

24/03/2015

NT 10/2015

SIMEPREVIR E SOFOSBUVIR EM PACIENTES COM HEPATITE C CRÔNICA

SOLICITANTE : Juíza de Direito da 2a. Vara Cível da Comarca de Viçosa

NÚMERO DO PROCESSO: 0002622-88.2015.8.13.0713

SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO

Prezados, boa tarde.

“Solicito informações, com a maior brevidade possível, sobre os medicamentos Simeprevir (150mg/dia) e Sofosbuvir (400mg/dia), para uso por 12 semanas no tratamento de Hepatite Crônica C, com fibrose avançada.”

Trata-se de paciente portador de hepatite C crônica fibrose avançada, genótipo tipo 1, carga viral maior que 600.000 UI e biópsia hepática classificada como METAVIR A2F3. Segundo o médico assistente, também é portador de diabetes mellitus tipo 2, HAS e arritmias frequentes, doenças controladas com o uso de medicamentos. Apresenta também cardiopatia hipertensiva, mas sem disfunção sistólica (função do ventrículo esquerdo ainda preservada)

Médico assistente solicita as medicações simeprevir e sofosbuvir sob a justificativa de que o paciente não pode usar interferon, fornecido pelo SUS, pelo risco de cardiopatia.

16/09/2014

P/:

RELATÓRIO MÉDICO

O paciente acima identificado possui diagnósticos anteriores de: (A) DM tipo 2, atualmente controlado com uso de hipoglicemiantes orais; (B) Hipertensão arterial sistêmica, complicada com cardiopatia hipertensiva, com função sistólica ainda preservada, mas com arritmias cardíacas frequentes. Atualmente compensado com uso de medicamentos orais; (C) Hepatite crônica C, com fibrose avançada, carga viral alta (maior que 600.000 UI) e genótipo 1, com biópsia hepática classificada como METAVIR A2F3, sem tratamento anterior para este problema

De acordo com Protocolo do Ministério da Saúde, este paciente deveria ser tratado com a combinação de interferon peguilado, ribavirina e telaprevir, com tempo total de tratamento previsto para 48 semanas e com expectativa de êxito em torno de 65% dos casos.

Ocorre que este esquema, além de relativamente pouco eficaz, apresenta toxicidade importante, com risco alto de descompensação da cardiopatia já diagnosticada no paciente, com vários outros problemas. Seria portanto necessária monitorização frequente, com visitas semanais ao médico, uso extenso de recursos laboratoriais e mesmo uso de medicamentos para limitar a extensão dos efeitos colaterais.

A AASLD (Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado), em seu guideline publicado em 2013, recomenda para casos como o acima descrito, com limitações ao uso do interferon (responsável pela maior parte dos efeitos colaterais) e com urgência para tratar (carga viral alta e fibrose avançada na biópsia hepática, com risco alto de evolução para cirrose em curto prazo), o uso da combinação de duas novas drogas, ainda não contempladas pelo protocolo nacional: o simprevir e o sofosbuvir.

A combinação destas duas drogas (simprevir 150 mg/dia + sofosbuvir 400 mg/dia por 12 semanas) foi associada nos estudos de liberação destas drogas a eficácia superior a 90%, mesmo em pacientes que anteriormente não haviam respondido aos tratamentos anteriores, com um perfil de efeitos colaterais bem mais favorável do que o observado nos esquemas com interferon.

Assim, considerando as ponderações acima, solicita-se para o paciente em questão a liberação do tratamento para hepatite viral C crônica com uso de SIMEPREVIR 150 MG/DIA + SOFOSBUVIR 400 MG/DIA por 12 semanas

Próximo atendimento:

Rua Professor Alberto Pacheco 33 - sala 503. Bairro Ramos. Viçosa - MG


Dr. Alessandro Lisboa da Silva
Clínica Médica - Gastroenterologia
CRM: 460 38179



Aviso Legal:

O uso indevido das informações contidas neste documento configura crime nos termos da Lei Penal e Civil Brasileira. (Código Penal - Art. 298 - Falsificar, no todo ou em parte, documento particular ou alterar documento particular verdadeiro; Pena - reclusão, de 1 (um) a 5 (cinco) anos, e multa - Art. 304 - Fazer uso de quaisquer dos papéis falsificados ou alterados, a que se referem os arts. 297 a 302 - Código Civil - Art. 186 - Aquele que, por ação ou omissão voluntária, negligência ou imprudência, violar direito e causar dano a outrem, ainda que exclusivamente moral, comete ato ilícito)

SOBRE A DOENÇA E SEU TRATAMENTO

A hepatite C (HCV) é uma das principais causas de doença hepática crônica em todo o mundo. Apesar dos dados escassos, estimativas indicam que o Brasil é um país com prevalência intermediária, variando entre 1% e 2%. O vírus da hepatite C é constituído por RNA de fita simples e pertence à família *Flaviviridae*. Sua detecção se dá por meio de exames de biologia molecular (HCV-RNA) que também são capazes de identificar o seu tipo (genótipo) e quantidade no sangue (carga viral). Entre as causas de transmissão estão: transfusão de sangue; compartilhamento de material para uso de drogas (seringas, agulhas, cachimbos, entre outros), higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escovas de dente, alicates de unha ou outros objetos que furam ou cortam) ou para confecção de tatuagem e colocação de piercings; da mãe infectada

para o filho durante a gravidez (mais rara); sexo sem camisinha com uma pessoa infectada (mais rara).^{1,2,3}

A infecção aguda raramente cursa com sintomas. Os que mais aparecem são cansaço, tontura, enjoo e/ou vômitos, febre, dor abdominal, pele e olhos amarelados, urina escura e fezes claras.^{1,2}

Quando a infecção pelo HCV persiste por mais de seis meses, o que é comum em até 80% dos casos, caracteriza-se a evolução para a forma crônica. Cerca de 20% dos infectados cronicamente pelo HCV podem evoluir para cirrose hepática e cerca de 1% a 5% para câncer de fígado. O tratamento da hepatite C depende do tipo do vírus (genótipo) e do comprometimento do fígado (fibrose).^{1,2}

O comprometimento do fígado usualmente é classificado pelo escore METAVIR, que é feito a partir da análise da biópsia do órgão, graduando-se o grau de inflamação e fibrose.

ATIVIDADE HISTOLÓGICA	ATIVIDADE HISTOLÓGICA	FIBROSE	FIBROSE
A0	AUSENTE	F0	AUSENTE
A1	ATIVIDADE LEVE	F1	FIBROSE PORTAL SEM SEPTOS
A2	ATIVIDADE MODERADA	F2	FIBROSE PORTAL COM RAROS SEPTOS
A3	ATIVIDADE INTENSA	F3	NUMEROSOS SEPTOS SEM CIRROSE
		F4	CIRROSE

Segundo a Sociedade Brasileira de Hepatologia em Consenso Publicado em 2014 sobre o tratamento da Hepatite C crônica, o principal objetivo do tratamento da hepatite é prevenir a morte por cirrose e/ou carcinoma hepatocelular (CHC). A melhor maneira de avaliar o sucesso do tratamento é a obtenção de resposta virológica sustentada (RVS)^a, a qual equivale à cura da infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) e diminui a chance de evolução para cirrose, insuficiência hepática, transplante de fígado e CHC. A Sociedade Brasileira recomenda nesse consenso: “O tratamento padrão atual para pacientes virgens de tratamento com HCV genótipo 1 é a terapia tripla com PEG/RBV (alfa peginterferona e ribavirina) associado a BOC (boceprevir) ou TVR (telaprevir) (Recomendação A).”⁴

^a HCV RNA indetectável a partir de 12 semanas após o término tratamento.

No Brasil, há um Protocolo Clínico e de Diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde para o tratamento da hepatite viral C e coinfeções. Segundo esse protocolo, o tratamento dos pacientes com genótipo 1 do HCV e com fibrose avançada (Metavir F3 e F4) ou cirrose hepática compensada (Child-Pugh \leq 6) pode ser feito com os medicamentos inibidores de protease Boceprevir (BOC) ou telaprevir (TVP) em associação com PEG/RBV, constituindo assim uma terapia tripla.⁵

Na Inglaterra, esse tratamento também é recomendado pelo NICE- National Institute for Health and Care Excellence^b:

- *“Telaprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is recommended as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease who are previously untreated or in whom previous treatment with interferon alfa (pegylated or non-pegylated) alone or in combination with ribavirin has failed, including people whose condition has relapsed, has partially responded or did not respond”.*
- *“ Boceprevir in combination with peginterferon alfa and ribavirin is recommended as an option for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in adults with compensated liver disease: who are previously untreated or in whom previous treatment has failed”.*⁶

A associação boceprevir com PEG/RBV foi avaliada em pacientes portadores de hepatite C crônica, genótipo 1, virgens de tratamento em estudo que reuniu 1097 pacientes denominado SPRINT. Os pacientes usaram o esquema terapêutico por 44 semanas e 66% alcançaram a RVS. Os eventos adversos forma frequentes, ocorreram em mais de 98% dos pacientes, os mais comuns foram fadiga, cefaleia e náusea.⁷

O esquema telaprevir mais PEG/RBV em 1095 pacientes portadores de hepatite C crônica, genótipo 1, virgens de tratamento, foi avaliado no estudo ADVANCE e mostrou RVS de 75%. Ocorreram eventos adversos em quase 100% dos pacientes, os mais comuns foram náusea e diarreia , prurido, rash, anemia.⁸

SOBRE AS MEDICAÇÕES SOFOSBUVIR E SIMEPREVIR

O sofosbuvir e simeprevir ainda não possuem registro na ANVISA (consulta em 24/03/15)⁹. Estão sob consulta no CONITEC (comissão nacional de incorporação de tecnologias em saúde).¹⁰

São medicamentos inibidores da protease usados para o tratamento da hepatite C.

Apesar dessas medicações estarem disponíveis nos Estados Unidos da América (EUA) de forma isolada, a combinação das duas não foi aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration)¹¹. A indicação de bula das mesmas no EUA é:

^b Agência de Saúde da Inglaterra avaliadora de tecnologias

- *Sovaldi® (sofosbuvir): está indicado para o tratamento do genótipo 1,2,3 e 4 da hepatite C crônica em adultos em combinação com a ribavirina ou com o pegainterferon alfa. Recentemente o FDA aprovou um alerta na bula dessa medicação para incluir o risco do sofosbuvir causar bradicardia sintomática , além de um caso fatal de parada cardíaca quando administrado concomitante ao medicamento amiodarona. A bradicardia pode ocorrer em horas a dias, mas tem sido relatada até duas semanas após o início do tratamento. Preço estimado de R\$250.000,00 por tratamento.*
-
- *OLYSIO® (Simeprevir): está indicado no tratamento da hepatite C crônica genótipo 1 (em combinação com outros medicamentos contra o vírus da hepatite C).¹¹ Preço estimado de R\$150.000,00 por tratamento.*
-

SOBRE A ASSOCIAÇÃO SIMEPREVIR E SOFOSBUVIR NO TRATAMENTO DA HEPATITE C

Há apenas um estudo randomizado controlado, aberto^c, exploratório^d, financiado e analisado pelo laboratório Janssen^e avaliando a associação do simeprevir com o sofosbuvir no tratamento da hepatite C. Nesse estudo foram incluídos 168 pacientes (167 iniciaram o tratamento), maiores de 18 anos, infectados pelo vírus da hepatite C, genótipo 1, com doença crônica. Tinham doença hepática compensada e boa função renal, eram HIV negativos e portavam grande quantidade do vírus no seu sangue (> 10.000 UI/ml). Esses pacientes foram divididos em dois grupos: 1) fibrose hepática no máximo moderada (METAVIR F0-F2) não respondedores ao pegainterferon e ribavirina e 2) fibrose hepática intensa (METAVIR F3-F4) não respondedores ao tratamento com pegainterferon e ribavirina ou sem tratamento prévio. Esses pacientes foram, então, divididos em grupos de tratamento que recebiam a medicação (simeprevir + sofosbuvir ou simeprevir+ sofosbuvir+ ribavirina) por 24 semanas ou por 12 semanas. O estudo tinha como objetivo principal medir a resposta virológica sustentada. A resposta viral sustentada foi obtida em 92% dos pacientes do grupo 1 e em 94% do grupo 2. Ocorreram eventos adversos em 87% dos pacientes; os mais comuns foram fadiga, cefaléia, náusea. Também foi relatado: erupção cutânea, anemia, prurido, fotossensibilidade, hiperglicemia. Dois pacientes morreram durante o estudo: um de acidente vascular cerebral isquêmico e um de acidente por consumo de álcool e narcóticos.¹²

^c Estudo randomizado controlado: os pacientes são divididos nos grupos de tratamento de forma aleatorizada. O ideal é que os pacientes (e os investigadores) não saibam os grupos de tratamento ao qual foram alocados- estudo cego. No estudo aberto os pacientes e investigadores sabem qual intervenção estão recebendo, diminuindo assim, a confiabilidade do estudo.

^d Estudo preliminar do principal objetivo da pesquisa que será realizada, ou seja, familiarizar-se com o fenômeno que está sendo investigado, de modo que a pesquisa subsequente possa ser concebida com uma maior compreensão e precisão.

^e Estudos financiados pelo fabricante tem risco maior de favorecer o produto que está sendo testado segundo revisão sistemática da Colaboração Cochrane.

AVALIAÇÃO DA SOLICITAÇÃO

Trata-se de paciente portador de infecção crônica pelo vírus da hepatite C, genótipo 1, METAVIR A2F3, com alta carga viral, que ainda não recebeu tratamento prévio. Também tem diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica e “arritmias frequentes”.

O médico assistente indica tratamento com a associação de medicamentos simeprevir e sofosbuvir baseando-se em consenso da Associação Americana para Estudo das Doenças do Fígado (AASLD). No endereço eletrônico dessa associação (<http://www3.aasld.org/giving/industrypolicy/Pages/ExternalFundsPolicy.aspx>) afirma-se que a maior fonte de recursos da mesma é a indústria farmacêutica (“One of the major sources of external funds over the past several years has been industry...”), configurando um claro conflito de interesse.

Esses medicamentos não estão disponíveis no Brasil, não possuem registro na ANVISA. E, apesar, de serem liberados para comercialização nos EUA, o uso combinado dos mesmos não tem respaldo pelo FDA.

No Brasil, o SUS oferece esquema terapêutico para hepatite C com eficácia comprovada em estudos clínicos fase III^f.

A associação requerida pelo médico do paciente foi avaliada apenas em estudo fase II^g, inferior metodologicamente ao fase III, e não foi comparada diretamente com o tratamento padrão oferecido pelo SUS, ou seja, não há como saber com adequado grau de evidência qual esquema terapêutico é mais seguro e eficaz.

Quanto a segurança da medicação, o sofosbuvir pode causar alteração do ritmo cardíaco (bradicardia), o que seria temerário em paciente com “arritmias frequentes”. Além disso, essa associação está sendo estudada ainda (o estudo publicado foi exploratório), o que significa que seus eventos adversos ainda não completamente esclarecidos.

O uso do interferon não é absolutamente contraindicado nesse paciente. Há necessidade de monitorização frequente com exames clínicos e de laboratório periódicos e suspensão da medicação frente a evento adverso (na maioria dos casos, há resolução dos sintomas).

^f Estudo desenhado para avaliar a efetividade de uma nova terapia. Na prática, são estudos randomizados, controlados, multicêntricos com muitos pacientes (de 300 a 3000 ou mais dependendo do que se está estudando). Tem como objetivo acessar a eficácia da medicação em comparação com o tratamento usual.

^g Não são desenhados para avaliar eficácia. São desenhados para saber como a droga funciona e avaliar a segurança em grupo maior de pacientes.

CONCLUSÃO

Não recomenda-se essa associação de medicamentos para o tratamento do paciente em questão. Esse tratamento pode ser considerado experimental: não há registro das medicações na ANVISA, o FDA não libera a associação dessas drogas, a associação não foi estudada em estudo fase III.

No endereço abaixo, o paciente pode receber assistência especializada e as informações necessárias para tratamento pelo SUS de acordo com Protocolo do Ministério da Saúde.

Departamento de IST, Aids e Hepatites Virais MS -Serviço de Assistência Especializada -SAE -

Endereço: Rua dos Passos, nº 100 - Centro Ponte Nova

Viçosa, MG Telefone (31)3892-5675

BIBLIOGRAFIA

1. Ministério da Saúde --- Brasil. Hepatite C. 2014;
2. Ministério da Saúde --- Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite Viral C e Coinfecções. Série A Normas e Manuais Técnicos. 2011;
3. Epidemiologia da infecção pelo vírus da hepatite C. Available from: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v57n1/v57n1a24.pdf>
4. <http://sbhepatologia.org.br/pdf/consenso-sobre-hepatite-cronica.pdf>
5. http://hepato.com/p_protocolos_consensos/protocolo_IP_2013_versao_2.pdf
6. <https://www.nice.org.uk/>
7. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med 2011; 364: 1195- 206.6
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2011; 364: 2405-16
9. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/home>
10. <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-em-avaliacao-conitec/12518->
11. <http://www.fda.gov/>
12. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi ZM, Corregidor A et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin,

to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. *Lancet*. 2014 Nov 15;384(9956):1756-65