

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

**Inibidor de protease NS3/4
(boceprevir e telaprevir) associado a
alfapeginterferona e ribavirina no
tratamento de adultos com hepatite
viral C crônica de genótipo 1**

Ana Aparecida Sanches Bersusa
José Ruben de Alcântara Bonfim
Marília Cristina Prado Louvison



INSTITUTO DE SAÚDE

CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

Título: Inibidor de protease NS3/4 A (boceprevir e ou telaprevir) associado a alfapéginterferona e ribavirina no tratamento de adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1

Local e Data: São Paulo, maio de 2012

Autores (nome e instituição):

Ana Aparecida Sanches Bersusa – Enfermeira, Pesquisadora Científica V do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto de Saúde/SES-SP.

José Ruben de Alcântara Bonfim – Médico Sanitarista do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto de Saúde/SES-SP.

Marília Cristina Prado Louvison - Médica do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto de Saúde/SES-SP.

Declaração de conflitos de interesse: Os autores atuam como pesquisadores do Centro de Tecnologia em Saúde do Instituto de Saúde (IS SES-SP) e não tem conflitos de interesse com a indústria farmacêutica ou qualquer vínculo que interfira nas conclusões deste parecer técnico

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Elaborado por: Ana Maria da Silva

Bersusa, Ana Aparecida Sanches

Inibidor de protease NS3/A (boceprevir e ou telaprevir) associado a Alfapéginterferona e ribavirina no tratamento de adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1 / Ana Aparecida Sanches Bersusa. José Ruben de Alcântara Bonfim. Marília Cristina Prado Louvison. São Paulo: Instituto de Saúde, 2012

72p.

1. Hepatite C 2. Inibidores de Protease 3. Terapia 4. Epidemiologia
I. Bersusa, Ana Aparecida Sanches II. Bonfim, José Ruben de Alcântara
III. Louvison, Marília Cristina Prado.

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: inibidores de protease (boceprevir e telaprevir)

Indicação: Tratamento da hepatite viral C

Caracterização da tecnologia: Os inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) são fármacos recentemente aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) – 13 de maio de 2011 para o boceprevir e 23 de maio para o telaprevir – e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) – 25 de julho de 2011 para o boceprevir e 28 de outubro de 2011 para o telaprevir – na hepatite viral C crônica em adultos, como coadjuvante de tratamento de alfapeginterferona e ribavirina. Para ambos demonstrou-se a eficácia, avaliada por resistência virológica sustentada (RVS), quando comparados ao tratamento estabelecido (alfapeginterferona e ribavirina), embora os estudos clínicos tenham apresentado grande variedade nas populações de estudo, nos esquemas terapêuticos, na duração do tratamento e quanto aos fármacos adjuvantes.

Pergunta: Para pacientes com hepatite C viral crônica de genótipo 1, o uso de inibidores de protease NS3/4 A (boceprevir ou telaprevir), associados ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), comparados ao tratamento duplo exclusivo, têm maior resposta virológica sustentada?

Busca e análise de evidências científicas: Foram realizadas buscas em 24 bases de dados incluindo as de políticas de cobertura de vários países. Sob a aplicação de critérios de inclusão e de exclusão selecionou-se 10 documentos considerados de qualidade da evidência no que diz respeito a provas, e que tiveram como desfecho a RVS. Em relação à política de cobertura analisou-se recomendações de países,

incluindo a da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), de abril de 2012, recentemente submetida à consulta pública.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Os estudos selecionados indicaram que os inibidores de protease (boceprevir e telaprevir), nas condições estudadas, mostram significativa repercussão na RVS, no tratamento de adultos com hepatite C do genótipo 1, quando comparadas com ao tratamento estabelecido alfapeginterferona mais ribavirina.

Recomendações: Conclui-se que a intervenção com estes antivirais de ação direta é recomendada com ressalvas, pois as provas sugerem benefícios, porém mais estudos são necessários de modo a configurar diretrizes de tratamento inequívocas.

Recomenda-se o uso de boceprevir ou de telaprevir para adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1 e doença hepática compensada, na ausência de outra coinfeção ou gravidez, em esquema coadjuvante de tratamento com alfapeginterferona mais ribavirina e que responderam parcialmente a tratamento apenas com alfapeginterferona 2a ou 2b mais ribavirina. Os pacientes que não tiveram resposta ao tratamento com alfapeginterferona mais ribavirina (designados comumente como nulos de resposta) podem se beneficiar com o tratamento de telaprevir adicionado a alfapeginterferona 2a mais ribavirina.

EXECUTIVE SUMMARY

Technology: protease inhibitors (telaprevir and boceprevir)

Indication: Treatment of viral hepatitis C.

Characterization of technology: Protease inhibitors (telaprevir and boceprevir) are drugs recently approved by the Food and Drug Administration (FDA) - May 13, 2011 for boceprevir and May 23 for telaprevir - and by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) - July 25, 2011 for boceprevir and 28 October for telaprevir - in chronic viral hepatitis C in adults, as adjunctive treatment of peginterferon and ribavirin. Both of them are effective, as measured by sustained virologic resistance (SVR), when compared with established treatment (peginterferon and ribavirin), although clinical studies have shown great variety in study populations, in treatment regimens, duration of treatment and regarding adjuvant therapy.

Question: "For patients with chronic viral hepatitis C genotype 1, the use of protease NS3/4A (boceprevir or telaprevir), associated with dual therapy (peginterferon and ribavirin), compared to dual treatment, has higher sustained virologic resistance? "

Search and analysis of scientific evidence: We conducted searches of 24 databases including policies covering several countries. Under the application of criteria for inclusion and exclusion we selected 10 papers considered the high quality of evidence, which had SVR as outcome. Regarding the coverage policy some countries recommendations were analyzed, including the Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), recommendation from April 2012, recently submitted to the public appreciation.

Summary of results of selected studies: The studies indicated that protease inhibitors (telaprevir and boceprevir), under the conditions studied, show a significant impact on

SVR in the treatment of adults with viral hepatitis C genotype 1 when compared to established treatment with peginterferon plus ribavirin.

Recommendations: It is concluded that intervention with these direct-acting antivirals is recommended with reservations, because the evidence suggests benefits, but more studies are needed in order to set clear guidelines for treatment.

We recommend the use of boceprevir or telaprevir for adults with chronic viral hepatitis C genotype 1 and compensated liver disease in the absence of other co-infection or pregnancy, in an adjuvant regimen of treatment with peginterferon plus ribavirin for patients who responded partially to treatment with peginterferon 2a or 2b plus ribavirin. Patients who did not respond to treatment with peginterferon plus ribavirin (commonly referred to as a null response) can benefit from the treatment of telaprevir added to peginterferon 2a plus ribavirin.

Sumário

1. Introdução.....	7
1.1. Pergunta.....	7
1.2. Aspectos epidemiológicos.....	8
1.3. Descrição da tecnologia avaliada.....	11
2. Método.....	13
2.1 Bases de dados e estratégia de busca.....	13
2.2. Avaliação da qualidade de provas.....	15
3. Resultados de estudos selecionados.....	15
3.1 Revisões sistemáticas e meta-análises.....	15
3.2 Políticas de cobertura existentes.....	22
4. Considerações finais.....	25
5 Recomendação.....	28
6. Referências bibliográficas.....	29
Anexo A.....	34
Anexo B.....	36
Anexo C.....	37
Anexo D.....	38
Anexo E.....	40
Anexo F.....	44
Anexo G.....	47
Anexo H.....	61

1. Introdução

As hepatites virais são um grave problema de saúde pública no país e em todo o mundo. A infecção pelo vírus da hepatite C (VHC, ou na sigla em inglês HCV) é uma das causas mais frequentes de doença crônica do fígado e determinante principal de transplantes e de mortes no país, entre as hepatites virais¹.

Desde a década de 1980, vários fármacos foram desenvolvidos para o tratamento da infecção pelo VHC. Atualmente são distribuídos, segundo protocolos clínicos, alfainterferona, alfapeginterferona 2a e 2b e ribavirina². Recentemente entraram no mercado os inibidores de proteases que, em associação com a alfapeginterferona e ribavirina, resultam em maior resposta virológica sustentada (RVS), em particular para pacientes adultos com genótipo tipo 1, de maior prevalência e menor resposta virológica aos tratamentos até agora utilizados. Esses fármacos ainda não estão disponíveis no SUS e têm sido solicitados por ações judiciais individuais de pacientes com hepatite C viral crônica.

Este parecer tem por finalidade oferecer subsídios que apoiem o gestor para orientação quanto ao uso racional de inibidores de proteases no tratamento de infectados pelo vírus da hepatite C e também permitir a tomada de decisão sobre a incorporação desses fármacos na assistência farmacêutica do SUS-SP.

1.1 Pergunta

“Para pacientes com hepatite C viral crônica de genótipo 1, o uso de inibidores de protease NS3/4 A (boceprevir ou telaprevir), associados ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), comparados ao tratamento duplo exclusivo, têm maior resposta virológica sustentada?”

A estratégia adotada para elaboração de resposta à pergunta norteadora do parecer técnico foi a aplicação do método PICO pelo qual se esclarece: o problema de saúde ao qual se aplica (P = população de interesse, isto é, pacientes com hepatite C viral crônica de genótipo 1); a tecnologia a ser avaliada (I = intervenção, isto é, inibidor de protease NS3/4 [boceprevir ou telaprevir] associado ao tratamento duplo [alfapeginterferona e ribavirina]); as tecnologias alternativas de comparação (C = comparador, isto é, tratamento duplo [alfapeginterferona e ribavirina]) e os resultados ou desfechos em saúde de interesse (O = outcome, isto é, maior RSV)³.

A RVS tem sido o indicador internacionalmente recomendado para a monitoria do tratamento de pacientes com hepatite viral C crônica e se obtém por meio de exame sorológico pelo qual se avalia o ácido ribonucleico do vírus da hepatite C (RNA – HVC) de forma qualitativa e quantitativa. A RVS significa ausência de RNA – HCV detectável no soro, seis meses depois da suspensão do tratamento, mas outras respostas também podem ser avaliadas durante as etapas de tratamento, como a resposta virológica precoce (RVP) que é a ausência de RNA - HCV com uma redução de 2-log_{10} em relação ao valor inicialmente determinado, atingida na 12ª semana e a resposta virológica no fim do tratamento (RFT) que se refere à ausência de RNA – HCV ao final do tratamento⁴.

1.2 Aspectos epidemiológicos

A hepatite C é doença causada pela infecção pelo VHC, por transmissão sanguínea, e que afeta predominantemente as células do fígado, acarretando ao órgão desempenho insuficiente de suas funções. A transmissão ocorre por via parenteral e se manifesta inicialmente por infecção aguda (nos primeiros 6 meses), mas 70% a 85% dos casos desenvolvem infecção crônica¹.

Estima-se que o mundo tenha nos dias de hoje 200 milhões de infectados pelo VHC, o que corresponderia a uma prevalência de cerca de 2,8%⁵. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), o país tem prevalência mais elevada de 2,5% a 10%, dependendo da região, e é considerado de endemicidade média, mas alguns estudos de base populacional apontam para baixa endemicidade. Em 2009, o coeficiente de detecção nacional foi de 5,1 em 100 mil habitantes. Em São Paulo a prevalência verificada na rede de hemocentros de pré-doadores de sangue foi de 1,42%^{2,4}.

Em relação ao sexo, o VHC é mais comum em homens do que em mulheres, com razão de 1,5: 1. A idade mais comum é entre 30 a 59 anos, mais especificamente entre 40 a 49 anos. Entre os casos notificados, as prováveis vias de transmissão foram: o uso de drogas ilícitas de uso parenteral, transfusão de sangue ou hemoderivados e transmissão sexual^{2,4,6}.

Em estudo⁶ que analisou 5 países da América Latina (Argentina, Brasil, México, Peru, Venezuela e Porto Rico, estado associado aos EUA), verificou-se que as políticas públicas tem sido muito ativas no sentido de buscar soluções preventivas que visam reduzir os fatores de risco da doença como cuidados com hemoderivados e com qualquer procedimento que envolva sangue infectado, porém o número de infectados em tratamento ainda é baixo, e há tendência de aumento de complicações tardias como a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular. Um dos motivos para essa situação é o déficit de acesso ao sistema de saúde por falta de consciencia sanitária, e custos do tratamento.

O diagnóstico da hepatite C pode ser realizado sob o aspecto de laboratório clínico, com o teste sorológico pelo método imunoenzimático (ELISA) para

identificação de anticorpos contra o vírus da hepatite C (anti-HCV). Embora seja útil no diagnóstico de hepatites crônicas, o ELISA costuma apresentar resultado negativo nos primeiros meses da infecção, dificultando o diagnóstico neste estágio de hepatite aguda pelo VHC^{7,8}. São particularmente úteis, nesses casos, as técnicas de biologia molecular para detecção direta do RNA do HCV, ao se comprovar a viremia em exposições recentes. As determinações quantitativas (carga viral) são interessantes antes do início do tratamento, com a determinação do genótipo, para definir a duração do tratamento, realizar a monitoria da resposta terapêutica ou para acompanhamento de casos não tratados^{7,8}.

A segunda forma de obtenção do diagnóstico de uma hepatite crônica é o exame anatomopatológico, sendo a biópsia hepática importante também para a indicação terapêutica e útil indicador na avaliação prognóstica e na monitoria da resposta à intervenção realizada. A fibrose do fígado é o indicador padrão que estabelece a necessidade de tratamento. A classificação histopatológica atual das hepatites crônicas surgiu do fato de oferecer informações mais objetivas, reprodutíveis e correspondentes a aspectos clínico-terapêuticos, a saber: a da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), o METAVIR e o ISHAK. Todas são similares e com graduações que consideram o estadiamento da doença em F (fibrose) em escalas de 0 a 4, designando-se F3 e F4 as formas avançadas, e também em A (atividade inflamatória), propondo-se o tratamento para pacientes com laudos iguais ou superiores a A2 F2, segundo a classificação METAVIR².

O tratamento vigente no país com alfainterferona mais ribavirina alcança uma RVS em torno de 32%, mas descreve-se na literatura até 40%, e com a introdução da alfapeginterferona pode-se chegar a 50% de RVS⁸.

1.3. Descrição da tecnologia avaliada

Os inibidores de proteases (boceprevir e telaprevir) visam aumentar a resposta virológica e deter a replicação do vírus. A protease NS3/4A desempenha função importante na replicação viral pela clivagem da poliproteína de VHC libertando a maioria das proteínas não estruturadas. Os inibidores de protease NS3/4A têm como propósito principal a inibição da clivagem da protease (um peptídeo) por isso são chamados peptidomiméticos⁹.

O desenvolvimento de resistência a inibidores de protease viral tem sido uma grande desvantagem para a sua utilização em pacientes com infecção crônica por VHC. Quando se inicia uma terapia antiviral grande quantidade do vírus é eliminada, porém os inibidores de proteases também podem levar à mutação do vírus no organismo, que pode ocorrer em poucos dias ou semanas de uso, tornando a população tratada mais resistente a essa terapia⁹.

Trata-se de tecnologias muito recentes. O boceprevir foi aprovado pela FDA em 13 de maio de 2011¹⁰ e pela ANVISA em 25 de julho de 2011, com o nome comercial de Victrelis (Merck Sharp & Dohme) sendo o primeiro fármaco antiviral de ação direta contra o vírus da hepatite C.

Os critérios para uso descritos pelo produtor são: pacientes crônicos com doença hepática compensada inclusive cirrose, maiores de 18 anos, com genótipo 1, combinado a alfapeginterferona e ribavirina, nunca empegado em esquema de monoterapia e também em pacientes que responderam parcialmente ao tratamento combinado de alfapeginterferona ou alfainterferona e ribavirina, pois nos pacientes nulos de resposta ainda não foram apresentados estudos clínicos.

O tratamento consiste na administração de 3 cápsulas de 800mg cada, por dia, com início após 4 semanas (“lead in”) de tratamento com alfapeginterferona e ribavirina continuando-se este esquema tríplice até chegar a 44ª semana, dependendo da resposta à monitoria de HCV-RNA que deve ser realizada na 8ª semana e na 24ª semana de tratamento¹⁰.

O telaprevir foi aprovado pela FDA em 23 de maio de 2011¹¹ com o nome comercial de Incivek (Janssen Cilag) e pela ANVISA em 28 de outubro de 2011, comercializado no país como Incivo (Janssen Cilag). O fármaco é recomendado pelo produtor para utilização combinado a alfapeginterferona e ribavirina, nunca em esquema de monoterapia, em pacientes crônicos de genótipo 1, adultos, com doença hepática compensada inclusive cirrose previamente tratada com alfapeginterferona ou alfainterferona e ribavirina e que não responderam adequadamente, incluindo respondedores nulos, respondedores parciais e recidivantes.

Chama atenção a indicação também para pacientes virgens de qualquer tratamento. A recomendação do produtor é iniciar Incivek 750 mg ou Incivo 375mg (dois comprimidos) por via oral, 3 vezes ao dia, com alfapeginterferona e ribavirina em pacientes sem prévio tratamento. A monitoria de HCV-RNA deve ser realizada na 4ª e na 12ª semana de tratamento para avaliar a continuidade do tratamento com alfapeginterferona e ribavirina. O uso do Incivek/Incivo é feito sempre por 12 semanas e a duração do complemento por alfapeginterferona e ribavirina é que muda de acordo com a resposta virológica¹¹.

Os dois fármacos possuem extensa lista de interações farmacológicas, advertências e precauções, além de eventos adversos, sendo os principais: fadiga, anemia, dor de cabeça, náuseas, erupções cutâneas, anemia, neutropenia,

plaquetopenia, eosinofilia, indisposição, insônia, disgeusia, hemorroidas, desconforto anorretal^{10,11}.

Nos estudos clínicos sobre a segurança e a eficácia dos inibidores de protease, boceprevir (Victrelis) e telaprevir (Incivek/Incivo), adicionado ao tratamento padrão com alfapeginterferona e ribavirina (esquema tríplice), em pacientes com hepatite crônica C mostrou-se que há aumento de índices de resposta virológica sustentada de 70% em pacientes infectados com VHC genótipo 1 versus 40% no tratamento com alfapeginterferona e ribavirina (esquema duplo)⁹.

O custo-efetividade de boceprevir e telaprevir foi avaliado em pacientes de genótipo 1 não tratados e observou-se que o esquema tríplice (alfapeginterferona mais ribavirina e boceprevir ou telaprevir) é mais custo efetivo do que o esquema duplo (alfapeginterferona e ribavirina). O resultado aponta ganho em anos de vida e redução de custos^{12, 13}. É importante a ressalva de que dois autores de um dos estudos declararam no termo de conflito de interesse suas relações com a indústria farmacêutica¹².

No Brasil o cálculo da repercussão financeira da incorporação de inibidores de proteases foi realizado em recente parecer técnico da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia para o SUS (CONITEC)¹³ que ao utilizar o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) assinalou que a apresentação farmacêutica de boceprevir 200mg, embalagem com 336 cápsulas, tem um valor de R\$ 4.785,43, e a apresentação farmacêutica de telaprevir 375 mg, embalagem 168 comprimidos, de R\$ 16.266,19, ambos com alíquota zero de ICMS. Os custos do tratamento com telaprevir (12 semanas) é de R\$ 48.798,57 e com boceprevir de R\$ 52.639,74¹³.

2. Método

2.1 Bases de dados e estratégia de busca

A busca de provas para a construção deste parecer seguiu o método proposto pelo Ministério da Saúde³, além de inclusão de algumas fontes de cobertura de políticas públicas. As bases de dados pesquisadas e os termos utilizados para as buscas estão no Anexo A. Os termos MESH foram: "Hepatitis C Chronic" and "boceprevir" or "telaprevir" and "sustained virological", com algumas variantes, tendo sido encontrados inicialmente 74 documentos, outras 11 publicações adicionais.

Considerando a intensa e recente produção na área, definiram-se critérios de inclusão de estudos sobre inibidores de protease NS3/4 A (boceprevir e ou telaprevir) a ser considerados neste estudo. Os critérios compreenderam estudos de revisão sistemática, com ou sem meta-análises e as avaliações de tecnologias em saúde. Foram excluídos estudos com menor grau de provas, de qualidade inferior quanto ao método e com divulgação anterior a 180 dias, tendo como data limite 20 de abril de 2012; selecionou-se apenas estudos em inglês, espanhol e português.

Após a busca sistemática de provas elaborou-se seleção seguindo passos com padrão e quantificação dos artigos descrita no Anexo B. Com a retirada de artigos em duplicata e aplicação de critérios de exclusão como: data, tipo de estudo e aqueles cujo título apontava para análise de outros desfechos que não a RVS, restaram 65 documentos. Após a leitura dos seus resumos foram excluídos mais 42 documentos totalizando 23 documentos para análise mais completa. Desses foram selecionados para uso íntegro do parecer apenas 5 documentos (2 meta-análises e 3 revisões sistemáticas) que apresentaram maior grau de prova e qualidade no método, além de 5 documentos relativos a políticas de cobertura (Anexo C).

2.2. Avaliação da qualidade de provas

Identificou-se ainda um conjunto de documentos de avaliações de tecnologias, guias e recomendações sobre os inibidores de protease para o tratamento da hepatite C relacionadas às políticas de coberturas em outros países (Anexo D). No Brasil, identificou-se um parecer de avaliação de tecnologia em saúde referente a este parecer, recentemente disposto para consulta pública pelo CONITEC¹³, com algumas recomendações de ampliação da política de cobertura no SUS.

O exame do texto completo dos documentos foi avaliado também segundo a qualidade de provas conforme referência do Ministério da Saúde³ e pode ser apreciada nos Anexos E e F.

3. Resultados dos estudos selecionados

3.1 Meta-análise e revisões sistemáticas

O detalhe da análise de todos os documentos que compuseram esse parecer poderá ser observado nos Anexos G e H.

Os estudos analisados neste parecer demonstram que os inibidores de protease (boceprevir ou telaprevir) tiveram significativa repercussão no tratamento de pacientes adultos com hepatite C de genótipo 1. Ambos os fármacos acarretaram significativa RVS em comparação com ao tratamento com alfapeginterferona e ribavirina^{14,15,16}.

Outro estudo¹⁷ que analisou somente o telaprevir chegou à mesma conclusão, isto é, houve significativa RVS em comparação ao tratamento somente com alfapeginterferona e ribavirina.

Embora sejam da mesma classe de fármacos, estes inibidores de protease foram estudados sob diferentes delineamentos de ensaios clínicos, e não estão

totalmente esclarecidas as diferenças entre os agentes. Até o momento não houve nenhum estudo de comparação entre os dois fármacos.

A meta-análise de Cooper et al.¹⁴ que analisou os dois inibidores de protease concluiu que tanto boceprevir quanto telaprevir mostraram eficácia. Os ensaios de boceprevir que compuseram a análise foram os de: Kwo et al., Poordad et al., Bacon et al., Flamm et al., sendo 2 deles dedicados a pacientes virgens de tratamento e 2 outros sobre pacientes que tinham feito tratamento anterior. Os delineamentos tiveram variedade quanto a dose total, tempo de tratamento e complemento de distintas alfapeginterferonas (2a ou 2b). Em relação ao telaprevir foram analisados os estudos de Hezode et al., Jacobson et al., Kumada et al. , Zeuzem et al. sendo 4 estudos dedicados a pacientes virgens de tratamento e 2 em pacientes com tratamentos prévios inclusive com avaliação de pacientes respondedores nulos em delineamentos diferentes segundo critério de inclusão e tempo de tratamento. A conclusão da meta-análise¹⁴ foi: “Os resultados das análises indicaram que não há diferenças significantes entre boceprevir e telaprevir quanto a RVS, recaída, ou interrupção da terapia para os pacientes tratados com dose e tempo de tratamento padrão ou mesmo quando a dose foi sendo ajustada pela resposta do paciente”.

Para pacientes cirróticos o mesmo estudo¹⁴ analisou (segundo Poordad et al. e Bacon et al.) o emprego de boceprevir em doentes virgens de tratamento e nos previamente tratados com alfapeginterferona e ribavirina, e emprego de telaprevir (segundo Jacobson et al.) em pacientes já tratados e concluiu: “Os resultados indicam que o boceprevir em combinação ao tratamento duplo tem maior propensão de alcançar RVS nos pacientes que já tiveram tratamentos anteriores”.

A segunda meta-análise analisada¹⁷ teve como foco o telaprevir. Examinou-se 33 estudos incluindo os ensaios clínicos pré-registro na FDA. Todas as conclusões assinalaram maior eficácia na RVS quando comparada ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina). Em resumo, a conclusão é: “telaprevir é eficaz em pacientes de genótipo 1 virgens de tratamento, nos não respondentes ao tratamento duplo e nos recidivantes, embora com índices mais elevados e de descontinuação em razão de eventos adversos. O regime de 12 semanas de telaprevir com 24 semanas de alfapeginterferona e ribavirina tem sido o tratamento de escolha”.

As três revisões sistemáticas analisadas tinham excelente qualidade de método e extraíram suas conclusões de exame profundo de todos os ensaios clínicos de boceprevir e telaprevir incluído os de fases II e III^{15,16,18}.

Shiffman et al.¹⁸ analisaram os estudos clínicos que resultaram no registro desses inibidores de protease pela FDA. Os estudos incluídos para a análise de telaprevir foram: ADVANCE, estudo planejado para comparar o uso de telaprevir em 8 semanas versus 12 semanas sob terapia tríplice; ILLUMINATE, delineado para comparar tratamento tríplice de 12 semanas de telaprevir, seguido pelo tratamento duplo com 24 semanas ou 36 semanas, de acordo com a resposta virológica do paciente e o último, REALIZE, projetado para documentar o resultado de telaprevir com base na terapia tríplice em pacientes que não alcançaram uma resposta virológica (RNA detectável) durante tratamento prévio duplo e para determinar se 4 semanas de “lead-in” tem influência no RNA.

O resultado final desses estudos com telaprevir de Shiffman et al.¹⁸ permitiu concluir que o telaprevir deve: ser iniciado nas 12 primeiras semanas de tratamento seguido de alfapeginterferona e ribavirina por 24 ou 48 semanas de acordo com a

resposta virológica do paciente; ser utilizado nos pacientes virgens de tratamento ou não respondentes ao esquema duplo, inicialmente podendo ser tratados com 12 semanas de terapia tríplice seguido por 24 a 36 semanas de esquema duplo dependendo da resposta virológica; ser empregado naqueles pacientes que depois de 4 semanas de esquema tríplice continuem com RNA HCV detectável, devendo ser tratados por 48 semanas (12 de esquema tríplice e 36 de esquema duplo) sob o mesmo esquema de 48 semanas indicado para pacientes cirróticos; ser interrompido em qualquer paciente com um nível de RNA HCV > 1000 UI / mL em 4 ou 12 semanas.

Os estudos analisados referentes ao boceprevir foram¹⁸: SPRINT2 delineado para pacientes virgens de tratamento depois de “lead in” de 4 semanas seguido por esquema tríplice podendo chegar até 44 semanas, sob monitoria de resposta virológica e o RESPOND2 concebido para pacientes que não responderam ao esquema duplo.

O resultado final desses estudos analisados por Shiffman et al.¹⁸, com boceprevir, permitiram concluir que: *a)* deve ser iniciado após 4 semanas de “lead-in” seguidos de terapia tríplice com boceprevir em esquema fixo ou determinado pela resposta virológica do paciente; *b)* pacientes que são RNA-HCV indetectável na semana de tratamento 8 (4 semanas de esquema duplo e 4 de esquema tríplice com boceprevir) e que continuam com RNA-HCV indetectável na 12ª semana podem seguir por mais 24 semanas de tratamento perfazendo um total de 28 semanas (4 semanas de esquema duplo “lead-in” e 24 semanas de esquema tríplice); *c)* em pacientes que tiverem RNA-HCV indetectáveis com mais de 4 semanas de tratamento em esquema tríplice deve ser tratados por 48 semanas (4 semanas com esquema duplo “lead in”, 32 com esquema tríplice seguido com 12 de esquema duplo); *d)* pacientes que são resistentes a alfapeginterferona (menos de 1 log₁₀ de declínio no RNA-HVC durante o

“lead-in”) ou com tratamento prévio e antes não-respondedores e pacientes com cirrose hepática deverão receber 4 semanas de esquema duplo “lead-in” seguido de 44 semanas de esquema tríplice); e) o tratamento deve ser interrompido em doentes com RNA-HCV de > 1000 UI / mL avaliados na 12ª e 24ª semanas.

Esses autores ainda ressaltam a importância da sensibilização pela alfapeginterferona (lead in) para pacientes que irão receber os inibidores de proteases além de questões de custo-efetividade¹⁸.

Os outros estudos de Lee et al¹⁶ e Tungol et al¹⁵ analisaram os mesmos ensaios clínicos básicos descritos anteriormente. Lee et al¹⁶ reforçam a eficácia dos inibidores de protease NS3/4 apontando estudos iniciais com outros agentes como TMC 435 / BI201335 ou inibidores de polimerase de nucleotídeos PSI-7977 que poderão trazer grandes benefícios para esses pacientes, particularmente sob o aspecto de combinação.

Tungol et al¹⁵, que também fizeram extensa e profunda análise dos ensaios clínicos mencionados, concluíram que: tanto boceprevir quanto telaprevir mostraram ser eficazes no tratamento de pacientes virgens e de respondedores parciais, mas só telaprevir foi estudado em respondedores nulos. Os autores ressaltam que o cuidado para todos os pacientes que utilizam inibidores de protease deve ter um acompanhamento adicional, pois os eventos adversos têm muita influência na descontinuidade do tratamento, trazendo prejuízos para o paciente e elevando os custos.

Para melhor compreensão sintetizam-se todos os estudos clínicos de fase III sobre boceprevir e telaprevir mencionados nas revisões sistemáticas e meta-análises deste parecer e apresentados no quadro a seguir.

Quadro 1. Apresentação dos estudos clínicos de fase III de telaprevir e boceprevir segundo população, delineamento, amostra do estudo e resposta virológica sustentada (RVS).

Nome do estudo Autores/População	Desenho do estudo	N	RVS até 24 semanas
TELAPREVIR			
ADVANCE Jacobson IM et al. <i>Para pacientes virgens de tratamento</i>	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas + 12 semanas de complemento com alfapeginterferona 2a + ribavirina; pacientes com respostas mais lentas prorrogará até 36 semanas.	363	75%
	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 8 semanas + 4 semanas de complemento com alfapeginterferona 2a + ribavirina; pacientes com respostas mais lentas prorrogará até 36 semanas.	364	69%
	Terapia com 12 semanas de placebo e complemento com 36 semanas de alfapeginterferona 2a + ribavirina	361	44%
ILLUMINATE Sherman KE et al. <i>Para pacientes sem tratamento prévio e com HCV por mais de 6 meses</i>	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas e complemento de 24 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina	160	92%
	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina 12 semanas e complemento de 36 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina	162	88%
REALIZE Zeuzem S et al. <i>Pacientes com RVS e RNA-HCV detectável mesmo depois de receber 80% do tratamento duplo</i>	Telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas e complemento de 32 semanas com alfapeginterferona + ribavirina	266	83%
	Terapia com “lead in” de 4 semanas com alfapeginterferona 2a+ ribavirina + telaprevir com alfapeginterferona 2a + ribavirina por 12 semanas e complemento de 32 semanas com alfapeginterferona 2a + ribavirina	264	88%
	Terapia por 16 semanas com placebo seguida de 32 semanas com alfapeginterferona 2a e ribavirina	132	24%

Nome do estudo Autores/População	Desenho do estudo	N	RVS até 24 semanas
BOCEPREVIR			
SPRINT 2* Poordad F et al. <i>Para pacientes virgens tendo um braço fixo e outro guiado pelo RNA HCV</i>	Terapia com “lead in” de 4 semanas com alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina seguida de 24 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina. Se RNA-HCV for detectável continua-se com tratamento tríplice por mais 20 semanas, completando 48 semanas de tratamento.	368	63%
	Terapia com “lead in’ com 4 semanas de alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina seguida de 44 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2a ou 2b + ribavirina.	366	66%
	Terapia com 4 semanas de placebo seguida de 44 semanas com alfapeginterferona 2b ou 2a + ribavirina	363	38%
RESPOND 2 Bacon BR et al <i>Para pacientes com tratamento prévio e resposta parcial no RNA-HCV</i>	Terapia de “lead in” com 4 semanas de alfapeginterferona 2b + ribavirina seguida 32 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2b + ribavirina. Se RNA-HCV for detectável será complementada a terapia tríplice boceprevir + alfapeginterferona 2b + ribavirina por mais 12 semanas completando 48 semanas de tratamento.	162	59%
	Terapia de “lead in’ com 4 semanas de alfapeginterferona 2b + ribavirina seguida de 44 semanas de terapia tríplice com boceprevir + alfapeginterferona 2b + ribavirina.	161	66%
	Terapia com 4 semanas de placebo seguida de 44 semanas com alfapeginterferona 2b + ribavirina	80	21%

* O estudo SPINT 2 analisou dois grupos os de pacientes: brancos e negros. No estudo sob monitoria os brancos tiveram uma RVS de 67% e negros de 42% enquanto no estudo fixo os brancos tiveram uma RVS de 68% e os negros de 53%.

3.2 Políticas de cobertura existentes

Todas as políticas de cobertura analisadas neste parecer indicaram que os inibidores de protease constituem tratamento eficaz e têm efeitos significantes na RVS para os pacientes adultos com hepatite viral C de genótipo 1. ^{5,13,19,20,21,22}

O documento da CONITEC¹³, que esteve recentemente em consulta pública, faz extensa revisão epidemiológica sobre o HCV no país. Embora no título não seja esclarecedor, todo o conteúdo está dirigido a pacientes que podem ser considerados mais graves, ou seja, com classificação METAVIR de F3 e F4 ou quando há outra prova de cirrose hepática.

Foram apresentados todos os estudos básicos que fundamentaram o registro do fármaco, porém deu-se ênfase nos braços do estudo em que o delineamento incorporava pacientes mais graves. Após a análise, a CONITEC concluiu que a indicação será feita primeiramente para telaprevir por que: *é indicado para pacientes cirróticos (classificação histológica F4) e/ou nulos de resposta ao tratamento com peginterferona e ribavirina, em razão de ser o inibidor da protease que incluiu maior número de pacientes com estas características em seus ensaios clínicos, maior potência de inibição da replicação viral, comodidade posológica e mais curta duração do tratamento* ¹³.

Em síntese o documento da CONITEC ¹³ faz as seguintes indicações destes fármacos no SUS.

1- Telaprevir para pacientes cirróticos, definido por biopsia hepática com classificação histológica F4 ou sinais endoscópicos e/ou de imagem indicando cirrose, que estejam:
a) em retratamento ou b) em seu primeiro tratamento não atingindo resposta virológica completa na semana 4 e/ou 12;

2- *Telaprevir para pacientes nulos de resposta ao tratamento convencional [alfapeginterferona + ribavirina] quer sejam F3 ou F4;*

3- *Boceprevir como alternativo nas situações descritas nos itens 1 e 2 deste quadro, em caso de intolerância ao telaprevir que exija sua interrupção;*

4- *Boceprevir ou Telaprevir em pacientes F3 em retratamento ou em seu primeiro tratamento quando não atingem resposta virológica completa na semana 4 e/ou 12.*

A definição do Ministério da Saúde dependerá de negociação de preço e será escolhido para este grupo o medicamento de custo mais baixo.

O National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)¹⁹ apresenta dados epidemiológicos do mundo, particularmente dos EUA e discute os ensaios básicos sinteticamente, concluindo que: *tanto boceprevir como telaprevir* são eficazes para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C, pois para além do efeito a ser produzido no próprio paciente com resultados significantes na RVS, eles contribuirão para a erradicação do vírus no indivíduo.

A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)²⁰ já no título do documento esclarece que está voltado ao retratamento de pacientes com hepatite C, e que decisão tem por base estudos de eficácia e eficiência. Alerta também que déficit de qualidade de boas provas não significa falta de eficácia e conclui que: *a)* até o momento não existe nenhuma prova disponível que oriente os pacientes e defina se podem ser retratados com sucesso por outro inibidor de protease além daquele já em uso ou se durante a utilização pode-se substituir por causa de baixa tolerabilidade ou por fraca resposta; *b)* para aquele paciente já em curso de tratamento, o único estudo disponível é com boceprevir que é empregado a partir 4 semanas de “lead in”, pois o

telaprevir só tem um estudo com esse enfoque uma vez que não há nenhuma prova para o uso de inibidor de protease em pacientes que receberam mais de 4 semanas de tratamento com alfapeginterferona e ribavirina; c) o tratamento de pacientes virgens tanto com boceprevir como com telaprevir aumentaram a RVS comparada com a terapia dupla (alfapeginterferona e ribavirina); d) não há dados comparando boceprevir e telaprevir em relação a utilização do “lead in”; e) uma questão importante que ainda tem que ser estudada é se há vantagem para a adição de um inibidor de protease em pacientes que obtêm resposta virológica rápida (RVR), isto é, RNA-HCV indetectável em menos quatro semanas, pois os benefícios dos inibidores de protease nesta população são incertos uma vez que a maioria dos pacientes com RVR é capaz de atingir RVS com apenas 24 semanas de terapia dupla (alfapeginterferona e ribavirina); f) ainda não é possível concluir que a terapia tríplice com inibidores de protease pode ser estendida para além do tempo em que foram estudadas.

Ramachandran et al.⁵ descreveram diretrizes para o uso de inibidores de proteases já que a Escócia concedeu registro a esses fármacos para tratamento de pacientes com hepatite C de genótipo 1, mesmo cientes de que a sua incorporação trará maior complexidade de assistência para esses pacientes, mais eventos adversos e maiores custos. O estudo apresenta os dados epidemiológicos da Escócia, e todos os estudos que apoiaram os registros dos inibidores de protease na FDA. Apontam que as RVS tinham variedade de acordo com o delineamento de cada estudo, porém em nenhum deles o resultado deixou de ser significativo, indicando também que apenas o boceprevir não tem um delineamento de estudo para pacientes nulos de resposta ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina).

O estudo de custo-efetividade apresentado baseia-se na análise de pacientes de genótipo 1 subtipo 1a, pois sabe-se que o subtipo 1b tem maior chance de cura se receber somente o tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), restando assim parcela menor de pacientes de genótipo 1 a ser incluídos para receber inibidores de proteases. Saber indicar um paciente para receber um inibidor de protease pode fazer toda a diferença, não que seja fácil achar preditores, mas alguns podem indicar a direção o tratamento. Assinalou-se como fatores predisponentes de relevo, os seguintes: *a)* elevados níveis de RNA-HCV (> 800 000 UI / mL em mais de uma amostra); *b)* presença de fibrose avançada ou cirrose; *c)* não ser do genótipo subtipo 1L-28B; *d)* ter tido resposta nula em tratamentos anteriores; *e)* situação no pós-tratamento com redução apenas de <1 log₁₀ IU/mL de RNA- HCV na 4ª semana com tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina). Mencionou-se também fatores de menor importância: idade acima 40-50, raça negra e genótipo 1a. O documento conclui que não há diferença entre o uso do boceprevir e telaprevir, sendo ambos indicados, devendo-se considerar os dados clínicos do paciente.

Na Austrália^{21,22} a recomendação contraindica a incorporação de pronto de inibidores de protease pois se considerou que os estudos eram frágeis e havia insuficiência de provas.

4. Considerações finais

Os ensaios clínicos de fase III apresentados pelos produtores de boceprevir e telaprevir demonstram eficácia para o desfecho RVS quando comparado com o tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), porém tiveram algumas variantes:

- 1) Os delineamentos dos estudos tiveram variedade quanto a população de pacientes: virgens de tratamento, com parcial reposta a tratamentos anteriores e sem resposta sendo neste caso somente testado com o telaprevir. O boceprevir ainda não tem resultados finais de estudo em andamento com pacientes nulos de resposta;
- 2) Os estudos foram diferentes também no tratamento duplo utilizado, pois aqueles com telaprevir utilizaram alfapeginterferona 2a e os estudos com boceprevir a alfapeginterferona 2b (somente o Sprint2 teve um braço que utilizou ou 2a ou 2b). Shiffman et al¹⁸ indicam que há especulação no campo da pesquisa clínica que atribui a redução de eventos adversos nos estudos de boceprevir ao uso de alfapeginterferona 2b.
- 3) Os estudos de boceprevir tiveram um período inicial de tratamento (indução) de 4 semanas denominado “lead in”. Este fármaco só deve ser utilizado com prévio tratamento de alfapeginterferona. Os estudos de telaprevir não apontam necessidade de indução prévia, porém foi realizado um estudo com “lead in”. A eficácia foi maior nos que houve indução prévia²⁰. Segundo Shiffman et al¹⁸, os pacientes que não respondem à alfapeginterferona tendem a ter menor chance de êxito no tratamento com aos inibidores de proteases.
- 4) O tempo de tratamento com o esquema tríplice que inclui o boceprevir vai de 12 a 44 semanas dependendo da RVS enquanto o tempo de tratamento de telaprevir é fixo em 12 semanas.

- 5) Não há ainda estudos clínicos comparados entre boceprevir e telaprevir. O CADTH²⁰ indica que não houve tempo hábil desde seus registros para isso.
- 6) O boceprevir e telaprevir não foram testados em outros genótipos, em crianças, grávidas e em coinfeções de outros vírus de hepatites e ou HIV.
- 7) Somente o telaprevir foi estudado e demonstrou eficácia nos casos de pacientes nulos de respostas ao esquema duplo. Boceprevir tem estudos em andamento para avaliar os nulos de resposta (PROVIDE)¹³, mas segundo Shiffman et al.¹⁸ pode-se dizer de forma semelhante, que aqueles pacientes que utilizam o boceprevir e que depois do “lead in” continuam com RNA-HCV detectável poderiam ser os nulos de resposta.
- 8) Os pacientes do genótipo 1 subtipo 1b tendem a ter maior chance de cura.
- 9) Há pacientes que respondem bem ao tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina), tendo resultado de RVS semelhantes no uso ou não de inibidores de protease.
- 10) Os inibidores de protease poderão causar resistência do vírus não havendo estudos, até o momento, que indiquem que possa haver troca de um inibidor por outro durante o tratamento, mesmo diante de uma reação adversa, ou falta de eficácia.
- 11) Os produtores dos fármacos indicam a suspensão do tratamento quando existe RNA-HCV detectável ($2\log_{10}$) na 24ª semana de tratamento.
- 12) O tempo do uso do fármaco não pode exceder ao indicado pelo produtor, pois foi estabelecido nos estudos clínicos.

13) Os inibidores de protease não podem, sob nenhuma condição, ser utilizado em monoterapia.

14) Os pacientes a serem tratados com boceprevir deverão utilizar os fármacos coadjuvantes alfapeginterferona 2a ou 2b, enquanto os tratados com telaprevir deverão utilizar apenas alfapeginterferona 2 a, pois a alfainterferona 2b não foi empregada nos estudos com telaprevir.

15) A indicação do tratamento deverá ser criteriosa e ter por base o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Hepatite viral C e coinfeção do Ministério da Saúde² de 2011, bem como o monitoria deverá ser realizado em Serviço de Tratamento Assistido (STA).

16) Os prescritores e equipe responsável pelo tratamento e acompanhamento dos pacientes com HCV crônica deverão receber instrução específica quanto ao uso inibidores de protease e cuidado ao paciente.

17) Para pacientes em curso de tratamento duplo só existe do boceprevir, pois seu uso requer início prévio deste tratamento²⁰. Somente houve um braço de estudo com telaprevir que utilizou o “lead in”.

18. Em condições gerais, quando a indicação de uso de inibidor de protease for boceprevir ou telaprevir, qualquer um deles poderá ser oferecido ao paciente, considerando-se o de menor custo no mercado uma vez que o custo do tratamento completo dependerá da resposta virológica do paciente. Quando se utiliza o boceprevir pode ocorrer resposta virológica até 12 semanas o que acarreta custo menor do que o emprego de telaprevir que é sempre de 12 semanas¹⁷.

19. A recomendação poderá ter alterações, pois os dois fármacos são muito recentes e outros estudos deverão fundamentar melhor sua indicação.

5. Recomendação

Recomenda-se o uso de boceprevir ou de telaprevir para adultos com hepatite viral C crônica de genótipo 1 e doença hepática compensada, na ausência de outra coinfeção ou gravidez, em esquema coadjuvante de tratamento com alfapeginterferona mais ribavirina e que responderam parcialmente a tratamento apenas com alfapeginterferona 2a ou 2b mais ribavirina. Os pacientes que não tiveram resposta ao tratamento com alfapeginterferona mais ribavirina (designados comumente como nulos de resposta) podem se beneficiar com o tratamento de telaprevir adicionado a alfapeginterferona 2a mais ribavirina.

6 Referências Bibliográficas

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. 3ed. Brasília. 2008. [acesso 9 de maio de 2012]. Disponível em:http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/brasil_atento_3web.pdf
2. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções. Brasília. 2011. [acesso 9 de maio de 2012]. Disponível em: http://www.aids.gov.br/publicacao/2011/protocolo_clinico_e_diretrizes_terapeuticas_para_hepatite_viral_c_e_coinfeccoes

3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas - elaboração de pareceres técnico-científicos. 3. ed. rev. e ampl. Brasília. 2011. [acesso 9 de maio de 2012]. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>
4. Strauss E. Hepatite C. Rev Soc. Bras. Med. Trop. 2001; 34(1): 6982-87. [acesso 11 de maio de 2012] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsbmt/v34n1/4321.pdf>
5. Ramachandran P, Fraser A, Agarwal K, Austin A, Brown A, Foster GR, Fox R, Hayes PC, Leen C, Mills PR, Mutimer DJ, Ryder SD, Dillon JF. UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients. Aliment Pharmacol Ther. 2012; 35: 647–662.
6. Kershenovich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, Coelho HS, Dagher L et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. Liver Int. 2011; 31Suppl 2: 18-29.
7. Marques N, Serra JE, Alves H, Coelho F, Saraiva da Cunha JG, Melico-Silvestre A. Caracterização da Resposta Viroológica Sustentada na Terapêutica da Hepatite C Crônica pela Avaliação à 4ª Semana. J Port Gastroenterol. 2007; 14: 228-232.
8. Acras RN, Pedrosa ML, Caum LC, Pisani JC, Amarante HMBS, Carmes ER. A taxa de resposta sustentada da hepatite C crônica ao tratamento com os diversos interferons-alfa e ribavirinas distribuídos pelo governo brasileiro é semelhante à da literatura mundial. Arq. Gastroenterol. 2004, vol.41, pp. 3-9. [acesso em 10 de maio de 2012] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ag/v41n1/v41n1a02.pdf>.

9. Alkhoury N, Zein NN. Protease inhibitors: Silver bullets for chronic hepatitis C infection? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2012. 79 (3) 213-22. [acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em: <http://www.ccjm.org/content/79/3/213.full.pdf+html>.

10. Departamento of Health & Human Services. US Food Drug Administration. Protecting and Promotion your Health. 2011. Approval of Victrelis (boceprevir) a direct acting antiviral drug (DAA) to treat hepatitis C virus (HCV). [acesso 10 de abr 2012] Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm255413.htm>

11. Departamento of Health & Human Services. US Food Drug Administration. Protecting and Promotion your Health. 2011. Approval of Incivek (telaprevir), a direct acting antiviral drug (DAA) to treat hepatitis C (HCV). [acesso 10 de abr 2012] Disponível em: <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/ucm256328.htm>

12. Cammà C, Petta S, Enea M, Bruno R, Bronte F, Capursi V, Cicchetti A, Colombo GL, Di Marco V, Gasbarrini A, Craxì A. Cost-Effectiveness of Boceprevir or Telaprevir for Untreated Patients with Genotype 1 Chronic Hepatitis C. *Hepatology*. 2012; 1-46.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir) para o tratamento da Hepatite C crônica. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC-01. 2012.

14. Cooper CL, Druyts E, Thorlund K, Nachega JB, Khoury ACEI, O'Regan C, Mills EJ. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis. 2012. Therapeutics and Clinical Risk Management. 8; 105-30
15. Tungol A, Rademacher K, Schafer JA. Formulary Management of the Protease inhibitors Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus. Journal of Managed Care Pharmacy 2012; 17(9):685-694.[acesso em 10 de maio de 20102]. Disponível em: <http://www.amcp.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=13668>
16. Lee LY, Tong CYW, T. Wilkinson WM . New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. The International Journal of Clinical Practice. 2012; 66:342-355.
17. Dang SS, Wan W, Wang XF, Li YP, Li M, Jia XL, Wan Y, Liu , Zhao S. Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. Int J Clin Pract, 2012; 66(4): 342–355.
18. Shiffman LM, Esteban R. et al Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir. Liver International. 2012; 32 Suplemment 1: 54-60.
19. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE publishes final draft guidance on telaprevir for chronic hepatitis C. 2012. [acesso 12/4/2012] disponível em: <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/FinalDraftTelaprevirHepC.jsp>
20. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Retreatment, Switching and Extended Therapy with Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety. 2012. [acesso 2 maio 2012]. Disponível

em: <http://64.26.163.205/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327-001%20Extended%20Therapy%20Final.pdf>

21. Australian Government. Department of Health and Ageing. Public Summary Documents by Meeting Boceprevir, capsule 200 mg, Victrelis® - July 2011. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-boceprevir-july11>.

22. Australian Government. Department of Health and Ageing. Public Summary Documents by Meeting. Telaprevir, tablet (film coated), 375 mg, Incivo® - November 2011. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-telaprevir-nov11>

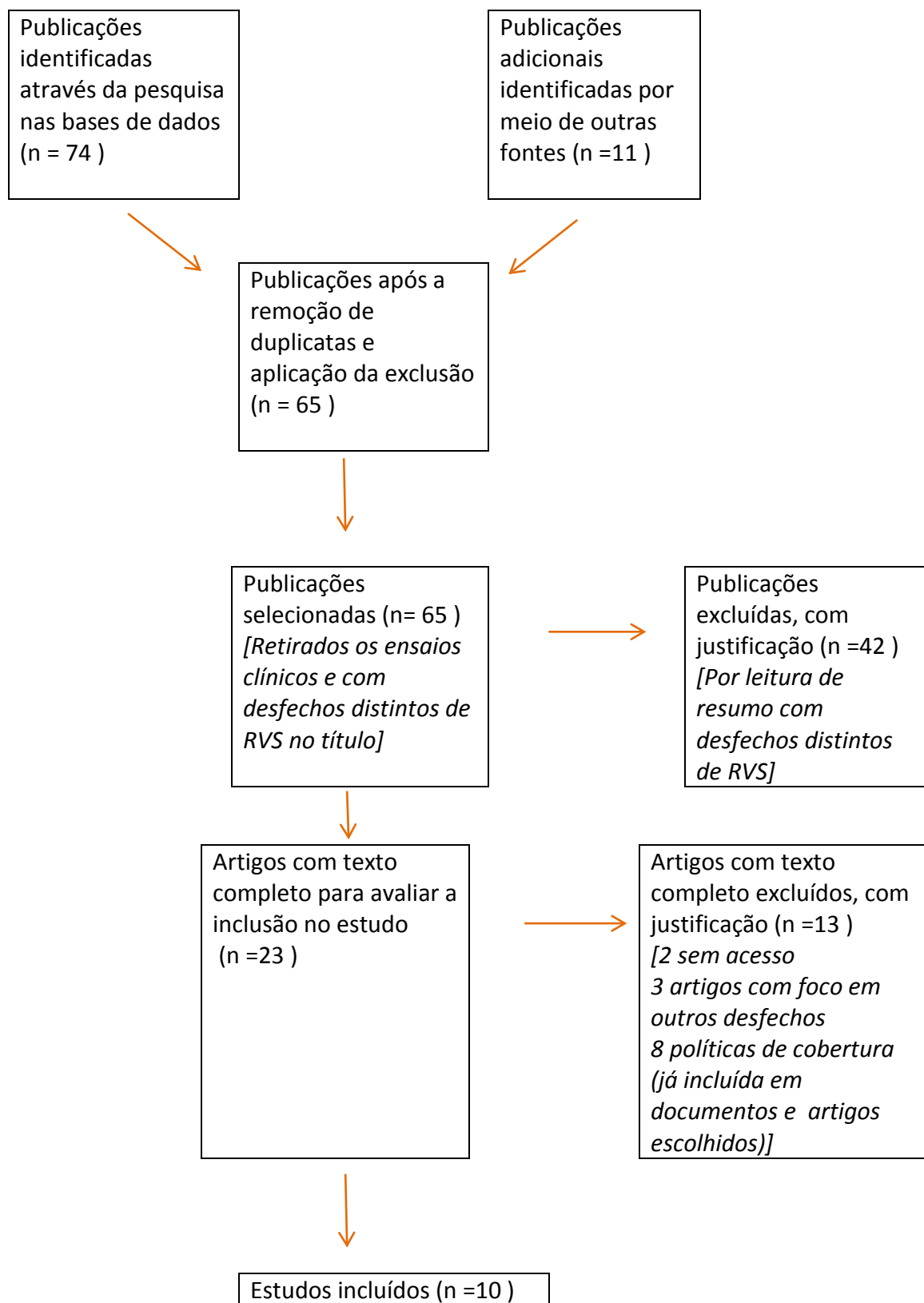
ANEXO A. Apresentação da estratégia de busca¹.

Base de dados	Termos utilizados
COCHRANE LIBRARY	"Hepatitis C Chronic" and "boceprevir" or "telaprevir" and "sustained virological" Nenhum documento
PUBMED CLINICAL QUERIES	"Hepatitis C, Chronic"[Mesh] AND "boceprevir" OR "telaprevir" AND "interferon" AND "ribavirin" AND "sustained virological" 31 documentos
LILACS	Hepatitis C, Chronic AND boceprevir OR telaprevir AND interferon AND ribavirin AND sustained virological Nenhum documento Hepatitis C Chronic AND Boceprevir AND Telaprevir Nenhum documento Hepatitis C Chronic AND Boceprevir or Telaprevir and sustained virological Nenhum documento
EMBASE	"Hepatitis C, Chronic" AND "boceprevir" OR "telaprevir" AND "interferon" AND "ribavirin" AND "sustained virological" AND "genotype 1" 18 documentos
BVS	"Hepatitis C, Chronic" AND "boceprevir" OR "telaprevir" AND "interferon" AND "ribavirin" AND "sustained virological" 8 documentos
CDR	(Hepatitis c chronic) AND (boceprevir):TI AND (telaprevir):AU AND (sustained virological) Nenhum documento
SUMsearch2	"boceprevir" AND "telaprevir" 14 documentos
Bandolier Evidence based thinking about health care	"hepatitis C chronic" and "boceprevir" or "telaprevir" Nenhum documento
REBRATS Sistema de Informação da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias	Boceprevir Nenhum documento Telaprevir Nenhum documento
CONITEC Ministério da Saúde	Boceprevir 1 documento
Health Technology Assessment International HTAI	Hepatitis C Chronic AND Boceprevir AND Telaprevir Nenhum documento

¹ Página 50 das Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília, 2011.

Word Health Organization	Hepatitis C Chronic AND Boceprevir or Telaprevir and sustained virological 2 documentos
NHSC Nacional Horizon Scanning Centre	boceprevir 1 documento
NHS Nacional Institute for Health Research	Boceprevir Nenhum documento Telaprevir Nenhum documento
CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	boceprevir AND telaprevir 1 documento
NICE National Institute for Health and clinical Excellence	boceprevir telaprevir 2 documentos
AETNA	"boceprevir" and "telaprevir" 2 documento
AUnETS Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Espanha)	Boceprevir Nenhum documento Telaprevir Nenhum documento
Blue Cross Blue Shield (Arkansas, Flórida)	Boceprevir Nenhum documento Telaprevir Nenhum documento
UnitedHealthcare Oxford	Boceprevir and telaprevir 1 documento
PBAC Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Austrália)	Boceprevir or Telaprevir 2 documentos
HUMANA	Boceprevir Nenhum documento Telaprevir Nenhum documento
Australian Government	Boceprevir 1 documento Telaprevir 1 documento
Google Acadêmico	"boceprevir telaprevir" +review +meta-analysis 3 documentos

ANEXO B. Fluxograma da seleção dos estudos².



² Página 51 das Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília, 2011.

ANEXO C - Estudos selecionados para análise dos textos completos.

NOME DO TRABALHO	AUTORES	ANO de EDIÇÃO	TIPO ESTUDO
1 Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis	Curtis L Cooper, Eric Druyts, Kristian Thorlund, Jean B Nachega, Antoine C, El Khoury, Christopher O'Regan, Edward J Mills	2012	Meta-análise
2Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis	Shuang-Suo Dang, Wen-Jun Wang, Xiu-Fang Wang, Ya-Ping Li, Mei Li1, Xiao-Li Jia, Yuan Wang, Enqi Liu,Sihai Zhao	2012	Meta-análise
3 New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials	L. Y. Lee, C. Y. W. Tong, T. Wong, M. Wilkinson	2012	Revisão Sistemática
4 Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir?	Mitchell L. Shiffman, Rafael Esteban	2012	Revisão Sistemática
5 Formulary Management of the Protease Inhibitors Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus	Alexandra Tungol, Kellie , Jeremy A.	2011	Revisão Sistemática

ANEXO D - Estudos selecionados para análise dos textos completos, relacionados a
ATS, guias/ diretrizes e políticas de cobertura.

NOME DO DOCUMENTO DE POLÍTICA DE COBERTURA	AUTORES	ANO de EDIÇÃO	TIPO ESTUDO
1 Inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) para tratamento da hepatite crônica C	Ministério da Saúde do Brasil Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos CONITEC	2012	Recomendação
2 a Healthcare guidance body NICE has today issued final draft guidance recommending boceprevir (Victrelis, Merck Sharp & Dohme) in combination with peginterferon alfa and ribavirin, as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease	NICE	2012	Recomendação
2 b Healthcare guidance body NICE has today (16 March) issued final draft guidance recommending telaprevir (Incivo, Janssen Cilag), in combination with peginterferon alfa and ribavirin, as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease	NICE	2012	Recomendação
3 Retreatment, Switching and Extended Therapy with boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety	CADTH	2012	Recomendação

4 UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients	P. Ramachandran, A. Fraser, K. Agarwal, A. Austin, A. Brown, G. R. Foster, R. Fox, P. C. Hayes, C. Leen, P. R. Mills, D. J. Mutimer, S. D. Ryder, J. F. Dillon	2012	Guia/Diretriz
5 PBAC Pharmaceutical Beneficits Advisory Committee	Australian Government	2011	Recomendação

ANEXO E. Descrição e avaliação de Meta-análises e Revisões Sistemáticas selecionadas para construção do parecer.

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	Nº ESTUDOS	DESFECHOS / COMPARADOR	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA META-ANÁLISES E REVISÕES SISTEMÁTICAS	LIMITAÇÕES
1 Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis 2012- Ottawa EUA	Curtis L Cooper, Eric Druyts, Kristian Thorlund, Jean B Nachega, Antoine C, El Khoury, Christopher O'Regan, Edward J Mills	10 estudos analisados (ensaio clinicos)	RVS Interrupção do tratamento Recaída	A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (x)sim ()não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada? (x)sim ()não Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? (x)sim ()não A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (x)sim ()não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? (x)sim ()não O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? (x)sim ()não O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? (x)sim ()não Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? (x)sim ()não	2 autores atuam na Merck Sharp & Dohme

<p>2 Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis. 2012- China</p>	<p>Shuang-Suo Dang, Wen-Jun Wang, Xiu-Fang Wang, Ya-Ping Li, Mei Li, Xiao-Li Jia, Yuan Wang, Enqi Liu, Sihai Zhao</p>	<p>33 estudos</p>	<p>RVS Interrupção do tratamento</p>	<p>A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (x)sim ()não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada? (x) sim ()não Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? (x)sim () não A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (x)sim () não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? (x)sim () não O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? (x)sim () não O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? (x)sim () não Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? (x)sim () não</p>	
<p>3 New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials. 2012-Londres</p>	<p>L. Y. Lee, C. Y. W. Tong, T. Wong, M. Wilkinson</p>	<p>118 estudos</p>	<p>Resposta virológica precoce e RVS</p>	<p>A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (x)sim () não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada? ()sim (x) não Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? (x)sim () não A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (x)sim () não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?</p>	

				<input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não Os pesquisadores são de um hospital de uma província chinesa.	
4 Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? 2012 -EUA/Espanha	Mitchell L. Shiffman, Rafael Esteban	5 ensaios clinicos	RVS	A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não	Vários autores são consultores de indústrias farmacêuticas, sendo um deles da Merck Sharp & Dohme

<p>5Formulary Management of the Protease Inhibitors Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus 2011- EUA membros do American Association for the Study of Liver Diseases</p>	<p>Alexandra Tungol, Kellie , Jeremy A.</p>	<p>5 estudos clínicos (clássicos)</p>	<p>RVS Custos</p>	<p>A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível? (x)sim ()não A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada? (x)sim ()não Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta? (x)sim ()não A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida? (x)sim ()não Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo? (x)sim ()não O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição? (x)sim ()não O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente? (x)sim ()não Os potenciais conflitos de interesse foram declarados? (x)sim ()não</p>	
---	---	---	-----------------------	--	--

ANEXO F. Descrição e avaliação das ATS /Políticas de Cobertura selecionadas para construção do parecer.

AUTOR, ANO, PAÍS	NOME	Nº ESTUDOS	DESFECHOS / COMPARADOR	PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DAS ATS/POLÍTICAS DE COBERTURA	LIMITAÇÕES
1 Ministério da Saúde Brasil Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos Inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) para tratamento da hepatite crônica C 2012 - Brasil				<p>Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada?³ <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não</p> <p>Especifica o problema a avaliar? <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não Não fica claro desde o início que será avaliado os medicamentos somente casos mais graves, cirróticos e nulos de resposta</p> <p>Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não</p> <p>Faz análise e síntese da evidência? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não</p> <p>Segue as seções de um relatório de ATS: <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não</p> <p>Quais? <input checked="" type="checkbox"/> título não explicita que é para graves e retratamento, <input checked="" type="checkbox"/> instituição, <input type="checkbox"/> autores, <input type="checkbox"/> resumo, <input checked="" type="checkbox"/> contexto clinico/introdução, <input type="checkbox"/> objetivo indica desfechos diferentes do que analisou, <input checked="" type="checkbox"/> descrição da tecnologia, métodos, <input checked="" type="checkbox"/> resultados, <input checked="" type="checkbox"/> conclusão, <input checked="" type="checkbox"/> referência bibliográfica</p> <p>Explicita conflito de interesse <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não</p>	

³ Adaptado de Glujovsky D. A realização do informe de ATS. 5ª aula do curso de Avaliação de Tecnologia em Saúde do Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria

<p>2 NICE publishes final draft guidance on boceprevir for chronic hepatitis C 2012 NICE publishes final draft guidance on telaprevir for chronic hepatitis C 2012- EUA</p>				<p>Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não Especifica o problema a avaliar? (x)sim ()não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? (x)sim () não Faz análise e síntese da evidência? ()sim (x) não Segue as seções de um relatório de ATS: ()sim () não Quais? (x) título, (x) instituição, (x) autores, (x) resumo, (x) contexto clínico/introdução, (x) objetivo, (x) descrição da tecnologia, métodos,() resultados, (x) conclusão, (x) referência bibliográfica Explicita conflito de interesse ()sim (x) não Tem atualizações? (x)sim () não Data: Abril de 2012</p>	
<p>3 Retreatment, Switching and Extended Therapy with Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety 2012 -Canadá</p>	<p>CADATH - Canadian Agency for Drugs and Technology in Health</p>			<p>Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? (x)sim ()não Especifica o problema a avaliar? (x)sim () não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? (x)sim () não Faz análise e síntese da evidência? (x)sim () não Segue as seções de um relatório de ATS: (x)sim () não Quais? (x) título, (x) instituição, (x) autores, (x) resumo, (x) contexto clínico/introdução, (x) objetivo , (x) descrição da tecnologia, métodos,(x) resultados, (x) conclusão, (x) referência bibliográfica, Explicita conflito de interesse (x)sim () não</p>	

<p>4 UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients 2012- Londres</p>	<p>P. Ramachandran, A. Fraser, K. Agarwal, A. Austin, A. Brown, G. R. Foster, R. Fox, P. C. Hayes, C. Leen, P. R. Mills, D. J. Mutimer, S. D. Ryder, J. F. Dillon</p>			<p>Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Especifica o problema a avaliar? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Faz análise e síntese da evidência? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Segue as seções de um relatório de ATS: <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Quais? <input checked="" type="checkbox"/> título, <input checked="" type="checkbox"/> instituição, <input checked="" type="checkbox"/> autores, <input checked="" type="checkbox"/> resumo, <input checked="" type="checkbox"/> contexto clínico/introdução, <input checked="" type="checkbox"/> objetivo, <input checked="" type="checkbox"/> descrição da tecnologia, métodos, <input checked="" type="checkbox"/> resultados, <input checked="" type="checkbox"/> conclusão, <input checked="" type="checkbox"/> referência bibliográfica Explicita conflito de interesse <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não</p>	
<p>5 Public Summary Documents by Meeting Boceprevir, capsule 200 mg, Victrelis® - July 2011 e Telaprevir, tablet (film coated), 375 mg, Incivo® - November 2011.</p>	<p>Australian Government.</p>			<p>Determina a razão e a prioridade da Tecnologia a ser avaliada? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Especifica o problema a avaliar? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Especifica os tipos de recursos de informação que utilizou? <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não Faz análise e síntese da evidência? <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Segue as seções de um relatório de ATS: <input checked="" type="checkbox"/> sim <input type="checkbox"/> não Quais? <input checked="" type="checkbox"/> título, <input checked="" type="checkbox"/> instituição, <input checked="" type="checkbox"/> autores, <input type="checkbox"/> resumo, <input type="checkbox"/> contexto clínico/introdução, <input checked="" type="checkbox"/> objetivo, <input checked="" type="checkbox"/> descrição da tecnologia, métodos, <input checked="" type="checkbox"/> resultados, <input checked="" type="checkbox"/> conclusão, <input checked="" type="checkbox"/> referência bibliográfica Explicita conflito de interesse <input type="checkbox"/> sim <input checked="" type="checkbox"/> não</p>	<p>O solicitante foi boceprevir (Merck Sharp & Dohme)</p>

ANEXO G - Resultados das análises de meta-análises e revisões sistemáticas

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados (IC 95%)	Limitações
1 Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1 infection: an indirect comparison meta-analysis	Meta-análise	RVS Interrupção do tratamento Recaída	<p>Tanto telaprevir como boceprevir quando utilizados como coadjuvante do tratamento (duplo) com alfainterferona e ribavirina em pacientes adultos com hepatite viral C genótipo 1 demonstraram eficácia.</p> <p>Os ensaios clínicos dos fármacos tiveram diferenças entre doses e o regime de tratamento e foram testados em pacientes virgens de tratamento e com tratamentos prévios.</p> <p>Para todas as análises foi utilizada como estimacão o efeito primário com intervalos de confiança de 95%.</p> <p>Foram incluídos na meta-análise:</p> <ul style="list-style-type: none"> estudos clínicos do boceprevir sendo 2 em pacientes virgens de tratamento e 2 pacientes com tratamento prévio (Kwo et al, Poordad at al, Bacon et al, Flamm et al). 6 estudos clínicos do telaprevir sendo 4 em pacientes virgens de tratamento e 2 em pacientes com tratamento prévio(Herzod eta al, McHutchison et al, Jacobson et al, Kumada et al, Zeuzem et al). <p>Resultados das análises:</p> <p>Para boceprevir - 800mg 3x por dia de 4-48 semanas + tratamento duplo Os estudos de Kwo et al e Poordad et al apontaram RVS em 70% (61-77%) em pacientes virgens de tratamento e em pacientes já tratados a RVS foi de 65% (60-71%) A descontinuidade do tratamento foi de 34% para virgens de tratamento e 37% para os já tratados.</p> <p>Para telaprevir 750 mg 3x dia durante 1-12 semanas e continuidade com tratamento duplo até 48 semanas.</p>	

		<p>Os ensaios de Jacobson et al e McHutchison et al apontaram RVS em 72% (65-79%) em pacientes virgens de tratamento e pacientes já tratados a RVS foi de 64% (60-68%)</p> <p>A descontinuidade do tratamento foi para virgens de tratamento 26% e 38% para os já tratados.</p> <p>Com ajuste de proporção de pacientes que atingiram uma RVS, verificou-se que em pacientes virgens de tratamento foi mais a favor do boceprevir 1.14 (0,93-1,37) e aos já tratados ao telaprevir 0,81 (0,52-1,23).</p> <p>Outro estudo analisado na meta-análise teve como delineamento: pacientes receberam tratamento duplo + telaprevir ou boceprevir ou placebo. Os resultados apontaram que não existe diferença entre boceprevir ou telaprevir em relação a RVS, a recaída e a descontinuidade do tratamento.</p> <p>Em relação ao regime posológico dos fármacos não há diferença em relação a RVS, nem a recaída e nem a descontinuidade do tratamento nos estudos analisado, porém em comparações indiretas pacientes não respondentes ao tratamento duplo quando recebem boceprevir podem ter recaída.</p> <p>Para a RVS a análise de metarregressão demonstrou magnitude do efeito para pacientes virgens de tratamentos e com tratamentos prévios. Em relação ao telaprevir e ao boceprevir não foi observada diferença significativa para nenhum dos desfechos estudados.</p> <p>Para pacientes cirróticos o boceprevir tem 2 estudos randomizados (Poordad et al e Bacon et al) entre pacientes virgens de tratamento e já tratados, enquanto o telaprevir apresenta um estudo (Jacobson et al) controlado com placebo versus telaprevir em pacientes já tratados anteriormente. Os resultados indicam que o boceprevir em combinação com o tratamento duplo tem maior propensão de alcançar RVS nos pacientes que já tiveram tratamentos anteriores.</p> <p>Outros estudos de boceprevir (Bacon et al e Flamm et al) e telaprevir (Zeuzem et al) foram analisados em relação aos pacientes previamente tratados e não respondentes. O delineamento do estudo foi de tratamento duplo + boceprevir ou telaprevir (com doses e duração padrão) versus placebo. Os resultados mostram que não há diferença entre telaprevir e boceprevir em relação a RVS.</p>	
--	--	---	--

			<p>Em relação aos eventos adversos relacionados à duração do tratamento foi verificado, nos estudos analisados, que os pacientes virgens de tratamento que utilizaram o telaprevir são mais susceptíveis a desenvolver erupção cutânea quando comparados ao boceprevir. Já o prurido é um evento que aparece tanto para pacientes virgens de tratamento quanto para os já tratados e em uso do telaprevir.</p> <p>Ainda em relação aos eventos adversos relacionados à duração do tratamento foi verificado, nos estudos analisados, que nos pacientes virgens de tratamento que utilizaram o boceprevir são mais susceptíveis a desenvolver neutropenia. Não houve diferença em ambas os fármacos sobre os eventos adversos (anemia) relacionados à duração do tratamento.</p> <p>Conclusão: Os resultados da análise indicam que não existem diferenças significantes entre boceprevir e telaprevir em termos de RVS, recaída, ou interrupção da terapia para os pacientes tratados com a dose e duração padrão ou mesmo quando a dose foi sendo ajustada pela resposta do paciente.</p>	
2 Telaprevir for Chronic Hepatitis C with Genotype 1: A Meta-Analysis.	Shuang-Suo Dang, Wen-Jun Wang, Xiu-Fang Wang, Ya-Ping Li, Mei Li1, Xiao-Li Jia, Yuan Wang, Enqi Liu, Sihai Zhao	Efeito benéficos e maléficos do telaprevir	<p>O estudo buscou dar respostas a algumas perguntas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • efeito em geral do telaprevir em doentes não tratados previamente ou pacientes que não têm uma RVS na terapia anterior • efeito do telaprevir em pacientes virgens de tratamento • efeito do telaprevir em pacientes tratados anteriormente com falha no tratamento • os eventos adversos e descontinuação relativos a eles <p>Analisou-se 33 trabalhos e a conclusão foi:</p> <p>Telaprevir foi associado com uma maior índice de RVS do que o grupo controle, tanto em pacientes virgens de tratamento como nos que não responderam ao tratamento duplo.</p> <p>Nos pacientes não tratados anteriormente constatou-se que o tratamento duplo não obteve maior RVS (isto pode ser atribuído ao pequeno tamanho das amostras dos estudos)</p> <p>Em verdade, o tratamento duplo nem sempre induziu índice mais elevado de RVS e nem o telaprevir em monoterapia</p>	

			<p>Quanto à eficiência e duração do tratamento, o regime telaprevir 12 semanas com alfapeginterferona e ribavirina 24 semanas pode ser o melhor esquema para hepatite C crônica de genótipo 1 em pacientes virgens de tratamento;</p> <p>Em pacientes que não tiveram resposta virológica adequada (não respondedores) ao tratamento padrão da hepatite C, ao se estabelecer a terapia coadjuvante com 12 semanas de telaprevir mais 12 semanas alfapeginterferona e ribavirina, e também a terapia de 12 semanas telaprevir mais 48 semanas de alfapeginterferona e ribavirina houve elevação da RVS.</p> <p>O esquema tríplice de 24 semanas de telaprevir mais 24 semanas alfapeginterferona e ribavirina e também a terapia de 24 semanas de telaprevir mais 48 de alfapeginterferona e ribavirina não melhoram a RVS mesmo com o tempo do telaprevir estendido por mais 12 semanas.</p> <p>Quanto a eficiência e a duração do tratamento de telaprevir 12 semanas seguido de 24 de ribavirina e alfapeginterferona pode ser o melhor regime para hepatite C crônica de genótipo 1 recidivante ou não respondedores.</p> <p>O tratamento com telaprevir foi associado a um aumento significativo de eventos adversos graves e com descontinuidade em razão deles. Os mais comuns foram: prurido, erupção cutânea, hemorroidas e náuseas.</p> <p>É importante ressaltar que ainda não há estudos de longo prazo que analisam provas histológicas de biopsias de fígado e dados de mortalidade com o uso desses novos fármacos.</p> <p>Há apenas 5 ensaios clínicos que apontam para a melhora do RVS, porém mais estudos ainda são necessários. Dois estudos tem um N muito pequeno.</p> <p>Resumidamente esta meta-análise indica que telaprevir é eficaz em pacientes virgens de tratamento, para não respondentes ao tratamento duplo e recidivantes de genótipo 1, embora com índices mais elevados de descontinuação por eventos adversos. O regime 12 semanas de telaprevir com 24 de alfapeginterferona mais ribavirina tem sido o tratamento de escolha.</p>	
--	--	--	---	--

<p>3 Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir?</p>	<p>Mitchell L. Shiffman, Rafael Esteban</p>	<p>RVS</p>	<p>Três ensaios clínicos de fase 3 foram a base do registro pela FDA do telaprevir como coadjuvante da alfapeginterferona e ribavirina para o tratamento de pacientes com hepatite viral C de genótipo 1.</p> <p>Ensaio telaprevir:</p> <p>O ADVANCE foi um estudo randomizado controlado com placebo delineado para comparar o uso em 8 semanas versus 12 semanas de telaprevir com terapia tríplice. A entrada no estudo foi de pacientes com uso de 24 semanas de esquema terapêutico, sendo então tratados pelo esquema tríplice por 8 ou 12 semanas e o complemento com duplo. Os pacientes que receberam 12 semanas do esquema tríplice mais 12 ou 16 semanas de esquema duplo obtiveram RVS apenas 5% maior dos que estiveram em 8 semanas, ou seja, o telaprevir em 12 semanas é superior ao usado para 8 semanas.</p> <p>Outro estudo foi o ILLUMINATE, estudo randomizado para comparar tratamento de esquema tríplice com 12 semanas seguido de 24 de esquema duplo e tratamento com esquema tríplice seguido de 36 de esquema duplo. Os índices de RVS nestes dois grupos foram idênticos (90%).</p> <p>O ILLUMINATE apontou que pacientes com resposta virológica precoce devem ser tratados por apenas 24 semanas. Os dois estudos indicaram que 60% dos pacientes alcançaram uma resposta virológica precoce.</p> <p>O REALIZE foi planejado para documentar o efeito de telaprevir com base em terapia tríplice em pacientes que não haviam alcançado uma resposta virológica (RNA detectável) durante o tratamento prévio com esquema duplo e para determinar se 4 semanas de “lead-in” de terapia com a RVS seria importante. A randomização foi para 12 semanas de esquema tríplice e 36 semanas de esquema duplo, e 4 semanas de “lead in” mais 12 semanas de esquema tríplice com 32 semanas de esquema duplo; não houve diferença na RVS neste estudo.</p> <p>Quanto aos eventos adversos, desses 3 estudos, os mais comuns foram: anemia, náuseas, diarreia, desconforto anorretal, prurido e erupção cutânea. Em média, a hemoglobina diminuiu 1 g/dL a mais do que nos pacientes só com esquema duplo. Mais da metade dos pacientes que receberam telaprevir desenvolveram uma erupção cutânea que piorou ao longo do tempo, porém na maioria dos</p>	<p>lead</p>
---	---	------------	--	-------------

			<p>casos, foi de leve a moderada e tratável. A erupção cutânea grave que exigiu a interrupção precoce do telaprevir ocorreu em 7% dos pacientes.</p> <p>Assim a recomendação quanto ao uso de telaprevir é:</p> <ul style="list-style-type: none">• para ser iniciado nas 12 primeiras semanas de tratamento adjunto a alfapeginterferona e ribavirina seguida de 24 ou 48 semanas de esquema duplo de acordo com a resposta virológica;• os pacientes virgens de tratamento ou não respondentes ao esquema duplo podem inicialmente ser tratados com 12 semanas de esquema tríplice e de 24 a 36 semanas com esquema duplo dependendo da resposta virológica;• aqueles pacientes que após 4 semanas de esquema tríplice continuam com RNA-HCV detectável devem ser tratados por 48 semanas (12 semanas com esquema tríplice e 36 semanas com esquema duplo)• o mesmo esquema de 48 semanas é indicado para pacientes cirróticos com 12 semanas de esquema tríplice e o restante com esquema duplo;• O tratamento deve ser interrompido em qualquer paciente com nível de RNA-HCV > 1000 UI / mL em 4 ou 12 semanas de tratamento e qualquer detecção de RNA- HCV na semana de tratamento 24. <p>Dois ensaios clínicos levaram ao registro pela FDA do boceprevir como coadjuvante de alfapeginterferona e ribavirina para o tratamento dos pacientes com hepatite viral C de genótipo 1.</p> <p>Ensaio boceprevir:</p> <p>O estudo SPRINT-2 foi um estudo controlado com placebo realizado para o tratamento de pacientes virgens de tratamento para comparar a resposta virológica total. A randomização foi de pacientes com uso de tratamento duplo por 4 semanas “lead in” seguido de 44 de esquema tríplice com boceprevir; o outro braço foi de 4 semanas de duplo “lead in” e 24 semanas de esquema tríplice com boceprevir.</p> <p>Os pacientes que tiveram RNA- HCV não detectável após 4 semanas, 8 semanas e 24 semanas seguiram tratamento duplo por apenas 20 semanas de acordo com a RVS.</p>	
--	--	--	---	--

		<p>Os pacientes que tiveram RNA-HCV não detectável mais de 4 semanas após a adição de boceprevir receberam 20 semanas de esquema duplo adicional ficando o tratamento (4 com esquema duplo, 24 com tríplice e 20 com duplo perfazendo um total de 48 semanas). Os índices de RVS foram idênticos no braço com esquema ajustado a RVS e no fixo (70% vs 71% respectivamente).</p> <p>A conclusão do estudo SPRINT-2 foi que a duração do tratamento deve ser determinada de acordo com a resposta virológica do indivíduo.</p> <p>Aproximadamente 60% dos pacientes alcançaram resposta virológica precoce e tiveram duração mais curta do tratamento.</p> <p>O RESPOND-2 é um estudo randomizado controlado por placebo em pacientes que não responderam a um prévio tratamento duplo. O estudo foi concebido para documentar o índice de RVS com boceprevir em pacientes que não tiveram êxito com o tratamento padrão.</p> <p>Foram incluídos pacientes não respondentes e também aqueles que tiveram diminuição de $1 \log_{10}$ durante as 4 primeiras de tratamento com esquema tríplice. Havia dois braços: um com pacientes com 4 semanas de esquema duplo “lead in” seguido de 44 de esquema tríplice e outro braço com 4 semanas de esquema duplo “lead in” seguido de 32 semanas de esquema tríplice com base na resposta virológica do paciente.</p> <p>Os pacientes que tiveram RNA-HCV não detectável após 4 semanas do uso do esquema tríplice e que ainda permaneceram nesta condição até a semana 24 receberam somente o esquema tríplice por 36 semanas.</p> <p>Os pacientes que tiveram RNA-HCV não detectável além de 4 semanas “lead-in”, após a adição de boceprevir e antes das 24 semanas de tratamento, receberam 12 semanas de duplo adicional completando 48 semanas (4 semanas de duplo, 32 semanas de terapia tríplice com boceprevir e 12 dupla). O índice de RVS em pacientes com recaída prévia foi de 72%.</p> <p>Os pacientes sensivos ao esquema duplo e que tinham mais do que $1 \log_{10}$ de declínio no RNA-HVC durante a semana 4 de “lead-in” tiveram índice de RVS de 76%. Os pacientes que estavam menos sensibilizados ao esquema duplo e que tiveram um declínio de apenas $1 \log_{10}$ durante a 4ª semana tiveram uma RVS de</p>	
--	--	---	--

			<p>32%. Não houve diferenças significantes nos índices da RVS. Identificou-se que o acompanhamento da resposta viral e o ajuste da dose é necessária. Os pacientes que alcançaram RNA-HCV não detectável 4 semanas após a adição de boceprevir apresentaram índices da RVS de 88%, com menor tempo de uso dos fármacos. O RESPOND-2 concluiu que a duração do tratamento deve ser determinada pelos princípios da resposta virológica total, mesmo em pacientes não responsivos ao tratamento duplo inicial.</p> <p>Os efeitos adversos mais comuns foram anemia e disgeusia. Em média, a hemoglobina diminui 1g/dL em comparação com o esquema duplo.</p> <p>O tratamento recomendado para boceprevir é:</p> <ul style="list-style-type: none">• boceprevir deve ser iniciado após 4 semanas de "lead-in"• pacientes que são RNA-HCV não detectável na semana de tratamento 8 (4 semanas de esquema duplo e 4 esquema tríplice com boceprevir) e que continuam com RNA- HCV não detectável em 12 e 24 semanas de tratamento podem ser tratados num total de 28 semanas (4 semanas de duplo "lead-in" e 24 semanas de boceprevir em esquema tríplice). A RVS nestes casos excedem 90%;• os pacientes que não tem RNA-HCV não detectáveis por mais de 4 semanas de tratamento com esquema tríplice devem ser tratados por 48 semanas (4 com esquema duplo "lead in", 32 com esquema tríplice com boceprevir e 12 com esquema duplo). O índice de RVS nesses casos é de 70%;• os pacientes que são resistentes a alfapeginterferona (menos de 1 um $1\log_{10}$ de declínio no RNA- HCV durante o "lead-in"); previamente não-respondedores e pacientes com cirrose hepática deverão receber 44 semanas de boceprevir com base em terapia tríplice seguindo 4 semanas de esquema duplo "lead-in";• o tratamento deve ser interrompido em doentes com um nível de RNA-HCV de > 1000 UI / mL em 12 semanas de tratamento e qualquer grau detectável de RNA- HCV na 24ª semana de tratamento.	
--	--	--	--	--

			<p>Em relação ao uso prévio de interferona, assinala-se como necessário para que ocorra melhor RVS. Pacientes que não respondem à interferona tendem a ter menor chance também com relação aos inibidores de proteases.</p> <p>A sensibilidade à interferona é em grande parte um traço genético do hospedeiro, modulado por polimorfismos de nucleotídeos no gene 28B da interleucina. Há pacientes que têm citosina-citosina num lugar específico do gene que são muito sensíveis à interferona. Quase 80% desses pacientes devem atingir uma resposta virológica precoce e podem ser tratados com duração mais curta de terapia tríplice seja com boceprevir ou telaprevir tendo uma RVS de quase 90%. Outros pacientes que têm outra composição no gene, com timidina-timidina serão menos sensíveis à interferona.</p> <p>Apenas cerca de 50% destes pacientes sensíveis à interferona irão atingir uma resposta virológica precoce, e nesse caso o uso da terapia tríplice poderia encurtar o tratamento, porém, se mesmo assim não houver resposta do RNA-HCV, esses pacientes correm o risco de desenvolver resistência às proteases. Aproximadamente 15% de pacientes de genótipo 1 devem atingir uma resposta virológica precoce somente com o tratamento duplo com índice de RVS entre 85% e 95% não precisariam do esquema tríplice.</p> <p>Os fatores utilizados para selecionar um inibidor da protease incluem: Eficácia, a duração da administração do inibidor de protease, a duração total do tratamento, os eventos adversos e o custo.</p> <p>Em relação à eficácia, os inibidores de protease na aplicação em pacientes virgens de tratamento têm índices de RVS muito semelhantes aos pacientes que alcançaram a resposta virológica rápida (89% a 96%).</p> <p>Quando o paciente não for sensível à interferona e não responder parece ainda não haver uma explicação, pois isso não foi avaliado no RESPOND 2. No entanto, se alguém admite que pacientes que não são sensíveis à interferona durante o "lead-in" são biologicamente similares aos não respondedores, os índices de RVS seriam também observados durante o retratamento.</p> <p>A duração da administração do inibidor da protease é uma dúvida para o processo de decisão.</p>	
--	--	--	---	--

			<p>O telaprevir tem ação mais rápida quando os pacientes já começam a utilizá-lo por 12 semanas e completam o tratamento em 24 e 48 semanas, porém o boceprevir tem início retardado por causa do “lead in”⁴ de semanas e é administrado por 24, 32 ou 44 semanas. Em contraste, o boceprevir é mais tolerado no perfil de eventos adversos. Ambos os agentes exacerbam anemia decorrente do esquema duplo de modo semelhante. No entanto, telaprevir está associado com erupção cutânea em mais de 50% dos pacientes e muitos sintomas gastrointestinais.</p> <p>O último fator a ser considerado é a questão do custo. O custo pesquisado do telaprevir é pouco menos de US\$ 50.000 durante 12 semanas de tratamento. O custo do boceprevir é de US\$ 1100 por semana ou US \$ 26.400, \$ 35.200 ou \$ 48.400 para 24, 32 e 44 semanas de tratamento, respectivamente. Os custos de tratamento são, portanto, semelhantes em pacientes que necessitam de 32-44 semanas de boceprevir. Em contraste, o custo do tratamento é consideravelmente reduzido em pacientes que alcançaram uma resposta virológica rápida e receberam apenas 24 semanas de boceprevir. Este custo reduzido é possível na maioria dos pacientes de genótipo CC IL28B que têm altos índices de resposta virológica rápida. Além disso, aproximadamente 30% dos pacientes com esse genótipo IL28B já apresentam RNA- HCV não detectável no fim da semana 4 com o esquema duplo e que simplesmente ao continuar com esse tratamento terão respostas semelhantes ao uso do esquema tríplice.</p>	
4 New therapies for chronic hepatitis C infection: a systematic review of evidence from clinical trials.	Revisão Sistemática	RVS e resposta virológica rápida	<p>O estudo teve como enfoque a análise em ensaios clínicos de antivirais de ação direta. Foram analisados NS3/ NS4 (inibidores de protease de serina), inibidores de ciclofilina, inibidores de polimerase NS5B e NS5A. Os estudos estão em fase de experimento e não foi associado o tratamento duplo exceto para o boceprevir e o telaprevir. Todos demonstraram sucesso na resposta virológica rápida e poucos eventos adversos.</p> <p>Os ensaios clínicos Prove 1 e 2 (Zeuezen et al) e Advance (Rizzetto et al) realizados para o telaprevir mais tratamento duplo demonstrou que a SVR foi de 75% a 92% em comparação com 44% do tratamento duplo. Infelizmente, o tratamento associado teve como evento adverso a erupção cutânea grave e</p>	

			<p>anemia que levou à descontinuidade do tratamento em 8% e 3% dos pacientes, respectivamente.</p> <p>As vantagens do boceprevir mais tratamento duplo foram demonstrados pelo SPRINT-2 (Sulkowski et al), com índices de RVS aumentados para 63% a 66%. No entanto, anemia e disgeusia foram eventos adversos ocorridos em 50% e 40% dos pacientes, respectivamente. Para o tratamento da anemia foi utilizada a epoetina e ajuste das doses do esquema duplo. Além do telaprevir e boceprevir, outros agentes antivirais de ação direta mais recentes estão em desenvolvimento e reduzirão a frequência de administração e aumentarão a eficácia, tais como a NS3 / NS4A , com TMC 435 / BI201335 ou a inibidores da polimerase de nucleotídeos PSI-7977. As combinações deles também poderão futuramente trazer muitos benefícios.</p>	
<p>5 Formulary Management of the Protease Inhibitors Boceprevir and Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus</p>	<p>Revisão Sistemática</p>	<p>RVS Eventos adversos (segurança)</p>	<p>A revisão baseou-se no estudo dos ensaios clínicos que fundamentaram a o registro do fármaco em 2011 na FDA.</p> <p>A eficácia e segurança de telaprevir foi estudada em três ensaios principais de fase III:</p> <p>ADVANCE (Jacobson IM , McHutchison JG, Dusheiko G, et al) que utilizou telaprevir para pacientes não tratados anteriormente . A RVS foi de 75% com uso de 12 semanas de telaprevir + esquema duplo, de 69% com uso de 8 semanas de telaprevir + esquema duplo e de 44% somente com esquema duplo.</p> <p>ILLUMINATE (Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al)que utilizou telaprevir para não respondedores com tratamento duplo e e doses ajustadas pela monitoria de RNA-HCV. A RVS foi de 92% com 12 semanas de telaprevir mais complemento de 24 semanas com esquemas duplo e de 88% com 12 semanas de telaprevir complementado com 36 semanas de esquema duplo.</p> <p>REALIZE (Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al.) que utilizou telaprevir em retratamento de HCV . A RVS foi de 83% quando o paciente utilizou o telaprevir por 12 semanas + complemento de 48 semanas com esquema duplo e de 88% quando se fez um “lead in” de 4 semanas de esquema duplo + 12 semanas de esquema triplice com telaprevir complementado com 48 semanas de esquema duplo. A RVS com só esquema duplo foi de 44%.</p>	

			<p>A eficácia e segurança do boceprevir foi estudada em dois ensaios principais de fase III:</p> <p>SPRINT-2 (Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al) estudo realizado com pacientes ainda não tratados comparado com placebo tendo 2 braços que compararam um esquema ajustado pelo RNA-HCV e outro de tratamento fixo com 48 semanas.</p> <p>1º “lead in” de 4 semanas com tratamento duplo com alfapeginterferona 2b + 24 semanas de tríplice com boceprevir e avaliação do RNA-HCV mantido em limite de detecção inferior a 9,3 UI/mL a partir da 8ª semana. Se o RNA for detectável é mantido esquema tríplice com boceprevir mais 20 semanas totalizando 48 semanas de tratamento.</p> <p>2º “lead in” de 4 semanas e 44 semanas de boceprevir + com tratamento duplo com alfapeginterferona 2b.</p> <p>A RVS no estudo ajustado pela resposta de RNA-HCV teve o valor de 63% e no tratamento fixo 66%. O estudo também avaliou a condição de cor dos pacientes e assim a RVS do estudo ajustado foi de 67% para não brancos e 42% para negros; no tratamento fixo foi de 68% para brancos e 53% para negros.</p> <p>A RVS de controle com o esquema duplo foi de 38%.</p> <p>RESPOND-2 (Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al) o estudo foi realizado em pacientes anteriormente tratados e que permaneceram com RNA-HCV ≥ 10000 IU/mL comparando com placebo (duplo com alfapeginterferona 2b e ribaviriana), tendo 2 braços em que foram comparados com um esquema ajustado pelo RNA-HCV e outro de tratamento fixo com 48 semanas.</p> <p>1º “lead in” de 4 semanas com tratamento duplo + 32 semanas de tríplice com boceprevir e avaliação do RNA-HCV mantido em limite de detecção inferior a 9,3 UI/mL a partir da 8ª semana completado em 8 ou 12 semanas de esquema duplo com alfapeginterferona 2b dependendo do RNA-HCV</p> <p>2º “lead in” de 4 semanas e 44 semanas de boceprevir + esquema duplo com alfapeginterferona 2b</p> <p>A RVS foi de 59% para os pacientes com monitoria de RNA-HCV e 66% para os de tratamentos fixo. No controle com o esquema duplo foi de 21%.</p>	
--	--	--	--	--

		<p>Nesse estudo também foram avaliados o eventos adversos, sendo a anemia o mais comumente verificado em 43% versus 20% no tratamento padrão. O estudo também ressalta a questão da melhoria dos custos para uma utilização economicamente efetiva já que a eficácia foi comprovada pelos estudos. Além disso, os tomadores de decisão deverão considerar:</p> <p>Segurança, decidindo qual fármaco é mais adequado para aquele individuo que deve estar sob monitoria.</p> <p>Os dois fármacos têm estudos com iniciantes do tratamento e respondedores parciais, mas somente o telaprevir tem estudos para respondedores nulos. Todos os estudos com boceprevir utilizaram a alfapeginterferona 2b seja para o grupo da intervenção ou o avaliado. Há uma especulação sobre a menor produção de eventos adversos pelo boceprevir pelo fato ter sido utilizada a alfapeginterferona 2b ao invés de alfapeginterferona 2a usada os ensaios com telaprevir.</p> <p>Telaprevir e boceprevir trarão novos custos para a assistência farmacêutica. O custo de aquisição por atacado (WAC) de telaprevir 375 mg é de \$ 97,62 por comprimido e US \$ 13,10 por comprimido para o boceprevir 200 mg. O custo do tratamento completo tem considerável variedade dependendo da duração do tratamento, escolha do fármaco e da condição clinica do paciente. Com base em preços WAC, o custo de 12 semanas de telaprevir seria \$ 49 200,48, e do boceprevir de US \$ 26,409.60 por 24 semanas e de \$ 48 417,60 para 44 semanas de terapia, além dos custos com a alfapeginterferona mais ribavirina. O custo mais elevado do telaprevir pode ser compensado pelo regime posológico mais fácil (12 semanas em todos os casos) versus o de mais difícil controle, pois o regime de boceprevir requer controle de resposta virológica para ajuste de dose. Custos adicionais deverão ser considerados principalmente por causa de eventos adversos.</p> <p>A Associação Americana de Estudo das Doenças do Fígado (AASLD) recomenda a terapia tríplice com um inibidor de protease mais alfapeginterferona e ribavirina como tratamento padrão para a hepatite C.</p> <ul style="list-style-type: none">• Tanto o telaprevir como o boceprevir foram estudados em tratamento de	
--	--	---	--

			<p>pacientes virgens e de respondedores parciais, mas só o telaprevir foi estudado em não respondentes.</p> <p>Eles recomendam também um intensificação do cuidado com esses pacientes. Com relação aos custos informam que compras no “atacado” podem baratear o produto que é muito caro.</p> <p>Os quadros de anemia ocorreram em 45% a 50% de pacientes em esquema tríplice de boceprevir versus 20% a 30% no tratamento padrão e que necessitarão de epoetina.</p>	
--	--	--	---	--

ANEXO H- Resultados das análises de ATS, guias/diretrizes e políticas de cobertura.

Estudos	Agência	Recomendações
<p>1 Ministério da Saúde Brasil Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos Inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) para tratamento da hepatite crônica C</p>	<p>CONITEC Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia para o SUS</p>	<p>O relatório traz aspectos importantes da epidemiologia e da doença que influem no planejamento do tratamento, a saber:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No Brasil, aproximadamente 70.000 casos de hepatite crônica C foram confirmados entre os anos de 1999 e 2010. 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%). • Entre os anos de 2000 e 2010, aproximadamente 14.900 mortes foram atribuídas à infecção pelo HCV. 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 anos. • 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. 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. • Em relação ao genótipo, o estudo de Campioto e col mostraram, estudando diferentes cidades, que aproximadamente 65% dos portadores crônicos do HCV eram de genótipo 1; 30% de genótipo 3; e menos de 5% apresentavam os genótipos 2, 4 e 5. Nos pacientes de genótipo 1, 40 ou 50% respondem ao tratamento duplo com alfapeginterferona e ribavirina. No tratamento dos genótipos 2 e 3 a RVS fica em torno de 80% com o tratamento duplo. <p>No relatório é colocado que o principal marcador da evolução da hepatite C é o estadiamento da fibrose hepática dado pela biópsia hepática com a classificação METAVIR, mas por causa do decurso lento da doença utiliza-se a resposta virológica sustentada (RVS) considerada um desfecho clínico substituto. O esquema atualmente recomendado no país para tratamento e retratamento de pacientes infectados cronicamente pelo genótipo 1 do HCV é a associação de alfapeginterferona e ribavirina, por 48 a 72 semanas. As taxas médias em que o paciente obteve RVS aumentada estão em torno de 40% a 50 % e o</p>

		<p>retratamento de 9% a 24%.</p> <p>A resposta virológica rápida (RVR) que é o desaparecimento do vírus com 4 semanas de tratamento é um importante preditor de que esse paciente terá RVS. Estudos mostram que mais de 90% de pacientes de genótipo 1 que apresentam RVR têm posteriormente RVS independente do esquema terapêutico.</p> <p>A resposta virológica precoce (RVP) é o desaparecimento do vírus na 12ª semana de tratamento às vezes não totalmente, mas parcialmente com queda de $2\log_{10}$. Caso o paciente tratamento não tenha RVP, a porcentagem de pacientes que terão RVS é inferior a 2%.</p> <p>O tratamento com inibidores de protease (boceprevir e telaprevir) foram autorizados pela ANVISA (2011) para o tratamento da hepatite C de genótipo 1.</p> <p>Esses dois medicamentos 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 tratamento duplo, constituindo assim uma terapia tripla.</p> <p>Boceprevir</p> <p>A eficácia de boceprevir no tratamento da hepatite crônica C (genótipo 1) foi avaliada em aproximadamente 1.700 indivíduos adultos não tratados previamente (SPRINT-2) ou que apresentaram falha ao tratamento anterior com tratamento duplo (RESPOND-2). Em todos os ensaios clínicos de fase III publicados até a presente data, a adição de boceprevir ao esquema duplo aumentou significativamente as taxas de RVS quando comparada ao tratamento padrão. No estudo RESPOND 2 não foram incluídos pacientes nulos de tratamento e compuseram a população 640 pacientes com idade média de 52 anos, aproximadamente 67% de homens, 85% de brancos, 13% de negros e 12% cirróticos.</p> <p>Nos pacientes com intenção de tratar (iniciantes) o RVS foi de 59% a 66% em relação a 21% com o tratamento duplo.</p> <p>Em pacientes com recidiva prévia a RVS foi de 66% a 75% comparada com 23% a 29% do esquema duplo. Entre indivíduos com RVP, a diferença absoluta de RVS entre aqueles tratados com boceprevir ou placebo foi superior a 33%.</p> <p>Considerando-se os subgrupos com fibrose F3 e F4 juntos, as taxas de RVS foram estatisticamente maiores nos grupos que receberam boceprevir (44% a 68%) comparados aos que receberam placebo (13%).</p> <p>Ainda, considerando-se os subgrupos com fibrose F3 e F4 juntos, as taxas de RVS foram estatisticamente maiores nos grupos que receberam boceprevir (44% a 68%) comparados aos que receberam tratamento duplo (13%). Para esse subgrupo de pacientes, o tratamento por 48 semanas com boceprevir mais</p>
--	--	---

		<p>tratamento duplo com alfapeginterferona e ribavirina foi estatisticamente superior ao placebo. No entanto, não houve diferença estatística entre a estratégia de tratamento orientada por resposta e o placebo. O N de cirróticos foi baixo (49) e limitou a estatística.</p> <p>Houve também outro estudo clínico (Flamm S. et al) que utilizou alfapeginterferona 2a e não 2b como tinha sido utilizada em todos os estudos. A população do estudo foi composta de 201 pacientes com falha de tratamento, sendo 70% de homens, 10% de negros e 16% de cirróticos. A adição de boceprevir após 4 semanas de indução por esquema duplo “lead-in” aumentou significativamente as taxas de RVS (64% com boceprevir e 21% com somente esquema duplo). Indivíduos com recidiva prévia apresentaram as melhores taxas RVS (70% boceprevir e 28% com esquema duplo). Entre os participantes identificados com baixa resposta a interferona (queda inferior a $1\log_{10}$ na 4ª semana de esquema duplo), as taxas de RVS também foram superiores nos grupos que receberam boceprevir comparados ao placebo (39% boceprevir vs 0% do esquema duplo).</p> <p>Por outro lado, a evidência clínica de eficácia de boceprevir para pacientes nulos de resposta em tratamento prévio com duplo ainda não foi satisfatoriamente demonstrada. Há um estudo em desenvolvimento e por enquanto sem resultado final (PROVIDE).</p> <p>Os principais eventos adversos do boceprevir foram: anemia, pele seca e disgeusia. A proporção de indivíduos com neutropenia foi moderada (contagem de neutrófilos entre 500 e 750 células/mm³) e maior naqueles tratados com boceprevir (20%) do que nos tratados com duplo (9%). No entanto, não houve diferença estatística quando se comparou apenas os participantes com neutropenia grave.</p> <p>Telaprevir</p> <p>A eficácia do telaprevir no tratamento da hepatite crônica C (genótipo 1) foi avaliada em aproximadamente 2.290 indivíduos adultos não tratados previamente (ADVANCE e ILLUMINATE) ou que apresentaram falha ao tratamento anterior com alfapeginterferona e ribavirina (REALIZE). Em todos esses estudos de fase III, a adição de telaprevir ao esquema contendo duplo aumentou significativamente as taxas de RVS quando comparadas às obtidas com o tratamento padrão.</p> <p>O REALIZE foi um estudo de Fase III, duplo cego, com telaprevir controlado por placebo, realizado em pacientes que não atingiram uma RVS em tratamento anterior com esquema duplo. O estudo incluiu 662 indivíduos, sendo: pacientes com HCV-RNA indetectável no fim do tratamento porém sem atingir RVS, e os que não atingiram níveis indetectáveis de HCV-RNA durante ou no fim de um tratamento anterior com duração de pelo menos 12 semanas foram identificados em parciais e nulos.</p> <p>O esquema terapêutico relacionado a dose e duração foi adequada para cada braço do estudo.</p>
--	--	---

		<p>As maiores taxas de RVS foram alcançadas nos recidivantes prévios. Para este subgrupo, as RVS foram superiores a 80% (83% a 88%) entre os que receberam telaprevir comparadas a 24% nos que receberam placebo (somente duplo)</p> <p>Os respondedores parciais apresentaram uma média de 56% de RVS com o uso de telaprevir comparados à 15% com duplo, ou seja, uma diferença absoluta de 41% entre os grupos. Pacientes nulos de resposta apresentaram melhor resposta com o uso de telaprevir comparados ao placebo (29% a 33%).</p> <p>Os principais efeitos adversos anemia, náusea, rash, diarréia, prurido e sintomas anorretais/hemorroidais. O relatório também introduziu análise das políticas públicas em relação ao CADTH que se fundamentou na eficácia e segurança dos estudos clínicos e o governo escocês no custo efetividade levando a incorporação em seus países traçando critérios de exclusão específicos. A Austrália rejeitou a incorporação porque o boceprevir não apresentou dados aos respondedores nulos.</p> <p><u>Recomendações CONITEC</u></p> <p>Estratégia de incorporação: 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.</p> <p>-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 a estratégia de incorporação dos inibidores de protease, estabeleceu-se como prioridade pacientes com maior risco de progressão de doença e morte, definido pelo grau de fibrose F3 ou evidências endoscópicas ou ecográficas de cirrose hepática (pág. 50).</p> <p>-Pacientes com classificação de fibrose \leq F2 que possuam indicação de tratamento devem receber o tratamento convencional (alfapeginterferona + ribavirina). Caso não respondam ao tratamento, devem aguardar o desenvolvimento de novos antivirais, com perfil de segurança e eficácia mais favoráveis; esta recomendação considera o baixo risco de complicações neste estágio de doença e sua lenta progressão.</p> <p>-A indicação de inibidores da protease no SUS considera dois grupos de pacientes: a) retratamento daqueles que não responderam ao tratamento convencional no passado; b) pacientes em seu primeiro tratamento que não atingiram resposta virológica completa avaliada na semana 4 e/ou na semana 12.</p>
--	--	---

		<p>De forma geral, na ausência de contra-indicações ao uso de inibidores da protease, sua introdução para o retratamento está recomendada para pacientes que obedecem TODOS os seguintes critérios:</p> <ol style="list-style-type: none">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;5. Pacientes recidivantes, resposta parcial ou nulos de resposta ao tratamento peginterferona e ribavirina;6. Ausência de tratamento prévio com IP. , <p>Para pacientes que em seu primeiro tratamento convencional não apresentem resposta virológica completa nas semanas 4 e/ou 12 (conforme algoritmo 1), recomenda-se a introdução de IP aos que atendem a TODOS os critérios abaixo:</p> <ol style="list-style-type: none">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. Baixa resposta à PR, RVP parcial ou nulo de resposta.5. Ausência de tratamento prévio com IP. <p>Está recomendada a terapia com tratamento duplo infectados pelo genótipo 1 do HCV, sem tratamento prévio, que apresentarem resposta virológica completa, com indetecção do HCV-RNA nas semanas 4 ou 12, independente da presença de cirrose.</p> <p>Porque indicação do telaprevir</p> <p>O telaprevir é indicado para pacientes cirróticos (classificação histológica F4) e/ou nulos de resposta ao tratamento com peginterferona e ribavirina, em razão de ser o inibidor da protease que incluiu maior número de pacientes com estas características em seus ensaios clínicos, maior potência de inibição da replicação viral, comodidade posológica e mais curta duração do tratamento.</p> <p><u>Critérios de indicação de inibidor da protease, condicionado ao menor custo</u></p> <p>Qualquer um dos inibidores da protease registrados no Brasil (telaprevir ou boceprevir) está indicado</p>
--	--	--

		<p>para o tratamento de pacientes mono infectados pelo HCV, Genótipo 1, condicionado ao medicamento de menor custo nas seguintes situações:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Pacientes com classificação histológica F3 em retratamento, exceto os nulos de resposta; 2- Pacientes com classificação histológica F3 em seu primeiro tratamento e que não atingem resposta virológica completa na semana 4 e/ou 12, exceto os nulos de resposta. <p>Em síntese, as indicações para estes medicamentos no SUS são:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1- Telaprevir para pacientes cirróticos, definido por biopsia hepática com classificação histológica F4 ou sinais endoscópicos e/ou de imagem indicando cirrose, que estejam: a) em retratamento ou b) em seu primeiro tratamento não atingindo resposta virológica completa na semana 4 e/ou 12; 2- Telaprevir para pacientes nulos de resposta ao tratamento convencional quer sejam F3 ou F4; 3- Boceprevir como alternativo nas situações descritas nos itens 1 e 2 deste quadro, em caso de intolerância ao telaprevir que exija sua interrupção; 4- Boceprevir ou Telaprevir em pacientes F3 em retratamento ou em seu primeiro tratamento quando não atingem resposta virológica completa na semana 4 e/ou 12. A definição do Ministério da Saúde dependerá de negociação de preço e será escolhido para este grupo o medicamento de custo mais baixo.
<p>2 NICE publishes final draft guidance on boceprevir for chronic hepatitis C</p>	<p>NICE</p>	<p>Aproximadamente 15% das pessoas infectadas com o vírus da hepatite C, naturalmente eliminarão o vírus de seu corpo e não apresentarão efeitos de longo prazo da infecção. No entanto, os restantes 85%, vão desenvolver infecção crônica.</p> <p>O genótipo 1 é o subtipo mais comum de hepatite C afetando 40% a 50% das pessoas com hepatite - e os mais resistentes ao tratamento.</p> <p>Ensaio clínico demonstraram que o tratamento com boceprevir mais alfapeginterferona e ribavirina produz maiores índices de RVS. A recomendação desse fármaco é uma opção para o tratamento de pessoas com o genótipo 1 da hepatite C, em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, em pacientes adultos com doença hepática compensada, que foram previamente tratados ou nos quais o tratamento anterior falhou.</p> <p>A melhoria significativa no índices de RVS observados com boceprevir mais alfapeginterferona e ribavirina em comparação com alfapeginterferona e ribavirina (esquema duplo) representa um grande benefício para pessoas com genótipo 1 de hepatite C crônica.</p> <p>O Comitê concluiu que as análises de sensibilidade foram robustas e o preço abaixo de £ 20.000 por QALY ganho, demonstrando que boceprevir representa um uso econômico de recursos do Sistema</p>

		<p>Nacional de Saúde para os doentes com o genótipo 1 da hepatite C.</p> <p>Boceprevir custa £ 2.800 por 28 dias de tratamento e 336 comprimidos custam £ 30.800 para um curso de 44 semanas. A duração do tratamento recomendada com boceprevir pode ser mais curta (24 semanas ou 32 semanas), dependendo das características do paciente e da doença. A recomendação afirma que boceprevir deve ser administrado em combinação com alfapeginterferona e ribavirina, que têm um custo adicional estimado de cerca de £ 11.000.</p>
2 NICE publishes final draft guidance on telaprevir for chronic hepatitis C	NICE	<p>A hepatite C é um vírus transmitido por via sanguínea que predominantemente infecta as células do fígado. A transmissão ocorre por contato com o sangue infectado, principalmente como resultado da exposição através da pele ao sangue contaminado (por exemplo pelo uso de drogas intravenosas). O vírus pode causar inflamação e danos, por vezes, significantes para o fígado e afetar sua capacidade de desempenhar funções.</p> <p>O genótipo 1 é o subtipo mais comum de hepatite C afetando 40% a 50% das pessoas com hepatite e é o mais resistente ao tratamento.</p> <p>A intenção do tratamento é eliminar o vírus no sangue para prevenir a progressão da doença no fígado, e para evitar a transmissão de vírus da hepatite C.</p> <p>Telaprevir inibe a atividade da protease de serina NS3/4A que é indispensável para inibir a replicação viral. É administrado por via oral.</p> <p>O esquema atual de tratamento para hepatite C crônica é muitas vezes demorado e os eventos adversos do tratamento podem ter influência significativa na vida diária. Assim a melhoria significativa dos índices de RVS observados com telaprevir mais alfapeginterferona e ribavirina em comparação com alfapeginterferona e ribavirina (esquema duplo) e sua potência para encurtar o tempo de tratamento de um curso de 48 semanas necessários para uma resposta virológica. O NICE também reconhece a repercussão significativa na saúde pública pois o fármaco pode aumentar a RVS reduzindo a transmissão do vírus da hepatite C para pessoas não infectadas.</p> <p>O NICE tem o prazer de recomendar teleprevir como um uso efetivo, juntamente com boceprevir do qual divulgamos um parecer.</p>
3 Retreatment, Switching and Extended Therapy with Boceprevir and	CADATH - Canadian Agency for Drugs and Technology in Health	<p>O CADHT baseia sua decisão na eficácia e eficiência.</p> <p>Os inibidores de protease são fármacos novos e foram aprovadas pelo governo canadense para serem utilizados em combinação com alfapeginterferona e ribavirina no tratamento de pacientes com hepatite C.</p>

<p>Telaprevir for Chronic Hepatitis C Infection: A Review of the Clinical Effectiveness and Safety</p>		<p>Embora da mesma classe de fármacos, os dois novos inibidores da protease foram estudados em diferentes ensaios clínicos, e não está totalmente claro as diferenças entre os dois agentes. De fato, os dois medicamentos foram aprovados pelo governo do Canadá em meses e não houve tempo suficiente para que os ensaios clínicos estabelecessem uma relação entre eles.</p> <p>A CADTH alerta que o déficit de provas de boa qualidade não significa falta de eficácia, principalmente no caso de novas tecnologias de saúde emergentes para as quais podem ser encontrados resultados de eficácia no futuro.</p> <p>O documento parte de algumas perguntas: quando há falha com um inibidor de protease pode-se usar o outro? Ou se houver um evento adverso importante poder-se-á trocar de fármaco (boceprevir ou telaprevir)? Nesses aspectos ainda não há na literatura provas quanto a isso; o tempo de uso dos inibidores de protease pode ser estendido para além daquele descrito nas monografias do produto? (também não há provas); tem maior eficácia o inibidor de protease com início depois da indução com a terapia dupla (neste caso o boceprevir tem o "lead in", porém quanto ao telaprevir não se mostra diferença em iniciar o tratamento com "lead in")</p> <p>Há ainda um dilema para o uso dos inibidores de protease nos pacientes virgens de tratamento: deve-se utilizar de início a terapia tríplice? Ou seja, tratar agressivamente o vírus que pode ter resposta igual com o uso da terapia dupla (alfapeginterferona e ribavirina)?</p> <p>Para esse dilema não há prova de que a adição de esquema tríplice com menos de 4 semanas e continuidade com esquema duplo faz elevar a resposta virológica. Nesses pacientes já demonstrou isso somente com o uso de esquema duplo, portanto essa indicação é incerta.</p> <p>Ainda não há resposta na literatura sobre a interrupção do tratamento com inibidor de protease.</p> <p><u>Conclusão</u></p> <p>Até o momento não existe nenhuma prova disponível para orientar os pacientes se podem ser retratados com sucesso com outro inibidor de protease quando já estão em tratamento ou se durante o uso pode-se substituir por causa de problemas de tolerabilidade ou por fraca resposta.</p> <p>Para aquele paciente já em curso de tratamento o único estudo disponível é com boceprevir que é empregado com 4 semanas de "lead in". O telaprevir só tem um estudo com esse enfoque. Não há nenhuma prova do uso de inibidor de protease para pacientes que receberam mais de 4 semanas de tratamento de tratamento duplo.</p> <p>O tratamento de pacientes virgens tanto com boceprevir como com telaprevir aumentaram a RVS comparada com a terapia dupla.</p>
--	--	--

		<p>Não houve dados de comparação entre o boceprevir e telaprevir em relação a utilização do “lead in” Uma questão importante que ainda tem que ser estudada é se há vantagem para a adição de um inibidor de protease em pacientes que obtêm resposta virológica rápida (RVR), isto é, RNA-HCV não detectável em menos quatro semanas. Os benefícios dos inibidores nesta população são incertos uma vez que a maioria dos pacientes com RVR são capazes de atingir RVS com apenas 24 semanas de terapia dupla. Ainda não é possível concluir que a terapia tríplice com inibidores de protease pode ser estendida para além do tempo em que foram estudadas.</p>
<p>4 UK consensus guidelines for the use of the protease inhibitors boceprevir and telaprevir in genotype 1 chronic hepatitis C infected patients</p>	<p>P. Ramachandran, A. Fraser, K. Agarwal, A. Austin, A. Brown, G. R. Foster, R. Fox, P. C. Hayes, C. Leen, P. R. Mills, D. J. Mutimer, S. D. Ryder, J. F. Dillon</p>	<p>Os estudos mostram que a combinação da alfapeginterferona e ribavirina com os inibidores de proteases leva a uma melhor resposta de RVS tanto em pacientes virgens de tratamento como aqueles que tiveram falha no tratamento anterior. No entanto, a adição desses fármacos aumentará a complexidade da assistência, os eventos adversos e os custos. Portanto esse documento tem o propósito de orientar as melhores práticas atuais quanto ao uso de inibidores de protease para pacientes com hepatite C de genótipo 1. A hepatite C crônica afeta cerca de 200 milhões de pessoas no mundo. Estima-se que até 30% desses pacientes irão desenvolver cirrose e em torno de 5% ao ano vai desenvolver doença hepática descompensada ou carcinoma hepatocelular, além de muitos necessitarem de transplante de fígado. Atualmente há conhecimento de 6 genótipos do vírus da hepatite C. O genótipo 1 tem subtipos 1a e 1b. Até o momento tem-se disponível o tratamento duplo (alfapeginterferona e ribavirina) que acarreta uma RVS entre 40% – 50%, porém parte dos pacientes não terão uma resposta tão boa e outros nenhuma. O governo escocês aprovou o boceprevir e o telaprevir e esse documento visa fundamentar a eficácia e eficiência dos fármacos constituindo uma diretriz para seu uso. Para pacientes virgens de tratamentos: Os estudos SPRINT 1 e 2 (fase 2 e 3)de boceprevir tiveram resultados positivos no desfecho RVS. Os estudos tiveram delineamentos com variedade na duração e esquema de diferentes doses. A alfainterferona utilizada foi a 2b. Dados muito parecidos foram obtidos com os estudos PROVE 2 e 3 e ADVANCE com telaprevir . O projeto desses foram muito diversificados com relação a esquemas de doses e duração. Em um dos braços de PROVE 2 verificou-se a importância de complemento de ribavirina no aspecto de recaída. A conclusão é que na fase 2 de boceprevir e telaprevir apesar de serem estudos diferentes houve relativa eficácia quanto a RVS em ambos. Além disso, houve melhora significativa dos ensaios 2 para 3 mostrando que o emprego do fármaco (experiência do médico, capacidade adquirida dos profissionais)</p>

		<p>vem se desenvolvendo.</p> <p>Os pacientes que não atingem a RVS podem ser divididos em pacientes com recaída, os que respondem parcialmente ao tratamento e pacientes nulos de resposta. Para esse grupo de pacientes foi feito o estudo RESPOND 2 (pacientes com recaída anterior e resposta parcial ao tratamento N=403) com boceprevir. Os estudos tiveram concepções diferentes, com esquemas e doses distintas e o REALIZE (pacientes que tiveram recaída prévia, resposta parcial e resposta nula N=663) com telaprevir. Esses pacientes tiveram benefício significativo em relação a RVS no uso dos dois inibidores de protease. Os esquemas utilizados para boceprevir e telaprevir diferiram entre os estudos, mas apresentaram índices de RVS semelhantes embora o boceprevir não tenha sido utilizado em pacientes com resposta nula. Não houve estudos para a utilização dos inibidores de protease em outros genótipos.</p> <p>O tratamento em qualquer fase da doença tanto cirrótica como não cirrótica deve ser instituído para a erradicação viral e a redução da progressão da doença. No entanto, os inibidores de protease são caros, custando o boceprevir £ 2.800 por mês e telaprevir £ 7.466 por mês de tratamento. Assim, um custo total de curso de tratamento de telaprevir (12 semanas de duração) é £ 22. 398 enquanto um tratamento completo de boceprevir custará de até £16. 800 para £30. 800 dependendo do esquema utilizado para um paciente em particular.</p> <p>Em análise de custo efetividade o boceprevir demonstrou ser mais custo efetivo para tratamentos de cirróticos do que em pacientes virgens de tratamento, com fracasso de tratamentos anteriores e em recaída (resposta parcial). Dada a eficácia semelhante e os custos gerais, estes dados podem ser replicados ao telaprevir. Em um estudo de custo efetividade de telaprevir foi verificado que em pacientes com alta chance de cura ele não foi custo efetivo em relação ao boceprevir.</p> <p>Os pacientes de genótipo 1 subtipo 1b tendem a ter maior chance de cura sendo a associação dos inibidores de protease ao tratamento padrão menos custo efetiva. Isso também pode vir acontecer com aqueles que têm uma resposta positiva com o tratamento duplo. A modelação matemática demonstra que se a porcentagem de cura é de 80% e se forem tratados 50% de doentes haverá uma redução significativa de 34% em número de mortos pelas consequências da hepatite viral C. Além da repercussão impacto que os pacientes tratados terão quanto a erradicação viral.</p> <p>Tratamento</p> <p>Antes de decidir sobre os regimes de tratamento adequados, é possível prever os pacientes que são muito propensos para responder à terapia (grupo boa resposta) e aqueles que são menos propensos a responder (grupo de resposta insuficiente). Isto irá permitir um enfoque mais adaptado à terapia.</p>
--	--	--

		<p>Se houvesse preditores perfeitos para isso, os gastos seriam bem menores e o paciente seria poupado de tomar medicamentos e de sofrer eventos adversos, porém não há, mas no entanto, é possível identificar um subconjunto de pacientes que têm índices de RVS muito elevados com o tratamento duplo apenas, e assim não precisaria de inibidores de protease, tendo portanto pouco benefício adicional. Estes pacientes podem ser selecionados com base na verificação da genotipagem e características clínicas</p> <p>Fatores predisponentes de pacientes de genótipo 1 que teriam reduzida probabilidade de alcançar uma RVS com a terapia tríplice.</p> <p>Fatores maiores:</p> <ul style="list-style-type: none">Elevados níveis de RNA-HCV (> 800 000 UI / mL em mais de uma amostra);Presença de fibrose avançada ou cirrose;Não ser do genótipo subtipo IL-28B;Ter tido resposta nula em tratamentos anteriores <p>Com pós-tratamento e redução apenas de menos de 1 log₁₀ IU/ml de RNA- HCV depois de 4 semanas com tratamento duplo;</p> <p>Fatores menores:</p> <ul style="list-style-type: none">Idade > 40-50; Raça negra; Genótipo 1^a; em tratamento prévio com falha na RVS <p>O artigo também apresenta aspectos críticos quanto aos eventos adversos, cuidados com o teste de RNA –HCV (realizados sempre no mesmo lugar para ter parâmetros de comparação)</p> <p>Quais pacientes tratar?</p> <p>Os recursos acabam por determinar a prioridade de um grupo, considerando-se aqueles pacientes susceptíveis a desenvolver complicações nos próximos 5 anos ou que têm necessidade premente (por exemplo, preocupações sobre a fertilidade). Aqueles com menos lesões podem ter chance com outros inibidores que poderão surgir.</p> <p>Quanto a recomendação de boceprevir ou telaprevir ainda não há nenhum estudo que tenha comparado os fármacos, assim não pode ser indicada uma em detrimento da outra pois ambas apresentaram resultados de eficácia em seus estudos clínicos. A indicação deverá ser feita considerando os aspectos individuais do paciente, pois um fármaco tempo pode require mais tempo de uso que outro. O importante é dispor os dois para que sejam adequadas às necessidades individuais traçadas pelo médico. No artigo eles recomendam os dois fármacos igualmente e apresentam o fluxograma de atenção.</p>
--	--	---

<p>5 Public Summary Documents by Meeting Boceprevir, capsule 200 mg, Victrelis® - July 2011 e Telaprevir, tablet (film coated), 375 mg, Incivo®- November 2011.</p>	<p>Australian Government.</p>	<p>Os fármacos foram aprovados para o tratamento da hepatite crônica C em pacientes com 18 anos ou mais que têm doença hepática compensada, que são virgens de tratamento ou que tiveram resposta parcial ou não tiveram resposta com o tratamento padrão com alfapeginterferona e ribaviriana. O uso destes medicamentos necessita de recursos estruturados e humanos tais como: enfermeiro para orientação, acesso à equipe médica e de enfermagem por 24 horas, serviço de hepatologia com condições para realização de biopsia hepática. O texto da política aborda sumariamente os estudos clínicos que embasaram a aprovação dos inibidores de protease. Recomenda: Considerando que o boceprevir tem uma restrição ao uso em pacientes não respondedores ao tratamento padrão, que os inibidores de protease estão sob experimento e que há uma omissão dos produtores quanto ao custo-efetividade, e considerando a incerteza dos eventos adversos e dos custos que esses podem acarretar é que eles rejeitam a dispensa pelo governo australiano, mas não impediram seu comércio no país.</p>
---	-------------------------------	--