

Autorização de utilização a título excecional de fármacos antivíricos de ação direta para o tratamento da Hepatite C crónica

Preâmbulo

O panorama do tratamento medicamentoso da Hepatite C crónica causada pelo vírus da hepatite C (VHC) conheceu uma evolução significativa com a disponibilização recente de fármacos designados, no seu conjunto, por antivíricos de ação direta (*direct acting antivirals*, DAA), cujo mecanismo de ação passa pela inibição direta da replicação do vírus por interferência com passos específicos do seu ciclo replicativo.

De uma forma geral, a CNFT reconhece a eficácia e a relação benefício-risco favorável de fármacos como o boceprevir, telaprevir, sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir no tratamento das indicações aprovadas.

No entanto, o custo elevado atualmente associado aos tratamentos baseados em fármacos deste grupo impõe a necessidade de uma avaliação farmacoeconómica do seu impacto clínico no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS), a qual, pela sua complexidade e pela necessidade de considerar todas as alternativas terapêuticas existentes e potenciais, tem sido morosa, justificando a tomada de medidas excecionais.

Persistem, ainda, alguns aspetos por esclarecer quanto à história natural da infeção por VHC. Sabe-se que a cura ocorre de forma espontânea em, pelo menos, 25% dos indivíduos infetados, e que, na maioria dos casos de infeção associada a replicação persistente do vírus, a evolução clínica e histológica é lenta e, geralmente, sem ocorrência de fibrose clinicamente significativa nem de complicações associadas a disfunção hepática. Contudo, pode, ainda assim, ocorrer evolução para cirrose hepática em cerca de 1/3 dos indivíduos com replicação crónica do VHC. As consequências da cirrose (descompensação hepática e/ou carcinoma hepatocelular) podem associar-se a mortalidade e morbilidade significativas, com consequente impacto nos doentes, nos familiares e no consumo de recursos de saúde, incluindo a necessidade eventual de transplante hepático.

Doentes F0/F1/F2

Em doentes sem evidência de fibrose (score METAVIR = F0) ou em estadios pouco avançados de fibrose hepática (score METAVIR = F1-F2), a vigilância clínica e ecográfica periódica, complementada pela avaliação seriada da evolução da fibrose, pode atualmente ser considerada como uma opção válida, face ao risco quase inexistente de ocorrência de complicações a curto ou médio prazo. Neste contexto, é reconhecido o valor dos meios auxiliares de diagnóstico não invasivos, tais como a elastografia hepática transitória, FIBROTEST® ou elastografia em tempo real, para a avaliação seriada da fibrose hepática em indivíduos com doença crónica por VHC.

Acresce que não está demonstrada a utilidade da intervenção terapêutica da Hepatite C crónica enquanto atitude preventiva nesta população particular, atendendo ao baixo risco de transmissão associado à população que pretende aceder ao tratamento medicamentoso.

Doentes F3/F4

Reconhecendo que, devido à insuficiente taxa de cura virológica e ao perfil de tolerância associado ao tratamento com interferão peguilado e ribavirina, existe em Portugal uma população de indivíduos infetados por VHC que evoluíram para estadios mais avançados de doença, com risco de mortalidade ou de ocorrência de complicações a médio prazo, e que, pelas suas características (ausência de resposta a tratamentos anteriores com interferão e ribavirina, contraindicação para o tratamento com interferão e/ou ribavirina) não podem ser tratados com regimes baseados em interferão, é necessário prever a possibilidade de não adiar o acesso a fármacos cuja eficácia tenha sido, já, formalmente reconhecida no tratamento de doentes com este perfil.

Critérios de Avaliação

Neste contexto, é proposto um conjunto de critérios para a avaliação dos pedidos de tratamento, que se espera que possam introduzir alguma objetividade e uniformidade na seleção dos doentes a tratar, através do recurso a elementos clínicos e a *scores* com valor preditivo já reconhecido do risco de mortalidade e de progressão da doença.

Esta proposta tem em vista a necessidade de atender, de forma equitativa, aos pedidos de tratamento já existentes, proporcionando-o prioritariamente aos que dele necessitam de forma mais premente, e podendo vir a proporcionar, à maioria de indivíduos infetados cujo tratamento pode ser diferido sem risco de ocorrência de complicações, opções de tratamento mais numerosas no futuro, porventura mais bem documentadas quanto à eficácia e segurança em consequência do progresso na investigação clínica e, muito provavelmente, com maior potencial para a manutenção da sustentabilidade do SNS.

Pedidos de Autorização Excecional

Os pedidos de utilização dos medicamentos a título excecional deverão ser nominais e cumprir os requisitos e as disposições normativas adequadas ao estatuto regulamentar do fármaco ou fármacos em questão, bem como no que diz respeito à necessidade eventual de parecer da Comissão de Ética ou de consentimento informado por parte do doente.

Todos os pedidos de autorização excecional de utilização destes medicamentos são da responsabilidade do médico prescriptor e, solidariamente, de todos os membros da Comissão de Farmácia e Terapêutica local.

Ao propor estes critérios, a CNFT reconhece que a sua aplicação tem um carácter excecional e deverá ser transitória, tal como se espera que o sejam as circunstâncias que motivaram a sua elaboração.

Todas as opções terapêuticas atualmente existentes devem ser consideradas válidas e permanecer disponíveis para o tratamento da Hepatite crónica por VHC.

Critérios a observar para a concessão de Autorização de Utilização Excecional

Critérios a observar para a concessão de autorização de utilização a título excecional de regimes de tratamento da Hepatite C crónica, incluindo fármacos com atividade antivírica direta (DAA):

Nas presentes circunstâncias, deverão ser considerados como admissíveis para o tratamento, a título excecional com regimes incluindo DAA, os indivíduos que, não podendo ser tratados com terapêutica dupla com interferão e ribavirina por contra-indicação ou por resposta virológica insuficiente em tratamentos anteriores, e dispendo de opções terapêuticas apropriadas no universo dos DAA, correspondam, cumulativamente, às seguintes características:

- Cirrose hepática (Score METAVIR = F4¹) confirmada por elementos clínicos ou por métodos complementares devidamente validados, aceitando-se, para o efeito, a suficiência de métodos não invasivos;
- Evidência clínica, ou devidamente documentada por métodos complementares, de descompensação da função hepática, designadamente por hipertensão portal, encefalopatia hepática ou ascite OU score Child-Pugh-Turcotte ≥ 7 ;
- Score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) superior ou igual a 16;
- Sem contra-indicação para o regime incluindo o DAA proposto;
- Expectativa de uma sobrevida prolongada e com qualidade como consequência do tratamento escolhido.

Adicionalmente, o tratamento com regimes baseados nestes fármacos poderá ser proporcionado a todos os indivíduos que receberam transplante hepático no contexto de infeção por VHC.

OBS1 Nos casos em que um doente disponha de mais do que uma alternativa terapêutica no universo dos regimes incluindo DAA, deverá ser considerada mais adequada aquela que, para uma expectativa semelhante de eficácia clínica, tenha menor impacto económico, devendo a CNFT discutir as opções com o prescriptor.

OBS2 Sempre que os doentes a tratar possam ser incluídos nos programas de utilização compassiva para um ou mais dos fármacos do regime proposto, essa opção deve ser considerada prioritária, devendo ser avaliada a possibilidade de as autoridades de saúde, designadamente o INFARMED, I.P., criarem mecanismos facilitadores do acesso a estes programas a nível nacional, mantendo-se os critérios expostos no tratamento destes doentes.

OBS3 Devem, ainda, ser criados mecanismos de monitorização da aplicação deste conjunto de critérios aos pedidos efetuados e aprovados, nomeadamente no que diz respeito às suas consequências clínicas e económicas.

OBS4 Estes critérios não se aplicam aos tratamentos com interferão peguilado, ribavirina e boceprevir, visto que a utilização destes fármacos está regulamentada em documento próprio, não carecendo de autorização de utilização excecional.

OBS5 O estabelecimento destes critérios não invalida a possibilidade de submissão à CNFT de pedidos de tratamento que não os cumpram cabalmente, os quais serão sempre avaliados caso-a-caso.

OBS6 A CNFT considera, atualmente e na generalidade, adequadas as propostas de consenso emitidas pela *European Association for the Study of Liver (EASL)* para o tratamento da Hepatite C crónica nas suas diferentes modalidades, sem prejuízo da emissão futura de recomendações específicas consideradas mais pertinentes.

¹ Se o score METAVIR não for baseado na biópsia hepática, o limiar para a definição de F4 deverá ser bem estabelecido para cada um dos métodos não invasivos utilizados para a avaliação da fibrose.