dos exantemas foram relatados como de gravidade leve ou moderada necessitando, portanto, apenas manejo clínico para sua resolução. Rash não foi uma causa frequente de interrupção do tratamento. Em

média, menos de 5% dos indivíduos interromperam tratamento em razão de rash no grupo TVR comparado com 0% no placebo.

Os sintomas anorretais (desconforto, prurido anal, ardência e hemorróidas) foram significativamente mais frequentes naqueles que receberam TVR (12 a 15% vs. 7%). A maioria destes acontecimentos foi de grau leve a moderado. Raramente ocasionaram interrupção do tratamento e foram resolvidos após a conclusão do tratamento com TVR.

Interações medicamentosas

As interações medicamentosas observadas com TVR, assim como anteriormente descritas neste documento para BOC, se assemelham as que ocorrem com outros inibidores de protease.

A associação TVR e PR não pode ser administrada concomitantemente com medicamentos fortemente dependentes da enzima CYP3A4/5 para sua metabolização a exemplo de alguns anti-depressivos, anti-arrítmicos e macrolídeos.

Contraindicações

A associação telaprevir e PR está contraindicada nas seguintes situações:

- Pacientes com hipersensibilidade significativa clinicamente demonstrada anteriormente ao princípio ativo ou a qualquer um de seus excipientes;
- Pacientes com hepatite auto-imune;
- Pacientes com função hepática não compensada (escore Child-Pugh >6; classes B e C);
- Gestantes.

Resistência ao telaprevir

A resistência ao telaprevir foi observada nos diversos ensaios clínicos contendo essa droga.

Igualmente aos fatores identificados para maior risco de desenvolvimento de mutações de resistência ao boceprevir, a baixa adesão ao tratamento e a não resposta

na fase de indução com PR são importantes fatores associados ao maior risco de resistência ao telaprevir.

A estruturação da rede com desenvolvimento de estratégias de adesão ao tratamento e implantação da microrrede de genotipagem, garantem a prevenção e o monitoramento da resistência.

6.4. Apresentação, posologia e tempo de tratamento

A apresentação de **telaprevir** é de comprimidos de 375mg. A dose recomendada para uso é de **750mg** (2 comprimidos) administrado por via oral, com alimentos (533 kcal; 21g de gordura), em intervalos de **8 horas**, na dose diária de **6 comprimidos** sempre associado a PR.

O tempo de tratamento com TVR associado à PEG-IFN + RBV (terapia tripla) é de **12 semanas**, independentemente do grupo de pacientes a ser tratado. O tempo total de tratamento com PR pode variar de 24 a 48 semanas a depender da presença de cirrose e do padrão de resposta virológica.

7. Política de incorporação

A incorporação dos inibidores da protease para tratamento da hepatite C crônica, portadores do HCV genótipo 1, no Sistema Único de Saúde não ocorrerá apenas com sua inclusão nas diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde.

Além das recomendações baseadas no uso racional de medicamentos, outras estratégias compõem a política de introdução dos novos medicamentos. Entre elas, devem ser destacadas: **a) autorização centralizada que permite controlar as prescrições nos Comitês Estaduais; b) estabelecimento de fluxos para disponibilização dos medicamentos e c) definição do perfil dos serviços públicos que possuem experiência no tratamento da hepatite C**, garantindo abordagem técnica adequada, também fazem parte desta política.

Desde 2006, o DDSTAIDSHV vem estabelecendo a política para uso de antirretrovirais de terceira linha recentemente incorporados no país, que inclui a autorização para seu uso por câmaras técnicas estaduais para análise das indicações de antirretrovirais.

A recente integração da resposta programática em AIDS e Hepatites e a rede de serviços ainda restrita para tratamento das Hepatites Virais levaram à inclusão dos serviços de AIDS no atendimento a portadores de hepatites.

Este é o caso de São Paulo, estado que contribui com cerca de 50% dos portadores de Hepatite C em tratamento no país. O Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids de São Paulo é o maior serviço de atendimento em AIDS do Brasil e atualmente o maior Serviço de Tratamento Assistido de Hepatites Virais. Esta realidade se reproduz em todo estado: **54% dos serviços de atendimento de portadores a Hepatites Virais de São Paulo estão instalados em Serviços Ambulatoriais de Atendimento Especializado em HIV e AIDS (SAE).**

O cenário é favorável também no que diz respeito aos mecanismos de controle das prescrições: o Comitê Estadual de HV de SP, que autorizará as prescrições dos novos medicamentos naquele estado - caso estes sejam introduzidos no SUS – já havia encaminhado ao DDSTAIDSHV sua sugestão de diretrizes para introdução dos IP na rede de saúde, indicando seu uso exclusivamente para pacientes com grau de fibrose mais avançado - F3 e F4 - convergindo com a proposição do DDSTAIDSHV-SVS.

Portanto, o histórico de adesão da rede de serviços de tratamento de Aids à política de terapia antirretroviral estabelecida pelo MS, a convergência de serviços para tratamento de ambos agravos e o consenso sobre a priorização da mesma população, proporcionam a implementação do uso racional de medicamentos para tratamento da Hepatite C.

7.1. Critérios de indicação para incorporação de Inibidores da Protease

7.1.1- Diretrizes de incorporação dos inibidores da protease

Não existem estudos publicados que tenham comparado o boceprevir e o telaprevir de forma direta, o que limita a individualização da escolha do antiviral que deve ser indicado em cada situação clínica. Eles possuem características farmacológicas distintas e foram empregados em diferentes estratégias de tratamento nos ensaios clínicos utilizados para seu registro nos países, incluindo o Brasil (Tabela 10). Por outro lado, tais características podem auxiliar na individualização do tratamento.

Tabela 10: Resumo das principais características de BOC e TVR em pacientes tratados previamente com PR

		BOC	TVR
População Estudada		- Recidivantes e respondedores parciais - Não incluiu pacientes nulos de resposta - Cirróticos (n=49)	- Recidivantes e respondedores parciais - Incluiu pacientes nulos de resposta; - Cirróticos (n=169)
Dose e tempo de tratamento		12 cp/dia 32 - 44 semanas	6 cp/dia 12 semanas
Eficácia (RVS*)	População excluídos nulos de resposta	59-66% vs. 21%	54-88% vs. 15-24%
	Pacientes nulos de Resposta	Não se aplica	29-33% vs. 5%
	F3-F4 (excluídos nulos de resposta)	44-68% vs. 13%	40-85% vs. 10-13%
	F3-F4 (incluídos nulos de resposta)	Não se aplica	22-28% vs. 5%
Evento Adverso Grave		10-14% vs. 5%	12% vs. 5%
Descontinuação de tratamento por evento adverso		8-12% vs. 2%	11-15% vs. 3%

*IP vs. Placebo

Em outubro de 2011, a *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou que o BOC e o TVR fossem incluídos no tratamento da Hepatite Crônica C genótipo 1 com doença hepática compensada em combinação com interferon peguilado e ribavirina. Foram consideradas algumas condições para a inclusão destes medicamentos no sistema de saúde canadense, tais como redução de preços, níveis detectáveis de HCV-RNA nos últimos 6 meses, Grau de Fibrose (F2, F3 ou F4), paciente não coinfestado com HIV e apenas um curso de tratamento de no máximo 44 semanas para o boceprevir e de 12 semanas para o telaprevir^{37 38}.

³⁷ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 25 fev 2012. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Victrelis_Oct-26-11.pdf

³⁸ Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health [Internet]. Acessado em 25 fev 2012. Disponível em: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Incivek_Feb-17-12_e.pdf

Entre as razões que a CADTH cita para considerar a inclusão de BOC e TVR no tratamento da Hepatite C estão as evidências apresentadas em ensaios clínicos randomizados (ECR) que demonstraram maiores taxas de RVS com significância estatística quando utilizados esquemas de BOC ou TVR comparados a placebo.

A Agência Australiana analisou a solicitação de incorporação do boceprevir naquele país⁴⁵. Considerou que seu uso para não respondedores poderia caracterizar monoterapia funcional; considerou ainda que a combinação boceprevir + PR possui eficácia superior quanto a RVS, comparado a PR em pacientes virgens e pacientes previamente experimentados que tenham demonstrado resposta prévia ao uso de PR; sugeriu ainda fragilidades no estudo de custo-utilidade apresentado pelo fabricante, por não ter considerado complicações nos pacientes que atingiram RVS, aumentando incertezas do modelo³⁹.

A decisão australiana foi de rejeitar a solicitação de introdução do boceprevir. Deve ser considerado, entretanto, que **o conceito de “não-resposta” utilizado na análise coincide com o conceito de “nulos de resposta” utilizado no Brasil: de fato, o boceprevir não será recomendado para esta população, devido a frágil evidência de eficácia neste grupo e sua baixa potência de inibição viral em pacientes nulos de resposta**, resultando em elevado risco de resistência advinda da monoterapia funcional.

A avaliação econômica realizada para a incorporação de BOC no sistema público de saúde Escocês baseou-se em dados de modelos de custo-efetividade fornecidos pela indústria farmacêutica⁴⁰. Apesar de incertezas apontadas na análise quanto a possíveis vieses em favor de BOC, uma simulação utilizando parâmetros semelhantes ao de um modelo do NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) indicou que a razão de custo efetividade incremental variou de **£1.683 a**

³⁹ Australian Government Department of Health and Ageing: Public Summary Documents by Product [Internet]. Acessado em 1 mar 2012. Disponível em:

[http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/934EAAFD87E7B17DCA25798A001A1281/\\$File/Boceprevir%20VICTRELIS%20MSD%20PSD%205-4%202011-07%20FINAL.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/934EAAFD87E7B17DCA25798A001A1281/$File/Boceprevir%20VICTRELIS%20MSD%20PSD%205-4%202011-07%20FINAL.pdf)

⁴⁰ Scottish Medicines Consortium accepts boceprevir (Victrelis®) for use in NHS Scotland for chronic hepatitis C genotype 1 infection - NeLM [Internet]. Acessado em 01 mar 2012. Disponível em: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/Scottish-Medicines-Consortium-accepts-boceprevir-Victrelis-for-use-in-NHS-Scotland-for-chronic-hepatitis-C-genotype-1-infection/>

£15.668 (aproximadamente R\$4.628,2 a R\$ 43.087,0) por ano de vida salvo dependendo das características dos pacientes que recebem o tratamento (**quadro 1**)⁴⁷.

Nestas análises iniciais, a introdução de BOC mostrou-se custo-efetiva para o retratamento de populações com doença mais avançada.

Quadro 1. Razão de custo-efetividade marginal do Boceprevir divulgada pelo *Scottish Medicines Consortium*

Grupo de paciente	ICER (£)	ICER (R\$)*
Fibrose F0-F3	15.668	43.087,0
Cirrótico	1.683	4.628,2
Nulos de resposta	14.479	39.817,2

*Taxa de câmbio obtida pela média geométrica dos últimos 2 meses (£1.00= R\$2.75)

Na análise apresentada para a CADTH, a razão de custo incremental para pacientes com falha terapêutica prévia foi de \$32.143 (aproximadamente **R\$56.571,6**) por anos de vida salvos. No entanto, utilizando parâmetros conservadores, isto é, ajustando-se para fontes de incerteza (utilidade, probabilidade de transição, taxas de cura dentre outros), a razão de custo-efetividade com o uso de BOC poderia exceder \$100.000 (aproximadamente **R\$176.000**) em pacientes com fibrose leve a moderada segundo a agência canadense.

Com relação ao Telaprevir, a avaliação feita pelo *Scottish Medicines Consortium*⁴¹, mostrou que a probabilidade da inclusão do TVR ser custo-efetiva é superior a 90%. O máximo de custo-efetividade foi obtido no tratamento de pacientes com recidiva prévia nos quais o custo efetividade marginal foi de £5.363 (aproximadamente **R\$ 14.748,2**) por ano de vida salvo. **A razão custo-efetividade do telaprevir foi considerada mais favorável quanto maior a gravidade da doença.**

⁴¹ SMC accepts telaprevir (Incivo®) for hepatitis C - NeLM [Internet]. Acessado em 1 mar 2012. Disponível em: <http://www.nelm.nhs.uk/en/NeLM-Area/Evidence/Drug-Specific-Reviews/SMC-accepts-telaprevir-Incivo-for-hepatitis-C/>

Quadro 2. Razão de custo-efetividade marginal do Telaprevir divulgada pelo *Scottish Medicines Consortium*

Grupo de paciente	ICER (£)	ICER (R\$)
Todos os pacientes	9.440	25.960,0
Recidiva prévia	5.363	14.748,2
Resposta parcial prévia	10.558	29.034,5
Nulos de resposta	27.725	76.243,7

Taxa de câmbio obtida pela média geométrica dos últimos 2 meses (£1.00= R\$2.75)

7.1.2- Populações incluídas para o tratamento conforme proposto pelo DDSTAIDSHV-SVS

A estratégia da incorporação de IP, prioriza os pacientes com fibrose avançada (F3 ou F4/Cirrose), levando em consideração os seguintes elementos:

- A prioridade de acesso à nova intervenção deve ser direcionada para pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou F4 ou manifestações endoscópicas e/ou imagéticas de cirrose hepática, sobretudo com capacidade restrita da rede de serviços;
- Elevado custo da intervenção e estimativa de razão de custo-efetividade favorável para pacientes com fibrose mais avançada;
- Trata-se de uma intervenção de recente desenvolvimento, e, portanto, com pouco tempo de experiência;
- Há necessidade de restrição de serviços para garantir manejo adequado, diminuindo a capacidade de atendimento da rede.

Conforme previamente descrito, a adição de inibidores da protease ao tratamento padrão com PR aumenta as chances de cura da hepatite crônica C genótipo 1. Somado a isso, sabe-se que a erradicação do HCV, em qualquer estágio de fibrose hepática, previne a progressão de doença e reduz a mortalidade dos portadores do HCV reduzindo custos associados ao manejo de complicações como internações e transplantes⁴⁸.

De acordo com o recentemente publicado pelo Guidelines Britânico (Diretrizes Britânicas), *em situações que os recursos determinam que o início do tratamento seja adiado, a prioridade deveria ser dada a pacientes em risco de desenvolver*

complicações nos cinco anos seguintes e que pacientes com bom prognóstico hepático, deveriam aguardar o desenvolvimento de novos medicamentos⁴².

Tratando-se de uma intervenção de recente desenvolvimento, com pouco tempo de experiência, necessidade de restrição de serviços para garantia de seu adequado manejo, elevado custo e estimativa de razão de custo-efetividade favorável para pacientes com fibrose mais avançada, a estratégia de incorporação dos IP deve estabelecer como prioridade pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou F4 ou evidências endoscópicas ou ecográficas de cirrose hepática.

7.1.3- Recomendações para uso de inibidores da protease no Brasil: critérios gerais para uso de inibidores da protease proposto pelo DDST/AIDS-HV-SVS

Pacientes com classificação de fibrose \leq F2 que possuam indicação de tratamento devem receber o tratamento convencional de acordo com o PCDT para hepatite C e coinfeções – Julho, 2011.

Recomenda-se que pacientes com menor grau de fibrose (\leq F2), que não apresentaram resposta ao tratamento prévio com PR. O adiamento do tratamento com IP em pacientes com fibrose leve a moderada parte das seguintes premissas:

1. Baixo risco de complicações neste grupo de pacientes;
2. Tempo mais prolongado de progressão da doença;
3. Preservá-los do risco de toxicidade potencialmente grave e da resistência viral que comprometeria a eficácia de novas moléculas da mesma classe que estão sendo desenvolvidas;
4. Novas opções terapêuticas mais seguras e efetivas que estão em desenvolvimento.

A indicação de inibidores da protease proposta no Brasil inclui os pacientes com grau de fibrose 3 e 4, considerando dois grupos de pacientes: a) pacientes sem tratamento prévio (**virgens de tratamento**); b) retratamento daqueles que não

⁴² Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, et al. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2012 mar 1;35(6):647–62.

responderam previamente ao tratamento convencional (PR) – **recidivantes**, não respondedores parciais e nulos de resposta.

De forma geral, na ausência de contra-indicações ao uso de inibidores da protease e PR, sua introdução está recomendada para pacientes que obedecem TODOS os seguintes critérios:

- 1. Monoinfecção com HCV;**
- 2. Genótipo 1;**
- 3. Fibrose hepática avançada (F3 ou F4) ou evidências por métodos de imagem ou endoscópicas de cirrose;***
- 4. Doença hepática compensada (escore Child-Pugh >6; classes B e C);**
- 5. Pacientes sem tratamento prévio (virgens de tratamento) ou pacientes com falha ao tratamento prévio (recidivantes, respondedores parciais ou nulos de resposta. convencional;**
- 6. Ausência de tratamento prévio com IP.**

*Entende-se por evidências com métodos endoscópicos e de imagem de cirrose:

- Endoscopia digestiva alta apresentando varizes de esôfago;
- Exame de imagem demonstrando evidência de doença hepática avançada, tais como: parênquima hepático heterogêneo, nodularidade da superfície hepática, alargamento da fissura interlobar, alargamento de veia porta, redução volumétrica do lobo hepático direito, aumento volumétrico do lobo caudado.

Pacientes com manifestações extrahepáticas comprovadamente relacionadas ao HCV (ex. crioglobulinemia) podem ser tratados independentemente do resultado da biópsia”.

São critérios de exclusão ao uso de IP (a) coinfeção com HIV ou vírus da hepatite B; (b) transplante hepático prévio.

7.1.4- Critérios de indicação do telaprevir

O telaprevir é recomendado preferencialmente para pacientes com cirrose (classificação histológica F4 ou evidências por métodos de imagem ou endoscópicas de cirrose) em razão de parâmetros operacionais (menor necessidade de realização de testes de HCV-RNA no monitoramento durante terapia tripla e duração da terapia tripla de 12 semanas) e do potencial de adesão (menor número de comprimidos ao dia e menor duração de uso). Adicionalmente, incluiu maior número de pacientes F4 nos ensaios clínicos publicados^{43 44}.

O telaprevir é recomendado como preferencial para pacientes nulos de resposta ao tratamento convencional prévio, em razão de ter sido o inibidor da protease avaliado em ensaios clínicos randomizados considerando esta população⁴⁵, comodidade posológica e mais curta duração do tratamento.

O telaprevir está indicado como inibidor da protease preferencial para o tratamento de pacientes mono infectados pelo HCV, genótipo 1, sem tratamento prévio com esta classe de medicamentos que possuam as seguintes características:

- 1- Pacientes F4/Cirrose em pacientes virgens ou no retratamento;
- 2- Pacientes com classificação histológica F3 e nulos de resposta ao tratamento convencional.

Boceprevir deve ser considerado para pacientes com cirrose e nulos de resposta, de acordo com critérios de individualização de tratamento, considerando relatório médico detalhado, relação risco-benefício e autorização dos comitês estaduais. As seguintes condições são sugeridas por especialistas brasileiros com experiência no tratamento da Hepatite C para indicação de boceprevir:

- Antecedente de Stevens-Johnson;

⁴³ Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. New England Journal of Medicine. 2011;364(25):2405–16

⁴⁴ Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. New England Journal of Medicine. 2011;364(25):2417–28.

⁴⁵ Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. New England Journal of Medicine. 2011;364(25):2417–28.

- Situações que dificultem a avaliação da farmacodermia associada ao telaprevir: psoríase extensa, porfíria cutânea tarda, urticária, líquen plano, vasculite cutânea;
- Doenças perianais (fístulas ou trombose hemorroidária prévia).

7.1.5- Critérios de indicação de inibidor da protease, condicionado ao menor custo

O boceprevir foi avaliado menos extensamente em pacientes com grau de fibrose mais avançado e pacientes nulos de resposta. Não existem, até o momento, estudos comparando boceprevir com telaprevir de forma direta, o que aumenta as incertezas em relação a não inferioridade entre eles, entretanto os resultados dos ensaios clínicos sugerem que podem possuir eficácia e segurança semelhantes, excluindo-se pacientes cirróticos e também nulos de resposta.

Qualquer dos inibidores da protease registrados no Brasil (telaprevir ou boceprevir) está indicado para o tratamento de pacientes mono infectados pelo HCV, Genótipo 1, condicionado ao medicamentos de menor custo nas seguintes situações:

- 1- Pacientes com classificação histológica F3 em retratamento, exceto os nulos de resposta;**
- 2- Pacientes com classificação histológica F3 em seu primeiro tratamento.**

Em síntese, as indicações propostas para estes medicamentos para o Brasil para pacientes virgens de tratamento ou em retratamento são:

- 1- Telaprevir como preferencial para pacientes com classificação histológica F4 ou com cirrose definida por sinais endoscópicos e/ou de imagem;**
- 2- Telaprevir como preferencial para pacientes nulos de resposta ao tratamento convencional quer sejam F3 ou F4/Cirrose;**
- 3- Boceprevir como alternativo nas situações descritas nos itens 1 e 2 deste quadro, de acordo com critérios de individualização de tratamento, considerando a relação risco-benefício e autorização dos comitês estaduais;**
- 4- Boceprevir ou Telaprevir em pacientes F3, exceto nulos de resposta, condicionado ao menor custo.**

7.1.6 - Regras de interrupção do tratamento

A interrupção do tratamento, caso exista evidência de não resposta ao tratamento, evita acúmulo de mutações de resistência, efeitos adversos e custos desnecessários. As regras de interrupção recomendadas pelo DDST/AIDS HV são particulares a cada IP e estão listadas a seguir:

1. Regimes contendo BOC

As três drogas deverão ser interrompidas se:

- HCV-RNA > 100UI/ml com 8 semanas de terapia tripla;
- HCV-RNA detectável na semana 20 de terapia tripla.

2. Regimes contendo TVR

As três drogas deverão ser interrompidas se:

- HCV-RNA \geq 1000 UI/ml com 4 semanas de terapia tripla;

Não existe indicação para a substituição de um inibidor da protease por outro, devido ao risco de resistência cruzada entre eles. Com evidência de falha, todo tratamento deverá ser suspenso.

Na presença de farmacodermia grave, durante as primeiras 4 semanas de uso de TVR caracterizada por: (a) erupção cutânea generalizada com ou sem prurido ou (b) vesículas ou bolhas rasas semelhantes à queimadura (não como a síndrome de Stevens-Johnson), o tratamento deve ser suspenso, mantendo o PR.

Se a erupção não melhorar em 7 dias após a descontinuação de TELAPREVIR (ou ocorrer piora precoce das lesões de pele), considerar a interrupção do interferon peguilado e/ou ribavirina.

A farmacodermia é considerada muito grave (síndrome de Stevens-Johnson) quando há envolvimento cutâneo e mucoso com bolhas e/ou úlceras e sintomas gerais (febre, dores musculares, etc). Pode haver comprometimento visceral (ex. hepatite, nefrite). **Nestes casos, recomenda-se a interrupção imediata de todas as medicações e o encaminhamento do paciente para um serviço de urgência.**

O prolongamento da terapia com IP além da duração preconizada (44 semanas para BOC e 12 semanas para TVR) não será considerado para nenhum paciente.

7.2. Organização da Rede Assistencial

A proposta de incorporação que o Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais - com subsídio do Comitê Técnico Assessor para o Controle das Hepatites Virais - estabelece como condição para que estes medicamentos sejam manejados na rede de saúde, apenas por serviços públicos com experiência no tratamento de Hepatite C, que possuam equipes multidisciplinares e serviços de tratamento assistido.

O fluxo para acesso ao tratamento será estabelecido mediante análise de Comitês Técnicos Assessores dos Programas Estaduais de Hepatites Virais, conforme as indicações aprovadas pela CONITEC e homologadas pelo Ministro da Saúde.

Caso estes medicamentos sejam introduzidos na rede pública de saúde, o DDSTAIDSHV reunirá coordenações e comitês estaduais para implementação dos fluxos na rede.

Entre as medidas que estão sendo estabelecidas, incluem-se:

- A) desenvolvimento de estratégias de adesão ao tratamento**, incluindo ações em saúde que fazem parte do tratamento antirretroviral, tais como grupo de adesão; atendimento individual; atendimento multidisciplinar; contagem de comprimidos; implementação de mecanismos de busca de faltosos e abandono ao tratamento; materiais informativos para pacientes e profissionais de saúde com orientações sobre posologia, alimentação, interações medicamentosas e efeitos adversos;
- B) priorização destes pacientes para realização de exames de carga viral** com acesso mais ágil. O DDSTAIDSHV está em processo de centralização da aquisição de testes moleculares para exames de carga viral e genotipagem do HCV, para ampliação do acesso na rede pública;
- C) Treinamentos e capacitações para médicos**, com ênfase na adequada prescrição e manejo dos inibidores da protease e para **equipes multiprofissionais**, com ênfase no desenvolvimento de ações de adesão, orientações para o paciente, autocuidado,

considerando enfermagem, farmacêuticos e saúde mental e para médicos especialistas que atuam nesses serviços.

D) Estruturação de uma iniciativa piloto denominada microrrede de resistência genotípica do VHC: tem como objetivo a implementação de uma rede de caracterização genotípica de resistência do vírus C da hepatite, com objetivo de estabelecer a informação sobre resistência decorrente do uso de telaprevir e boceprevir, tendo em vista o desenvolvimento futuro de novos medicamentos desta classe.

E) Fortalecimento dos Programas Estaduais e Municipais de Hepatites Virais, por meio de Incentivo Financeiro: considerando a necessidade de melhoria das ações de saúde, o Ministério da Saúde, publicou a Portaria 2849 em 2 de dezembro de 2011, definindo valores no Piso Variável de Vigilância e Promoção da Saúde (PVVPS) para financiamento das ações de vigilância, promoção e prevenção das hepatites Virais, destinando trinta milhões de reais, que inclui seu uso para qualificar os serviços de atendimento na rede pública.

Demandas Judiciais

Após o registro dos inibidores de protease na ANVISA, até o presente momento, 141 (cento e quarenta e uma) ações judiciais foram relatadas. O estado de São Paulo e Santa Catarina foram o que mais demandaram, totalizando 70% e 15% respectivamente. Quanto às indicações, o Boceprevir apresentou 99,3% da demanda.

8. Desenvolvimento de estudo observacional acoplado a incorporação para avaliar resultados de segurança e efetividade do telaprevir e boceprevir no Brasil

Mais de uma dezena de ensaios clínicos avaliaram eficácia e segurança dos inibidores de protease no tratamento de hepatite C crônica genótipo 1. No entanto, tendo em vista que as populações estudadas não incluíam população brasileira e que os resultados obtidos usualmente refletem “condições ideais de ambientes de

pesquisa”, observou-se a necessidade de se acoplar um estudo clínico ao processo de implementação dos novos medicamentos.

Propôs-se um estudo observacional multicêntrico envolvendo centros de atendimento de hepatites virais nas cinco regiões do país.

A estrutura conceitual desse estudo encontra-se listada a seguir.

Objetivo geral

Avaliar efetividade e segurança do telaprevir e do boceprevir em pacientes atendidos na rede pública do Sistema Único de Saúde.

Objetivos específicos:

- Avaliar a proporção de RVR, RVP e RVS em pacientes tratados com IP;
- Comparar a ocorrência de eventos adversos graves nos grupos tratados com IP ou com esquema padrão;
- Avaliar a adesão ao tratamento e aceitabilidade dos dois IP;
- Avaliar fatores centro-específicos associados à RVS;
- Identificar mutações de resistência relacionadas aos IP e variáveis preditoras de resistência;

Desenho de estudo:

Estudo prospectivo de dupla-coorte composta pelos seguintes braços:

(1) Coorte de exposição ao IP: pacientes tratados com terapia tripla conforme diretriz nacional;

(2) Coorte comparativa: pacientes tratados com terapia dupla (PR), porém com características semelhantes de condições clínicas e condição histológica para assegurar comparabilidade em termos de toxicidade;

Critérios de inclusão e exclusão de participantes no estudo conforme diretriz nacional de tratamento.

Centros e pesquisadores participantes em fase de seleção.

Variáveis*

1. Centro-específicas (obtidas junto aos centros por estudo transversal): nome do serviço, região, tipo de clínica, composição da equipe mínima, etc

2. Paciente-específicas

- Base de dados mínima com sistema de informações de tratamento e de exames laboratoriais: data de nascimento, sexo, nível educacional, etnia, ano de dx HCV, HCV-RNA pré-tratamento, estadiamento de fibrose hepática, peso, estatura, genótipo, etc

- Variáveis adicionais (coletadas em formulário aplicados apenas aos centros participantes):

Coletadas no início do estudo: número de identificação, datas de início do tratamento com PR e IP, tipo de regime empregado, comorbidades, varizes de esôfago, tipo de falha ao tratamento anterior, medicações ou fitoterápicos, álcool

Aferições repetidas: HCV-RNA (semanas 4, 8, 12, 20, ao final e 24 semanas após término), toxicidades (anemia-nível de Hg, neutropenia-nível de N, trombocitopenia-nível de plaquetas, infecções, rash- graduação clínica, etc), mudanças de doses/interrupção (data, razões), descompensação hepática, adesão (auto-referida, contagem de comprimidos), uso de EPO (data de início e término), uso de filgrastima (data de início e término), transfusão, utilização de outros serviços (saúde mental, dermatologia, nutrição), hospitalizações (duração e motivo), aceitabilidade das medicações, mortalidade, data de saída da coorte.

*O questionário de coleta de dados ainda esta em fase de desenvolvimento.

Outras informações: Potencial para estudos qualitativos e questionários aninhados para avaliação de barreiras para o cuidado, dentre outros.

9. Estimativa de Impacto Orçamentário

O impacto da introdução dos IP no tratamento de pacientes portadores do genótipo 1 da hepatite crônica C, com fibrose avançada ou cirrose, quer sejam “virgens de tratamento” ou previamente falhados, ultrapassa o parâmetro financeiro. No caso de pacientes falhados ao tratamento padrão, não existem cenários de terapias comparadoras plausíveis com o arsenal terapêutico atualmente disponível no SUS, uma vez que o retratamento com o mesmo esquema anterior muito pouco adiciona em termos de cura a essa população de pacientes.

Consideraram-se nesta análise apenas os gastos com a aquisição dos medicamentos em questão para o subgrupo de pacientes com doença mais grave, conforme já descrito. Custos relacionados a recursos humanos, insumos para manejo de eventos adversos bem como gastos com complicações em razão de progressão de doença como cirrose descompensada, câncer hepático e transplante não foram considerados nessa estimativa.

Considerando-se portadores de Hepatite C genótipo 1 com todos os níveis de fibrose (F1 até F4), o gasto médio atual por paciente tratado com **peginterferona e ribavirina é de R\$ 15.131,31**. Porém, considerando-se a proporção de pacientes efetivamente tratados com sucesso (em média 40% dos indivíduos com genótipo 1 respondem ao esquema convencional no primeiro tratamento), **o custo médio para cada paciente curado é mais que o triplo do valor do tratamento (R\$ 50.133,15 – 40% de resposta)**. **Caso considerássemos o gasto médio apenas para tratamento de pacientes com genótipo 1 com fibrose F3 e F4, provavelmente o custo médio para obtenção de uma cura seria superior a R\$ 57.295,03 (aproximadamente 35% de resposta ao tratamento)**.

Entre os anos de 2009 e 2011, foram tratados aproximadamente 30 mil pacientes a um custo de mais de R\$ 597 milhões (preços praticados a época) e onde se estima que aproximadamente 12 mil deles alcançaram resposta virológica sustentada. Portanto, considerando-se todos os graus de fibrose (F1 a F4), cerca de 18 mil pacientes já tratados não obtiveram êxito no seu tratamento, embora se tenha investido quase 360 milhões para a sua cura.

Estimativa da população F3 e F4 “virgem de tratamento”

Conforme já mencionado, a população incluída para receber tratamento com inibidores da protease são aqueles com classificação histológica F3 e F4, sejam eles **“virgens de tratamento” ou em retratamento**. Para a definição da população **“virgem de tratamento”** candidatos a intervenção, foram levantadas informações do grau de fibrose hepática (aproximadamente F3 19% e F4 16%) junto aos principais centros de atendimento do país (dado não publicado), extrapolando-os para o Brasil.

A projeção de novos tratamentos a partir de 2012 foi baseada no quantitativo de pacientes com **genótipo 1 e fibrose F3 ou F4 estimados no ano de 2011 (cerca de 6117 indivíduos conforme tabela 13)**. Aplicamos as recomendações apresentadas no capítulo de critérios de indicação de IP, considerando-se preferencialmente TVR para cirróticos. **O total estimado de indivíduos virgens de tratamento para receberem o tratamento com inibidores da protease é de 2140.**

Estimativa da população F3 e F4 para retratamento

Um resumo do cálculo realizado para identificar o quantitativo de pacientes para retratamento encontra-se no quadro abaixo: *“Quantitativo de pacientes de HCV para retratamento com IP”*. O quantitativo de **pacientes com indicação de retratamento é de 3.359** e foi projetado com base no número total de pacientes com tratamento prévio de peginterferona e ribavirina entre os anos de 2009 e 2011 (29.748 pacientes). Desses pacientes, considerou-se que 65,93% eram genótipo 1, e ainda que 89,60% dos genótipos 1 eram mono infectados. Desse resultado foi considerado que 60% dos pacientes não obtiveram êxito em seu tratamento (10.540 pacientes). Os F3 e F4 representam 16,96% e 19,63% dos 10.540 pacientes, respectivamente. O quantitativo final exclui os óbitos, hepatocarcinomas e descompensações, bem como apropriada em seu número as evoluções de F2→F3 e F3→F4.

Quadro 4:

QUANTITATIVO DE PACIENTES DE HCV PARA RETRATAMENTO COM IP				
F3 + F4	2010(09)	2011(10)	2012(11)	TOTAL RE-TTO
TOTAL PARA RETRATAMENTO	1.149	1.174	1.036	3.359
BOCEPREVIR	197	202	178	577
TELAPREVIR	951	972	858	2.782

Fonte: Dados fornecidos por DAF/Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Serão descritos dois cenários para cálculo do impacto financeiro: a) patamar mais elevado, calculado pelo Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) da CMED, sem negociação de preços; b) desconto de pelo menos 30% sobre o PMVG da CMED.

a) O preço utilizado para construção do cenário de maior impacto orçamentário é o preço fábrica (ICMS 18%) da CMED com o desconto CAP de 21,87% (conforme Resolução CMED nº 3, de 16 de março de 2012). De acordo com a tabela, PMVG é de R\$ 4.785,43 por caixa de boceprevir e R\$ 16.266,19 por caixa de telaprevir, ambos com alíquota zero de ICMS. **Os custos do tratamento com telaprevir e com o boceprevir são de R\$ 48.798,57 e R\$ 52.639,74 respectivamente.** De acordo com a recomendação da Conitec, o telaprevir é a escolha para pacientes nulos de resposta e fibrose F4, com isso, a proporção projetada de pacientes com indicação de uso de **telaprevir é de pelo menos 69% para tratamento e 83% para retratamento.**

O número estimado de pessoas com indicação de tratamento com IP é de **2.148** pacientes virgens de tratamento e de **3.359** para retratamento, sendo o custo global da aquisição dessa nova medicação o valor de **R\$ 273.531.1761,09** (utilizando o PMVG), onde R\$ 107.393.169,40 para tratamento e de R\$ 166.138.001,70 para retratamento.

b) Estimativa de impacto considerando desconto de pelo menos 30% sobre o PMVG: Esta proposição projeta redução de 30% no preço de aquisição, ou seja, além do preço fábrica com desconto de ICMS e CAP a serem praticados na compra desses medicamentos (**Telaprevir - R\$ 34.159,00 e Boceprevir - R\$ 36.847,82**). Neste cenário, **o custo global da aquisição dos inibidores da protease pelo preço CMED/CAP-30% é de R\$ 191.469.095,19, ou R\$ 75.172.494,00 para Tratamento e de R\$ 116.296.601,19 para Retratamento.**

Cenário com eventos adversos:

Na construção deste cenário, foi considerada a possibilidade de anemia e consequente uso de alfaepoetina (EPO). O estudo RESPOND-2, apresentado neste documento, relata uma proporção de uso de EPO no grupo que recebeu BOC de aproximadamente o dobro do controle (46% nos que receberam BOC por 44 semanas versus 22% no grupo controle). Dessa forma, considerou-se como potencial incremento de 24 pontos percentuais no uso de EPO entre os pacientes em uso do BOC.

Nos estudos do TVR, a utilização de agentes estimulantes de eritropoiese (EPO) não foi permitida, todavia, a anemia foi mais frequente nos que receberam TVR (36% versus 15% no controle), conforme dados do estudo REALIZE, apresentado neste documento. Assim, para efeito da estimativa de impacto todos os pacientes com anemia foram considerados potenciais usuários da EPO, ou seja, um incremento de 21 pontos percentuais no uso de EPO entre os pacientes em uso do TVR.

Para a estimativa do gasto com EPO, a posologia foi baseada nas recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções⁴⁶ do Ministério da Saúde, onde se orienta o uso de 10.000UI a 40.000UI a cada semana, a critério clínico (podendo ocorrer até o fim do tratamento). Dessa forma, foi assumido o tempo médio máximo de 12 semanas no TVR e 44 semanas no BOC de tratamento na dose média de 20.000 UI/semana.

A alfaepoetina (EPO) 10.000 UI injetável é paga por meio da tabela de procedimentos SIA/SUS com o valor de R\$ 21,83/Frasco-Ampola.

Com isso, foram obtidos os valores máximos de gasto com EPO de R\$ 578.233,04 para os usuários de BOC e de R\$ 467.860,56 para os usuários de TVR, conforme a estimativa a seguir.

⁴⁶ 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. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/pcdt_hepatite_c_2011_retificado.pdf

Quadro 5:

Estimativa de gasto com EPO nos pacientes em uso de IP			
Medicamento	Nº indivíduos a serem tratados com IP	Nº indivíduos para uso de EPO	Gasto com EPO 20.000UI/semana pelo tempo máximo
BOCEPREVIR	1.251	301	R\$ 578.233,04
TELAPREVIR	4.256	893	R\$ 467.860,56
Total	5.507	1.194	R\$ 1.046.093,60

Com base nessa frequência, foi estimado um impacto com uso de EPO de R\$ 1.046.093,60. O valor de R\$ 872,86 é a média para o tratamento por paciente, e significa cerca de 1,8% do total do tratamento ou ainda, 0,37% do impacto orçamentário.

Quadro 6:

GASTO PROJETADO POR MEDICAMENTO COM A INDICAÇÃO DE TRATAMENTO E DE RETRATAMENTO COM IP						
MEDICAMENTO	PACIENTES TTO	PACIENTES RETTO	PREÇO TTO (*)	TRATAMENTO	RETRATAMENTO	TOTAL
BOCEPREVIR	674	577	36.847,82	24.835.430,68	21.261.744,86	46.097.175,54
TELAPREVIR	1.474	2.782	34.159,00	50.350.366,00	95.032.973,37	145.383.339,37
PEG INTERFERON	2.148	3.359	14.943,36	32.098.337,28	50.196.123,27	82.294.460,55
RIBAVIRINA	2.148	3.359	188,16	404.167,68	632.046,78	1.036.214,46
ALFAEPOETINA 10UI	450	744	872,86	392.572,10	649.626,53	1.042.198,64
						275.853.388,55

(*) BOC E TVR - PREÇO CMED/PF0% - DESCONTO LAB 30% / PEG INTERFERON - PREÇO MÉDIO DE R\$ 14.943,36 (UTILIZAÇÃO DE 48 SEMANAS) / RIBAVIRINA R\$ 0,14 POR COMPRIMIDO CÁLCULO MÉDIO DE UM ADULTO DE 75KG / ERITROPOETINA COM MÉDIA DE 30.000 UI POR PACIENTE COM UTILIZAÇÃO CONSIDERANDO 50 DOS PACIENTES POR 48 SEMANAS

Fonte: Dados fornecidos por DAF/Componente Especializado da Assistência Farmacêutica e Tabela CMED/SE/ANVISA.

Deve ser enfatizado que nos primeiros doze meses após a incorporação serão retratados os pacientes que não responderam ao tratamento convencional no passado e os pacientes sem tratamento prévio de 2012. A partir de 2013, espera-se intensa redução da população de pacientes previamente falhados que necessitam de retratamento, devido a sua inclusão no primeiro ano após a incorporação e maior sucesso terapêutico com o emprego dos inibidores da protease e o universo de pessoas a serem tratadas dependerá da ampliação do acesso ao diagnóstico para início de novos tratamentos.

Considerando-se isso, a partir de 2013, caso não ocorra grande ampliação do diagnóstico, teremos cerca de 2 mil novos casos com indicação de uso de inibidores da protease com impacto aproximado de 75 milhões de reais ao ano, pois 66,4% dos pacientes portadores de genótipo 1, mono infectados, com fibrose hepática F3 ou F4 em seu primeiro tratamento teriam indicação para o uso de inibidores da protease, o que significa 21,5% do total de portadores de Hepatite C considerando todos os genótipos e graus de fibrose.

No Quadro 7 (Quadro TVR) apresentado a seguir, temos a demonstração do custo do telaprevir. Nessa simulação, considerou-se que 100% dos pacientes com indicação de tratamento seriam absorvidos imediatamente pela rede e não se levou em conta a interrupção de tratamento por nenhum motivo. A proporção mínima de TVR utilizada foi de 77% e aplicou-se o desconto de 30% concedido pelos fornecedores, independentemente do número de pacientes tratados. O Quadro 8 (Quadro BOC) traz os custos do boceprevir (indicação máxima de 23%) e as mesmas condições de desconto descritas acima.

O valor total do custo de aquisição de TVR e BOC obtido a partir de desconto de 30%, e portanto, uma melhor aproximação dos valores esperados na negociação de preços, permitiu uma substancial redução nos custos, que passaram de um valor superior a 273 milhões de reais (CMED/CAP) para um valor de aproximadamente 191 milhões de reais.

Quadro 7: TVR – Custo com desconto de 30%

Fabricante: Johnson & Johnson e Vertex Medicamento: TELAPREVIR – INCIVEK 375mg (168 Comprimidos) Posologia: 2.250mg - 750mg 3 vezes ao dia = 6 comprimidos/dia Preço caixa com 168 comprimidos = R\$ 20.819,39 (Preço CMED - PF 0%) Preço caixa com 168 comprimidos = R\$ 16.266,19 (Preço CMED-PF - 0% e CAP 21,87%) 42 comprimidos/semana – 42 X 96,82 = R\$ 4.066,55/semana Cotação - Dólar (US\$ 1.00 = R\$ 1,70)							
PEGINTERFERON R\$ 311,32 1 Seringa Preenchida por Semana (Média ponderada PeQ dos IFN) RIBAVIRINA 250MG R\$ 3,92 28 Cápsulas por Semana R\$ 0,14 (Consumo médio para um adulto de 75 Kg) TELAPREVIR R\$ 4.066,55 42 Comprimidos por Semana - R\$ 96,82 (US\$ 56,95) CMED/PF Desc. CAP TELAPREVIR R\$ 2.846,59 TTO semana com desconto de 30% Indústria Farmacêutica - R\$ 67,78/comprimido Número estimado de Pacientes Genótipo 1 com indicação de uso de Telaprevir 4.255							
PROCESSO DE INCORPORAÇÃO - Cronograma com desconto de 30%							
Mês	INF + RBV					TELAPREVIR	
	Estimativa de pacientes	Consumo Mensal (RBV) Caps.	Custo Mensal (RBV)	Consumo Mensal (INF) 112/180 mcg	Custo Mensal (INF)	Consumo Mensal (TVR) Comp.	Custo Mensal (INCIVEK)
Semana 1 - 4	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 5 - 8	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	714.840	48.448.876,70
Semana 9 - 12	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	714.840	48.448.876,70
Semana 13 - 16	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	714.840	48.448.876,70
Semana 17 - 20	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 21 - 24	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 25 - 28	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 29 - 32	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 33 - 36	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 37 - 40	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 41 - 44	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Semana 45 - 48	4.255	476.560	66.718,40	17.020	5.298.666,40	-	-
Total	-	-	800.620,80		63.583.996,80		145.346.630,10
CUSTO MÉDIO DO TRATAMENTO TRIPLO POR PACIENTE: 49.290,54						209.731.247,70	

Quadro 8: BOC – Custo com desconto de 30%

Fabricante: Merck & Co Nome do Medicamento: BOCEPREVIR – VICTRELIS 200mg (336 Comprimidos) Posologia: 2.400mg - 800mg 3 vezes ao dia = 12 comprimidos/dia Preço caixa com 336 comprimidos = R\$ 6.124,96 (Preço CMED-PF - 0%) Preço caixa com 336 comprimidos = R\$ 4.785,43 (Preço CMED-PF - 0% e CAP 21,87%) 84 comprimidos/semana – 84 X 14,24 = R\$ 1.196,36/semana Cotação - Dólar (US\$ 1.00 = R\$ 1,70)							
PEGINTERFERON R\$ 311,32 1 Seringa Preenchida por Semana (Média ponderada PeQ dos PEG-IFN) RIBAVIRINA 250MG R\$ 3,92 28 Cápsulas por Semana R\$ 0,14 (Consumo médio para um adulto de 75 Kg) BOCEPREVIR R\$ 1.196,36 84 Comprimidos por Semana R\$ 14,24 (US\$ 8,37) CMED/PF Desc. CAP BOCEPREVIR R\$ 837,45 TTO Semana com desconto de 30% Indústria Farmacêutica - R\$ 9,96/comprimido Número estimado de Pacientes Genótipo 1 com indicação de uso de Boceprevir 1.251							
PROCESSO DE INCORPORAÇÃO - Cronograma com desconto de 30%							
Mês	Estimativa de pacientes	Consumo Mensal (RBV) Caps.				Consumo Mensal (TVR) Comp.	
		Consumo Mensal (RBV) Caps.	Custo Mensal (RBV)	Consumo Mensal (INF) 112/180 mcg	Custo Mensal (INF)	Consumo Mensal (BOC) Comp.	Custo Mensal (BOCEPREVIR)
Semana 1 - 4	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	-	-
Semana 5 - 8	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 9 - 12	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 13 - 16	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 17 - 20	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 21 - 24	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 25 - 28	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 29 - 32	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 33 - 36	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 37 - 40	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 41 - 44	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Semana 45 - 48	1.251	140.112	19.615,68	5.004	1.557.845,28	420.336	4.190.601,05
Total			235.388,16		18.694.143,36		46.096.611,56
CUSTO MÉDIO DO TRATAMENTO TRIPLO POR PACIENTE: 51.979,33						65.026.143,08	

9.1 Metodologia utilizada para estimativa da população com indicação de uso de Inibidores da Protease

9.1.1- Previsão de pacientes com falha prévia ao tratamento com PR entre os anos de 2009 e 2011

Considerando-se que neste momento ainda não existe um cadastro nacional que contabilize a população com indicação de uso de IP, empregou-se uma planilha simples, dinâmica e determinística para estimar esse quantitativo.

Utilizamos a proposta de emprego de IP para tratamento de HCV no Brasil, constando neste documento, para obtenção do número de pessoas elegíveis para terapia e posterior construção de cenários de utilização das drogas.

De acordo com essa proposta, a população priorizada para a nova intervenção é composta por **pessoas mono infectadas com HCV, genótipo 1, com fibrose avançada (F3-F4) e falha ao tratamento anterior com PR.**

O melhor dado disponível para o cálculo do número de pessoas aguardando por retratamento com novas drogas foi obtido a partir do **número de pessoas em tratamento para hepatite C nos últimos três anos (2009 a 2011)**. Este dado foi obtido junto ao Departamento de Assistência Farmacêutica – DAF/MS utilizando-se o último quadrimestre de cada ano (**tabela 11**).

Tabela 11: Número de pessoas de todos os genótipos em tratamento para hepatite C crônica no último quadrimestre de cada ano, 2009-2011.

Ano	Número de pessoas em tratamento ¹
2009	10.111
2010	11.628
2011	11.505

(1) Dado fornecido por DAF/Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.

Fazem parte desse total de pessoas em tratamento:

- (a) mono infectados por HCV genótipo 1 (tratamento e retratamento);
- (b) Coinfectados HIV-HCV;
- (c) genótipos não-1 (tratamento e retratamento);

Uma vez que não há dados disponíveis sobre a proporção de tratamento por cada grupo acima descrito, utilizamos dados de literatura para obtermos essa estimativa.

- De acordo com estudos de prevalência de genótipos do HCV no Brasil, estima-se que aproximadamente **60%** dos portadores de HCV crônico **pertencem ao genótipo 1 (41,5 a 78,4%)**^{47 48}.
- Segundo dados de retratamento obtidos de quatro centros brasileiros (HUCF UFRJ, UNIFESP, UFBA e SES RS), **aproximadamente 5,6% das pessoas estavam em retratamento para infecção pelo genótipo 1**. Em nossa análise, desprezamos esse quantitativo de pessoas considerando que grande parte dos genótipos 1 **retratados** não responderão ao esquema convencional (aproximadamente 80% falham ao retratamento)^{49 50} e, portanto, continuam candidatos potenciais ao uso de IP.
- Segundo Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, a proporção estimada de **coinfecção HCV-HIV variou de 9,8 a 13,8%** entre os anos 2007 e 2010 (**Tabela 12**)⁵¹. Assumiu-se que a mesma proporção de coinfectados com HIV-HCV estimados pelo boletim epidemiológico está em tratamento para hepatite crônica C.

⁴⁷Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2005 jan;38(1):41–9.

⁴⁸ [PERONE, Carlos](#) et al. **High prevalence of genotype 1 in individuals with hepatitis C in Belo Horizonte, MG.** *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [online]. 2008, vol.41, n.3, pp. 238-242.

⁴⁹Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(25):2417–28.

⁵⁰Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine.* 2011;364(13):1207–17.

⁵¹ Boletim Epidemiológico “Hepatites Virais”. Brasil, Ministério da Saúde. Ano II - nº 1, 2011

Tabela 12: Casos confirmados de hepatite C (percentual) segundo agravo associado HIV/AIDS. Brasil, 2007-2010.

HIV/AIDS	2007	2008	2009	2010	Total
Sim	13,8%	11,8%	9,8%	10%	11,4%
Não	69,2%	72,5%	73,6%	73,8%	72,3%
Ignorado	17%	15,7%	16,6%	16,2%	16,4%

Fonte: SINAN/SVS/MS

Tabela 13: Estimativa de número de pacientes com genótipo 1 do HCV em tratamento obtida a partir do total de indivíduos em tratamento de hepatite C crônica, proporção de coinfectados com HIV no Brasil e distribuição dos genótipos, 2009-2011.

Ano	n em tratamento ¹	Estimativa de genótipos não-1 (aproximadamente 35%)	% de coinfectados HCV-HIV ²	Estimativa de indivíduos mono infectados com genótipo-1 ³
2009	10.111	3.539	9,8%	5.343
2010	11.628	4.070	10%	6.107
2011	11.505	4.027	11,4%	6.117

1 Dado fornecido por DAF/Componente Especializado da Assistência Farmacêutica..

2 Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais ano II, no.01.

3 Obtido pela subtração do total de usuários tratados pelos genótipos não-1 e coinfectados HCV-HIV

Portanto, assumimos que os quantitativos obtidos após subtrairmos a proporção de coinfectados HCV-HIV e genótipos não-1 são uma aproximação razoável do número de usuários mono infectados com o genótipo 1 do HCV em cada ano (**Tabela 13**).

No entanto, o número de pessoas com falha terapêutica e fibrose hepática F3 e F4 foram obtidos da seguinte maneira:

- De todos os pacientes com genótipo 1 tratados, estima-se que em média **60%** apresente falha terapêutica com o tratamento convencional⁵².

⁵² Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002;347:975-982

- De posse das estimativas anuais de pacientes HCV genótipo 1 e falha terapêutica, aplicamos as proporções de fibrose encontradas em biópsias hepáticas obtidas de 6 centros (quadro *graus de fibrose hepática*). Nesta amostra de 2.415 indivíduos, **a prevalência de fibrose F3 foi 16,96% e F4 foi 19,63%, obtida por média ponderada pela proporção de pacientes em tratamento no cenário nacional (tabela 4)**. Esses dados se assemelham aos achados dos ensaios clínicos de uso de IP apresentados neste documento.

Quadro 9: Graus de fibrose hepática (dados fornecidos pelos respectivos centros)

Serviço	N	F3 (%)	F4 (%)
HU UFRJ	100	25	30
UNIFESP	120	15	15
Município de São Paulo	298	6,71	11,74
Ambulatório São Paulo	75	6,7	25,3
HU UFBA	300	20	40
SES RS	1522	44	30
Média ponderada	-	16,96	19,63

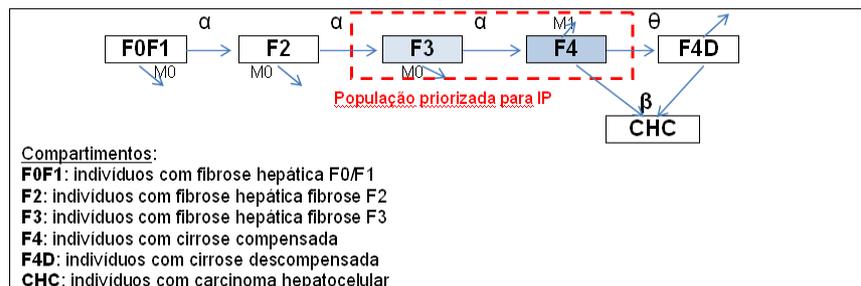
Os pesos utilizados para média ponderada para os estados de SP,RJ, BA e RS foram 44,9%, 5,6%, 2,8% e 10,6%, respectivamente.

Tabela 14: Estimativa de número de pacientes com genótipos 1 do HCV e falha terapêutica de acordo com graus de fibrose, 2009-2011.

Ano	Genótipo 1 com falha terapêutica (60%)	Grau de fibrose hepática		
		F2 (63,41%)	F3 (16,96%)	F4 (19,63%)
2009	3.206	2.033	544	629
2010	3.664	2.323	622	719
2011	3.670	2.327	623	720

A partir desses quantitativos, utilizamos dados da história natural da hepatite crônica C para estimar quantos desses **pacientes mono infectados com genótipo 1, falhados, apresentam fibrose hepática F3 ou F4 no ano de 2012**, sendo portanto, candidatos ao uso de IP. A **figura 1** apresenta uma visão esquemática do modelo utilizado.

Figura 1. Diagrama do modelo compartimental utilizado para representar a história natural da infecção crônica pelo vírus C



Descrição do modelo

Neste modelo simplificado, previamente adotado por estudos de custo-efetividade⁵³, os pacientes são distribuídos em compartimentos de acordo com o grau de fibrose hepática e complicações da progressão da doença. Numa fase precoce de infecção, os indivíduos apresentam pouca ou nenhuma fibrose hepática (F0-F1) e progridem para graus mais avançados de fibrose numa taxa constante anual α , até atingir o grau máximo de fibrose (F4). Indivíduos com cirrose (F4) progridem para descompensação (F4D) numa taxa θ . Cirróticos (F4) ou cirróticos descompensados (F4D) desenvolvem câncer hepático numa taxa β .

Assumiu-se que a população com hepatite crônica, porém sem cirrose apresenta mortalidade semelhante à população geral (M_0). Pacientes com cirrose compensada (F4) apresentam taxas de mortalidade anuais M_1 . Considerou-se a taxa de transição entre diferentes estágios de fibrose constante.

Os parâmetros e variáveis empregados neste modelo, sua descrição e referências estão apresentados no **Quadro 10**.

⁵³ Salomon JA, Weinstein MC, Hammit 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.

Quadro 10: Parâmetros de história natural utilizados no modelo

Parâmetros	Descrição	Valor	Referência
A	Taxa anual média de transição de estágio de fibrose (F2 para F3 ou F3 para F4)	0,068	Salomon et al. ⁵⁷
M₀	Taxa anual média de mortalidade geral	0,030	IBGE ⁵⁸
M₁	Taxa anual média de mortalidade por cirrose compensada	0,150	Sorensen et al. ⁶⁰
B	Taxa anual média de evolução para carcinoma hepatocelular	0,021	Salomon et al. ⁵⁷
Θ	Taxa anual média de descompensação de cirrose (F4 para F4D)	0,040	Salomon et al. ⁵⁷

- Taxa anual média de transição de estágio de fibrose (α)

A taxa de transição de fibrose adotada no modelo foi de **6,8% ao ano**. Esse número foi extraído de Salomon et al.⁵⁴ considerando-se uma média dos valores para homens e mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos, faixa de maior prevalência de HCV crônica no Brasil.

Tabela 15:

Table 1. Ranges for Natural History Parameters in Empirically Calibrated Parameter Sets*

Variable	Minimum	Mean	Maximum
Annual rate per person†			
Remission‡	0.007	0.012	0.017
Fibrosis progression in men, age, y§			
40-49	0.027	0.054	0.095
50-59	0.073	0.125	0.161
60-69	0.125	0.221	0.349
≥70	0.152	0.301	0.478
Fibrosis progression in women, age, y§			
40-49	0.013	0.028	0.058
50-59	0.028	0.065	0.116
60-69	0.042	0.114	0.236
70-79	0.081	0.154	0.278
≥80	0.085	0.210	0.355
Cirrhosis to decompensated cirrhosis	0.032	0.040	0.052
Cirrhosis to hepatocellular carcinoma	0.017	0.021	0.028

Fonte: Salomon et al, 2003.

⁵⁴ 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.

-Taxa anual média de mortalidade (M0 e M1)

Utilizou-se uma taxa média de mortalidade geral (M0) igual a **3% ao ano**. Este número foi calculado a partir da média de expectativa de vida divulgada pelo IBGE para as faixas etárias de 40 a 60 anos⁵⁵.

A fórmula utilizada para calcular mortalidade⁵⁶:

$$M0 = \frac{1}{\text{Expectativa de vida}} \quad (1)$$

A taxa média de mortalidade por cirrose compensada (M1) igual a **15% ao ano** foi baseada em dados de literatura que mostram que essa população de pacientes tem em média **cinco vezes mais chance de morrer** que a população geral⁵⁷.

- Taxa anual média de evolução para carcinoma hepatocelular e de descompensação de cirrose (β e θ)

A taxa média de evolução para carcinoma hepatocelular foi de **2,1% ao ano** e de descompensação de cirrose **4% ao ano**, ambas extraídas diretamente de Salomon et al.⁵⁷.

- Total de pacientes nos compartimentos F0-F1, F2, F3 e F4

⁵⁵ IBGE - Séries Estatísticas & Séries Históricas [Internet]. Acessado em 10 fev 2012. Disponível em: <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/>

⁵⁶ Vynnycky E, White R. An Introduction to Infectious Disease Modelling. 1^o ed. Oxford University Press, USA; 2010.

⁵⁷ Sorensen HT, Thulstrup AM, Mellekjar L, Jepsen P, Christensen E, Olsen JH, et al. Long-term survival and cause-specific mortality in patients with cirrhosis of the liver: a nationwide cohort study in Denmark. Journal of Clinical Epidemiology. 2003 jan;56(1):88-93.

O total de pacientes estimados com fibrose F2, F3 e F4 no **início** de cada ano foi acompanhado até o ano de 2012. Durante os anos de seguimento, foram aplicados os parâmetros de transição e morte equivalentes a cada grau de fibrose, simulando a história natural da infecção. Em razão da lenta progressão de graus de fibrose usualmente observada na história natural da hepatite C crônica, consideramos desprezível a quantidade de pessoas que progridem de **F0-F1 até F3** devido ao curto horizonte de tempo utilizado nesta estimativa (2009 a 2012).

Quadro 11:

Resumo do quantitativo de pacientes de HCV para retratamento com IP.

RETRATAMENTO			
	2010(09)	2011(10)	2012(11)
TOTAL TRATAMENTO PEG+RIBA	8.984	10.292	10.472
GENÓTIPO 1 (65,93%)	5.923	6.786	6.904
Co-infectados HCV/HIV (Média = 10,43%)	5.343	6.107	6.117
C/ FALHA (60%)	3.206	3.664	3.670
F3			
F2 --> F3 (6,8% dos F2 evolui para F3)	138	158	158
F3 Ano -1 (Total do ano anterior)	0	617	1.263
F3 (16,97% dos Pacientes C/Falha)	544	622	623
F2+F3+F3 Ano-1 (Somatório)	682	1.397	2.044
Óbitos (Taxa de 3%)	20	42	61
F3 --> F4 (6,8% dos F3 evoluem para F4)	45	92	135
TOTAL DE F3	617	1.263	1.847
F4			
F3 --> F4 (Pacientes que evoluíram para F4)	45	92	135
F4 Ano -1 (Total do ano anterior)	0	532	1.060
F4 (19,63% dos Pacientes C/Falha)	629	719	720
F3+F4+F4 Ano -1 (Somatório)	674	1.343	1.915
Óbitos (Taxa de 15%)	101	202	287
Hepato Carcinoma (Taxa de 2,1%)	14	28	40
Descompensado (Taxa de 4%)	27	54	77
TOTAL DE F4	532	1.060	1.511
F3 + F4			
TOTAL PARA RETRATAMENTO	1.149	2.322	3.359
BOCEPREVIR	197	399	577
TELAPREVIR	951	1.923	2.782

9.1.2- Memória de Cálculo da estimativa de pacientes com indicação de tratamento e retratamento com Inibidores da Protease

Quadro 13: Seleção e Distribuição de Pacientes para Tratamento e Retratoamento por IP – Preços CMED com desconto CAP.

				TVR	77%	BOC	23%
PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (CMED)							
2012				IP	TVR	BOC	
Pacientes para tratamento (TTO)	10.000	PEG+RIBA	Recomendação	100%	69%	31%	
Monoinfectado	8.900						
Genótipo 1	5.868	65,93% TTO					
(F3 e F4)	2.148	36,60%					
Pacientes não tratados previamente							
	2.148		PEG INF + RIB				
HCV-RNA Indetectável	114	5,300%	PEG INF + RIB	114	57	57	
HCV-RNA ↓ < 1 Log	679	31,600%	introduzir TVR	679	339	339	
HCV-RNA ↓ >= 1 Log	1.355	63,100%	Avaliar Semana 12				
HCV-RNA ↓ < 2 Log	588		introduzir TVR	588	529	59	
			53,63% introduzir TVR (Cirrose)	412	370	41	
HCV-RNA ↓ >= 2 Log	767		46,37% F3	178	178		
			23,19% introduzir TVR	178		178	
			23,19% introduzir BOC	178		178	
				2.148	1.474	674	
TOTAL DE PACIENTES NAIVE PARA TRATAMENTO COM IP						2.148	
							21,4768%

Fonte 1: Informações de quantidade de pacientes em tratamento - Acesso universal aos medicamentos, preservativos e outros insumos estratégicos
 Fonte 2: Informações de proporcionalidade do fluxograma de possibilidades - UUFUFRJ, UNIFESP, HUUFBA e SES/RS

				IP	TVR	BOC
2012				100%	83%	17%
(F3 e F4)	5.062	68,40%				
Pacientes tratados previamente						
	5.062		PEG INF + RIB			
BAIXA RESPOSTA AO INF	1.600	31,600%	introduzir TVR	1.600	1.440	160
NULOS DE RESPOSTA	668	20,910%	introduzir TVR	668	601	67
CIRROSE - F4			44,74% introduzir TVR (Cirrose)	488	440	49
FIBROSE F3	1.092	34,170%	55,26% F3	302	302	
			27,63% introduzir TVR	302		302
			27,63% introduzir BOC	302		302
				3.359	2.782	577
TOTAL DE PACIENTES NAIVE PARA TRATAMENTO COM IP						3.359
						14,2505%

Fonte 1: Informações de quantidade de pacientes em tratamento - Acesso universal aos medicamentos, preservativos e outros insumos estratégicos
 Fonte 2: Informações de proporcionalidade do fluxograma de possibilidades - UUFUFRJ, UNIFESP, HUUFBA e SES/RS

	TELAPREVIR	BOCEPREVIR
Tratamento	71.907.394,43	35.485.774,97
Retratamento	135.755.432,46	30.382.569,23
	207.662.826,89	65.868.344,20
		273.531.171,09

Valores dos medicamentos utilizados para estimativa de custo (*)

	Dose Diária	Comp/Caixa	Preço Caixa	Duração do tratamento	Preço por tratamento	S/ DESC. TTO 30%
Boceprevir 200mg (336 comp) Victrelis - Merck	2.400mg	336 comp.	4.785,43	44 Semanas	52.639,74	R\$ 52.639,74
Telaprevir 375mg (168 comp) Incivo - Janssen	2.250mg	168 comp.	16.266,19	12 Semanas	48.798,57	R\$ 48.798,57

Quadro 14: Seleção e Distribuição de Pacientes para Tratamento e Retratamento por IP – Preços CMED com desconto CAP com 30% de desconto.

TVR 77% BOC 23%

PACIENTES NÃO TRATADOS PREVIAMENTE (LAB - 30%)								
2012						IP	TVR	BOC
Pacientes para tratamento (TTO)	10.000	PEG+RIBA	Recomendação			100%	69%	31%
Monoinfectado	8.900							
Genótipo 1	5.868	65,93% TTO						
(F3 e F4)	2.148	36,60%						
Pacientes não tratados previamente	2.148		PEG INF + RIB					
HCV-RNA Indetectável	114	5,300%	PEG INF + RIB	114	57	57		
HCV-RNA ↓ < 1 Log	679	31,600%	introduzir TVR	679	339	339		
HCV-RNA ↓ >= 1 Log	1.355	63,100%	Avaliar Semana 12					
HCV-RNA ↓ < 2 Log	588		introduzir TVR	588	529	59		
HCV-RNA ↓ >= 2 Log	767		53,63% introduzir TVR (Cirrose)	412	370	41		
			43,67% F3 introduzir TVR	178	178			
			introduzir BOC	178		178		
				2.148	1.474	674		
TOTAL DE PACIENTES NAIVE PARA TRATAMENTO COM IP							2.148	
							21,4760%	

Fonte 1: Informações de quantidade de pacientes em tratamento - Acesso universal aos medicamentos, preservativos e outros insumos estratégicos

Fonte 2: Informações de proporcionalidade do fluxograma de possibilidades - UUFUCFRJ, UNIFESP, HUUFBA e SESRS

RETRATAMENTO - 2009, 2010 E 2011 (LAB - 30%)								
2012						IP	TVR	BOC
						100%	83%	17%
(F3 e F4)	5.062	36,60%						
Pacientes tratados previamente	5.062		PEG INF + RIB					
BAIXA RESPOSTA	1.600	31,600%	introduzir TVR	1.600	1.440	160		
NULOS DE RESPOSTA	668	20,910%	introduzir TVR	668	601	67		
CIRROSE F4	1.092	34,170%	44,74% introduzir TVR (Cirrose)	488	440	49		
FIBROSE F3			55,26% F3 introduzir TVR	302	302			
			introduzir BOC	302		302		
				3.359	2.782	577		
TOTAL DE PACIENTES NAIVE PARA TRATAMENTO COM IP							3.359	
							14,2505%	

Fonte 1: Informações de quantidade de pacientes em tratamento - Acesso universal aos medicamentos, preservativos e outros insumos estratégicos

Fonte 2: Informações de proporcionalidade do fluxograma de possibilidades - UUFUCFRJ, UNIFESP, HUUFBA e SESRS

	TELAPREVIR	BOCEPREVIR
Tratamento	50.333.865,39	24.838.628,60
Retratamento	95.028.802,72	21.267.798,46
	145.362.668,12	46.106.427,06
		191.469.095,18

Valores dos medicamentos utilizados para estimativa de custo (*)

	Dose Diária	Comp/Caixa	Preço Caixa	Duração do tratamento	Preço por tratamento	DESC. TTO 30%
Boceprevir 200mg (336 comp) Victrelis - Merck	2.400mg	336 comp.	4.785,43	44 Semanas	52.639,74	R\$ 36.847,82
Telaprevir 375mg (168 comp) Incivo - Janssen	2.250mg	168 comp.	16.266,19	12 Semanas	48.798,57	R\$ 34.159,00

Quadro 15 - Preços CMED/CAP e Preços com desconto de 30%.

		Quantidade de Comprimidos			Tratamento (R\$)		CMED	5 Mil Tto	10 Mil Tto	15 Mil Tto
		Dia	Semana	Tto	R\$/dia	R\$/semana	R\$/Tto	R\$/Tto 30%	R\$/Tto 35%	R\$/Tto 40%
Boceprevir 200mg* (μ = 44 semanas) 336 Comp.	800mg/3x/dia	12	84	3.696	170,91	1.196,36	52.639,74	36.847,82	34.215,83	31.583,85
Telaprevir 375mg** (12 semanas) 168 Comp.	750mg/3x/dia	6	42	504	580,94	4.066,55	48.798,57	34.159,00	31.719,07	29.279,14

% CAP =											
	21,87										
Preço CMED 20.01.2012	PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 18%	PF 19%	PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 18%	PMVG 19%	Tratamento
Bolceprevir 200mg (Victrelis® - Merck) CMED	6.124,96	6.884,61	7.364,90	7.469,47	7.577,03	4.785,43	5.378,95	5.754,20	5.835,90	5.919,93	52.639,74
5.000 - 30%	4.287,47	4.819,23	5.155,43	5.228,63	5.303,92	3.349,80	3.765,26	4.027,94	4.085,13	4.143,95	36.847,82
10.000 - 35%	3.981,22	4.475,00	4.787,19	4.855,16	4.925,07	3.110,53	3.496,31	3.740,23	3.793,33	3.847,96	34.215,83
15.000 - 40%	3.674,98	4.130,77	4.418,94	4.481,68	4.546,22	2.871,26	3.227,37	3.452,52	3.501,54	3.551,96	31.583,85
Telaprevir 375mg (Incivo® - Janssen) CMED	20.819,39	23.401,50	25.034,05	25.389,50	25.755,11	16.266,19	18.283,59	19.559,10	19.836,82	20.122,47	48.798,57
5.000 - 30%	14.573,57	16.381,05	17.523,84	17.772,65	18.028,58	11.386,33	12.798,51	13.691,37	13.885,77	14.085,73	34.159,00
10.000 - 35%	13.532,60	15.210,98	16.272,13	16.503,18	16.740,82	10.573,02	11.884,33	12.713,42	12.893,93	13.079,60	31.719,07
15.000 - 40%	12.491,63	14.040,90	15.020,43	15.233,70	15.453,07	9.759,71	10.970,16	11.735,46	11.902,09	12.073,48	29.279,14

Tabela de Preços com base em dados ANVISA conforme comunicado 03 de 16/03/2012 da CMED

9.2. Informações complementares

9.2.1- Situação atual dos pedidos de patente dos inibidores de protease para Hepatite Viral C

Após consulta ao banco de dados do Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), constatou-se a existência dos seguintes pedidos de patente:

Quadro 16: Situação dos Pedidos de Patente dos IP de HCV.

Medicamento	Número do Pedido (INPI)	Data de depósito nacional	Status
Boceprevir	PI 0112540	19/07/2001	Pendente de análise
Boceprevir	PI 0306931	16/01/2003	Pendente de análise
Boceprevir	PI 0610737	31/05/2006	Pendente de análise
Telaprevir	PI 0113666	31/08/2001	Pendente de análise

Os pedidos de ambos os IP encontram-se pendentes de análise, de modo que não há como afirmar se haverá concessão ou não das respectivas patentes nem como prever quando tal ato ocorrerá. Observa-se que nessa etapa há uma expectativa de direito e que, em havendo a concessão, a proteção terá efeito por vinte anos a contar da data do depósito nacional.

Cabe ainda notar que, atualmente, não foram identificados fornecedores de versões genéricas desses medicamentos em outros mercados. Desta forma, no presente momento, não é viável cogitar a estratégia de uma eventual licença compulsória, como mecanismo de pressão para obtenção de descontos sobre o medicamento de referência ou, ainda, como alternativa para adquirir versões genéricas em outros mercados ou produzidas localmente.

9.2.2- Histórico Regulatório

a) Telaprevir 375mg

O medicamento TELAPREVIR teve seu primeiro registro comercial no FDA, em 23 de maio de 2011, sob o nome comercial "Incivek", pela empresa Vertex Pharms. A

Empresa registrou duas apresentações de 375mg: frasco com 168 comprimidos e caixa c/ 4 pacotes de 7 blísteres com 6 comprimidos cada (total de 168 comprimidos).

O segundo registro obtido foi no EMEA, em 3 de outubro de 2011, pela empresa Janssen-Cilag International NV, sob o nome comercial "Incivo", com duas apresentações: 4 frascos de 42 comprimidos e 1 frasco de 168 comprimidos.

O último registro foi obtido na Anvisa, em 17 de outubro de 2011, pela empresa Jansse-Cilag Farmacêutica Ltda, também sob o nome comercial "Incivo", constando de duas apresentações de 375mg: 1 frasco com 42 comprimidos e um frasco com 168 comprimidos.

No que diz respeito ao registro no Brasil, o medicamento Telaprevir apresenta uma validade de 24 meses e deverá ser conservado em temperatura ambiente. O vencimento do registro do produto se dará em outubro do ano de 2016.

O preço foi registrado na CMED (ANVISA) para a apresentação 375 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 168 com o valor de R\$ 20.819,39 (preço fábrica 0% ICMS).

b) Boceprevir 200mg

O medicamento Boceprevir foi registrado primeiramente no FDA, em 13 de maio de 2011, pela empresa Schering, com o nome comercial "Victrelis", sob uma única apresentação de 200mg: caixa com 28 frascos de 12 cápsulas cada.

Obteve, em seguida, o registro na ANVISA, pela empresa Merck Sharp e Dohme Farmaceutica Ltda, em 25 de julho de 2011, para a apresentação de blister com 336 cápsulas.

Seu último registro foi no EMEA, em 3 de agosto de 2011, pela empresa Merck Sharp & Dohme Ltda, sob a apresentação de 200mg: caixa contendo 4 blísteres de 84 cápsulas cada (total de 336 cápsulas).

Em relação ao registro no Brasil, o medicamento tem uma validade de 24 meses e conforme os outros registros (FDA e EMEA) sua conservação deverá ser em geladeira (2°C a 8°C). Caso seja mantido em temperatura ambiente, sua validade cai para três meses (25°C).

O preço registrado na CMED para a apresentação de 200 MG CAP GEL DURA CT BL AL PLAS INC X 336 foi de R\$ 6.124,96 (preço fábrica 0% ICMS).

9.3. Preços Internacionais

Os critérios e parâmetros adotados pela CMED para a definição do Coeficiente de Adequação de Preço – CAP e que estabelece o Preço Máximo de venda ao Governo (PMVG), considerou a realidade de nove países que praticam compras públicas. Abaixo os atuais preços máximos a serem considera nas compras públicas.

Quadro 17:

	% CAP =	21,87								
Preço CMED 20.01.2012	PF 0%	PF 12%	PF 17%	PF 18%	PF 19%	PMVG 0%	PMVG 12%	PMVG 17%	PMVG 18%	PMVG 19%
Bolceprevir 200mg (Victrelis® - Merck) CMED	6.124,96	6.884,61	7.364,90	7.469,47	7.577,03	4.785,43	5.378,95	5.754,20	5.835,90	5.919,93
Telaprevir 375mg (Incivo® - Janssen) CMED	20.819,39	23.401,50	25.034,05	25.389,50	25.755,11	16.266,19	18.283,59	19.559,10	19.836,82	19.476,01

Quando se faz uma pesquisa de preços praticados internacionalmente, observamos que os preços registrado no Brasil estão em média **15,24%** menores aos países pesquisados.

Quadro 18:

COTAÇÃO DE PREÇOS INTERNACIONAIS DOS INIBIDORES DE PROTEASE DA HEPATITE VIRAL C

País	Atualização	Categoria	BOCEPREVIR		TELAPREVIR	
			US\$	R\$	US\$	R\$
Espanha	1/2/2012	ret	4.238,68	7.460,08	12.284,67	21.621,02
	1/2/2012	prp	4.075,65	7.173,14	11.812,18	20.789,44
	1/2/2012	ppp	4.024,87	7.083,77	11.761,41	20.700,08
	1/2/2012	exfact	4.001,66	7.042,92	11.738,20	20.659,23
Inglaterra	19/3/2012	ppp	4.423,16	7.784,76	11.794,04	20.757,51
	19/3/2012	exfact	3.870,27	6.811,68	10.319,79	18.162,83
Turquia	1/2/2012	ret	-	-	11.473,85	20.193,98
	1/2/2012	prp	-	-	10.663,34	18.767,48
	1/2/2012	exfact	-	-	9.286,39	16.344,05
VA/ USA		fss	3.118,32	5.488,24	12.273,48	21.601,32
Brasil		CMED/CAP*	2.718,99	4.785,43	9.242,15	16.266,19
		Cápsula	8,09	14,24	55,01	96,82

Dólar
*CMED/CAP 0%
Fonte:

1,76

<http://www.zenrx.org/default.asp>

<http://www.pbm.va.gov/DrugPharmaceuticalPrices.aspx>

10. CONSULTA PÚBLICA

Foram enviadas 25 contribuições à consulta pública. A síntese e a análise das contribuições encontram-se no quadro a seguir.

Tema	Contribuições	Avaliação	Comentários
<p><i>Uso preferencial de TVR</i></p>	<p><i>Não adoção de uso preferencial de TVR em cirróticos, pois os mesmos foram sub-representados nos estudos que avaliaram as duas drogas.</i></p>	<p><i>Não acatado</i></p>	<p><u>As razões para indicação preferencial de TVR em pacientes cirróticos são baseadas essencialmente em parâmetros programáticos e operacionais, adicionalmente, foi incluído maior número de pacientes com este perfil de fibrose nos ensaios clínicos de TVR</u></p> <p>Parâmetros Operacionais</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor necessidade de realização de testes de HCV-RNA no monitoramento durante terapia tripla ▪ Menor tempo de duração da terapia tripla (12 semanas para TVR VS. 44 semanas para BOC). <p>Potencial de adesão</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Menor número de comprimidos/dia (TVR são 6 vs. 12 de BOC) ▪ Menor tempo de uso de IP
	<p><i>Não adoção de uso preferencial de TVR em cirróticos, pois houve mais efeito adverso com TVR que com BOC segundo coorte francesa.</i></p>	<p><i>Não acatado</i></p>	<p><u>Avaliação de segurança de BOC e TVR</u></p> <p>Não há nenhum estudo comparando as duas intervenções frente a frente o que dificulta a comparação direta da segurança.</p> <p>A proporção de eventos adversos (EA) graves e taxa de descontinuação se equivalem nos estudos de TVR e BOC.</p> <p>Um dos principais efeitos adversos observados com os inibidores da protease foi a ocorrência de anemia. Anemia grau 2 e 3, foi mais frequente com TVR, mas este efeito pode ter sido ocasionado devido a não permissão de uso de eritropoetina (EPO); por outro lado, o uso de EPO foi permitido com boceprevir o que pode ter influenciado na menor ocorrência de anemia grau 2 e 3 nos estudos de boceprevir. Portanto, como as estratégias de manejo da anemia foram diferentes nos estudos, não é possível concluir que existam diferenças significativas em relação a ocorrência de anemia grau 2 e 3.</p>

			<p>A coorte francesa (estudo CUPIC), é um estudo observacional do tratamento em pacientes com cirrose, não é randomizado, não está publicado e tem sido apresentadas análises interinas correspondendo a tratamento completo com TVR e 16 semanas de uso de BOC, restando 32 semanas de BOC a serem analisadas.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Taxas de descontinuação por eventos adversos - BOC: 10.2-14.3% - TVR: 10-12.8% ▪ Eventos adversos graves -BOC: 11.8—12.1% -TVR: 9- 12.3% • Anemia grau 2-3 (hg<8) -BOC: 3- 5.6% -TVR: 9-12%
	Uso preferencial to TVR para pacientes com fibrose avançada (F3 e F4)	<i>Não acatado</i>	Parâmetros de decisão pelo menor preço dos medicamentos para o grupo de pacientes com grau de fibrose hepática F3, garante competitividade e menor preço. Na população de pacientes com F3 ambas intervenções demonstraram eficácia
	Menor número de comprimidos não significa melhor adesão	<i>Não acatado</i>	Considerando estudos sobre adesão ao tratamento em outras patologias, o número de comprimidos, tomadas diárias e duração de tratamento interferem no potencial de adesão. Potencial de adesão não foi critério único de decisão.
<i>Uso de RVR e RVP na tomada de decisão</i>	<i>RVR e RVP não são bons preditores de RVS em pacientes cirróticos.</i>	<i>Acatado</i>	<i>De fato a RVR e RVP não são bons preditores de RVS em pacientes com cirrose. A adoção da avaliação da resposta virológica na semana 4 e/ou 12 agrega complexidade operacional e logística com baixo impacto na proteção da população que se exporia a intervenção sem necessidade; além disso, o acesso a carga viral do HCV ainda é heterogêneo no Brasil; o MS está centralizando a aquisição da biologia molecular para ampliar o acesso à partir de 2013. Como o impacto financeiro com a retirada desses pontos de avaliação é de cerca de 10% do impacto global, optou-se pela simplificação do manejo do tratamento.</i>

<p><i>Uso preferencial de TVR em nulos de resposta</i></p>	<p><i>O BOC avaliou nulos de resposta</i></p>	<p><i>Não acatado</i></p>	<p>As razões para uso preferencial de TVR para nulos de resposta foram os resultados de TVR nesta população, publicadas no estudo REALIZE, um ECR, duplo-cego, que demonstrou eficácia com significância estatística nesta população, quando comparado ao placebo.</p> <p>Pacientes Nulos de resposta não foram incluídos nos ECR que avaliaram eficácia e segurança de BOC no retratamento. O estudo PROVIDE, citado como justificativa para inclusão BOC para nulos de resposta, foi um estudo aberto, não comparativo, até o momento não publicado, apenas apresentado oralmente em um Congresso Científico. Trata-se de um estudo derivado de roll-over de pacientes de braços controles dos estudos de fase III de BOC. Além disso, incluiu apenas 5 pacientes pacientes F3-F4 incluídos.</p>
--	---	---------------------------	---

Tratamento de pacientes com fibrose \leq F2

Inclusão de IP no tratamento de pacientes com fibrose leve a moderada que falharam previamente à PEG/RBV

Não acatado

Inclusão de IP nas manifestações extra-hepáticas e falha prévia à PEG/RBV

Acatado

Razões para não inclusão de \leq F2 imediatamente após incorporação

- A prioridade de acesso à nova intervenção deve ser direcionada para pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou F4 ou manifestações endoscópicas e/ou imagéticas de cirrose hepática, sobretudo com capacidade restrita da rede de serviços;
- Elevado custo da intervenção e estimativa de razão de custo-efetividade favorável para pacientes com fibrose mais avançada;
- Trata-se de uma intervenção de recente desenvolvimento, e, portanto, com pouco tempo de experiência;
- Há necessidade de restrição de serviços para garantir manejo adequado, diminuindo a capacidade de atendimento da rede.

Recomenda-se que pacientes com menor grau de fibrose (F2) aguardem opções terapêuticas mais seguras e efetivas, devido a: a) mais baixo risco de complicações neste grupo de pacientes; b) tempo mais prolongado de progressão de doença e c) preservá-los do risco de toxicidade potencialmente grave e da resistência viral que comprometeria a eficácia de novas moléculas da mesma classe que estão sendo desenvolvidas.

De acordo com o protocolo de tratamento de hepatite C vigente, pacientes com manifestações extra-hepáticas relacionadas à infecção pelo vírus C podem ser tratados independentemente do grau de fibrose.

Assim, em atenção ao questionamento exposto em consulta pública, mantém-se as situações descritas no PCDT 2011, considerando as manifestações extra-hepáticas entre os critério para tratamento sem necessidade de biópsia hepática: *pacientes com manifestações extra-hepáticas comprovadamente relacionadas ao HCV (ex. crioglobulinemia) podem ser tratados independentemente do resultado da biópsia”.*

<i>IP para genótipos não 1</i>	<i>Inclusão de genótipo 2 no protocolo de tratamento</i>	<i>Não acatado</i>	Razão para não inclusão de genótipos não-1(2, 3, 4 e 5): Estudos pivotais para as duas medicações não incluíram pacientes com genótipo não-1. O registro na ANVISA refere-se apenas a genótipo-1.
<i>Substituição de IP</i>	<i>Não recomendar substituição por farmacodermia</i>	<i>Acatado</i>	<i>A inclusão dessa estratégia tinha como objetivo não restringir o acesso. Entretanto, em razão da pouca experiência quanto à eficácia desta medida optamos por acatar essa contribuição.</i>
<i>Estimativa de impacto</i>	Seria injusto fazer uma linha de corte ao acesso dos IP relacionada a uma data específica, uma vez que a doença vem avançando e pacientes que fizeram tratamentos anteriores a 2009 muitas vezes necessitam muito mais de uma melhor resposta ao tratamento.	<i>Não acatado</i>	Esse corte temporal aplica-se à estimativa de impacto orçamentário. Assumiu-se que pacientes tratados antes de 2009, apresentaram evolução clínica e progressão para grande variabilidade de desfechos, incluindo descompensação hepática, transplante hepático, óbito e outras condições que contra-indicariam o uso dos IP.

	Uso de tratamento guiado por resposta na estimativa de impacto de BOC	<i>Não acatado</i>	A RVS utilizando-se a estratégia de tratamento guiado pela resposta, não foi mais eficaz que o uso de placebo em pacientes F3 e F4. Nesta população, apenas o tempo de tratamento fixo em 44 semanas determinou maior proporção de RVS com significância estatística, quando comparado ao grupo placebo.
Desenho do estudo clínico	<i>“Coorte de exposição ao IP: pacientes tratados com terapia tripla em dois grupos com o mesmo número de pacientes selecionados com características semelhantes de condições clínicas e histológicas sendo tratados cada um com um dos IPs.</i>	<i>Não acatado</i>	<i>O estudo observacional proposto tem por objetivo avaliar a efetividade e segurança dos IP de acordo com a política de incorporação nacional; não objetiva comparar frente a frente as duas drogas. Além disso, a desproporção do número de pacientes incluídos em cada intervenção, não impede a análise e conclusão sobre os resultados de efetividade e segurança observados.</i>

A análise das contribuições da consulta pública suscitou a revisão e alteração do presente relatório, o qual se encontra em conformidade com as contribuições “acatadas”.

11. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 04/07/2012, por maioria simples, recomendaram a incorporação dos inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) condicionada: à redução de preço; à organização da rede assistencial; ao desenvolvimento de estudo observacional para avaliar resultados de segurança e efetividade do telaprevir e boceprevir no Brasil, coordenado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS) e cujos resultados deverão ser apresentados à CONITEC para reavaliação da matéria, e à atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo Plenário do CNS.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 03/2012.

12. DIRETRIZES DE USO

Tratando-se de uma intervenção de recente desenvolvimento, com pouco tempo de experiência, necessidade de restrição de serviços para garantia de seu adequado manejo, elevado custo e estimativa de razão de custo-efetividade favorável para pacientes com fibrose mais avançada, a estratégia de incorporação dos IP deve estabelecer como prioridade **pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou F4 ou evidências endoscópicas ou ecográficas de cirrose hepática.**

Pacientes com classificação de fibrose \leq F2 que possuam indicação de tratamento devem receber o tratamento convencional, de acordo com o PCDT para hepatite C e coinfecções, atualizado em Julho de 2011.

Portanto, a indicação de inibidores da protease proposta no Brasil inclui os pacientes com grau de fibrose 3 e 4, considerando dois grupos de pacientes: 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.

De forma geral, na ausência de contra-indicações ao uso de inibidores da protease e PR, sua introdução está recomendada para pacientes que obedecem TODOS os seguintes critérios:

1. Monoinfecção com HCV;
2. Genótipo 1;
3. Fibrose hepática avançada (F3 ou F4) ou evidências por métodos de imagem ou endoscópicas de cirrose;
4. Doença hepática compensada (escore Child-Pugh >6; classes B e C);
5. Pacientes sem tratamento prévio (virgens de tratamento) ou pacientes com falha ao tratamento prévio (recidivantes, respondedores parciais ou nulos de resposta. convencional);
6. Ausência de tratamento prévio com IP.

Em síntese, as indicações propostas para estes medicamentos para o Brasil para pacientes virgens de tratamento ou em retratamento são:

1. Telaprevir como preferencial para pacientes com classificação histológica F4 ou com cirrose definida por sinais endoscópicos e/ou de imagem;
2. Telaprevir como preferencial para pacientes nulos de resposta ao tratamento convencional quer sejam F3 ou F4/Cirrose;
3. Boceprevir como alternativo nas situações descritas nos itens 1 e 2 deste quadro, de acordo com critérios de individualização de tratamento, considerando a relação risco-benefício e autorização dos comitês estaduais;
4. Boceprevir ou Telaprevir em pacientes F3, exceto nulos de resposta, condicionado ao menor custo.

Não existe indicação para a substituição de um inibidor da protease por outro, devido ao risco de resistência cruzada entre eles. Com evidência de falha, todo tratamento deverá ser suspenso.

O prolongamento da terapia com IP além da duração preconizada (44 semanas para BOC e 12 semanas para TVR) não será considerado para nenhum paciente.

A dose recomendada para uso do telaprevir é de **750mg** (2 comprimidos de 375 mg) administrado por via oral, com alimentos (533 kcal; 21g de gordura), em intervalos de **8 horas**, na dose diária de **6 comprimidos**, sempre associado a PR.

O tempo de tratamento com TVR associado à PEG-IFN + RBV (terapia tripla) é de **12 semanas**, independentemente do grupo de pacientes a ser tratado. O tempo total de tratamento com PR pode variar de 24 a 48 semanas a depender da presença de cirrose e do padrão de resposta virológica.

A dose recomendada do boceprevir é de **800mg** (4 cápsulas de 200mg) administrados por via oral em intervalos de **8 horas**. A dose diária é de **12 comprimidos** sempre associados a dose padrão de PR.

Conforme indicado pelos ensaios clínicos, BOC deve ser iniciado após 4 semanas de indução com PR, na dose descrita acima. O tempo de uso de BOC pode variar de **24 a 44** semanas a depender da resposta virológica (HCV-RNA) e presença de cirrose. **No retratamento o tempo de uso varia entre 32 e 44 semanas.**

13. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 20, de 25 de julho de 2012.

Torna pública a decisão de incorporar os inibidores de protease telaprevir e boceprevir para tratamento da hepatite crônica C 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:

Art. 1º Ficam incorporados os inibidores de protease telaprevir e boceprevir para tratamento da hepatite crônica C no Sistema Único de Saúde (SUS), com os seguintes condicionantes: redução de preço; organização da rede assistencial; desenvolvimento de estudo observacional para avaliar resultados de segurança e efetividade do telaprevir e boceprevir no Brasil coordenado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE/MS), cujos resultados deverão ao término ser

apresentados à CONITEC para reavaliação da matéria, e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções pela Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS).

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 144, de 26 de julho de 2012, pág. 57.