

NORMA

DA DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE

ASSUNTO: Tratamento da Hepatite C Crónica, Genótipo 1 em Doentes Monoinfetados

PALAVRAS-CHAVE: Hepatite C, Genótipo 1

PARA: Médicos do Sistema Nacional de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 14/2012, de 26 de janeiro, a Direção-Geral da Saúde, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte

I – NORMA

1. Os doentes com hepatite C crónica, genótipo 1, com indicação para um primeiro tratamento têm que fazer terapêutica dupla com peginterferão e ribavirina durante 4 semanas, altura em que tem que ser avaliada a resposta virológica rápida (RVR) e decidida a modalidade terapêutica a prosseguir (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
2. Os doentes que no primeiro tratamento não obtenham RVR e que tenham fibrose hepática grave (F3) ou cirrose (F4) compensada (Child-Pugh A) têm que fazer terapêutica tripla com peginterferão, ribavirina e boceprevir ou telaprevir (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).
3. Os doentes que no primeiro tratamento obtenham RVR (independentemente da fibrose hepática) e aqueles que tenham fibrose inferior a F3 (independentemente da RVR) permanecem em terapêutica dupla, tendo que se avaliar a resposta às 12 e às 24 semanas e decidir em conformidade com as regras de suspensão da terapêutica (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
4. Os doentes com hepatite C crónica que não tenham obtido resposta virológica mantida (RVM) em tratamento anterior com peginterferão e ribavirina e que tenham fibrose hepática inferior a F3 têm que ser vigiados, aguardando novas terapêuticas, não tendo indicação imediata para a terapêutica tripla atual. (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa*).
5. Os doentes com hepatite C crónica que não tenham obtido RVM em tratamento anterior com peginterferão e ribavirina e que tenham fibrose hepática F3 ou F4 têm que fazer terapêutica tripla com peginterferão, ribavirina e boceprevir ou telaprevir (*Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I*).
6. Os doentes com hepatite C crónica que em tratamento anterior com peginterferão e ribavirina tenham obtido resposta nula têm que fazer 4 semanas de terapêutica com peginterferão e ribavirina, prosseguindo para terapêutica tripla se a viremia (ARN-VHC sérico) descer mais do que 1 log₁₀ em relação ao valor pré-tratamento; caso contrário, têm que ser vigiados, aguardando futuros tratamentos (*Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I*).

7. Os doentes que tenham atualmente fibrose hepática moderada (F2), mas em que se prove que houve uma evolução rápida (passagem de F0/F1 para F2 em menos de 3 anos) têm que ser tratados de forma idêntica aos que apresentam F3 ou F4 (*Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I*).
8. O algoritmo clínico/árvore de decisão referente à presente Norma encontra-se em Anexo.
9. As exceções à presente Norma são fundamentadas clinicamente, com registo no processo clínico.
10. A atual versão da presente Norma poderá ser atualizada de acordo com os comentários recebidos durante a discussão pública.

II – CRITÉRIOS

- A. Esta Norma aplica-se exclusivamente a doentes com idade igual ou superior a 18 anos, com infeção crónica, monoinfetados pelo genotipo 1 do VHC. A terapêutica tripla com boceprevir ou telaprevir só está indicada neste grupo de doentes, não podendo ser utilizada noutros genótipos. Foram considerados apenas os antivirais inibidores da protease (IP) licenciados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) e pelo INFARMED (boceprevir e telaprevir).
- B. São requisitos essenciais para realizar terapêutica tripla:
 - i. Experiência do médico/serviço na terapêutica da hepatite C;
 - ii. Disponibilidade para atender os doentes quando necessário;
 - iii. Acesso à determinação do ARN-VHC pela técnica de PCR *real time* com limite de deteção de 10-15 UI/ml e com resposta breve do laboratório (nunca superior a uma semana);
 - iv. Acesso garantido e rápido a consulta por dermatologista;
 - v. Garantia da disponibilidade do inibidor da protease na farmácia hospitalar para o tratamento completo;
 - vi. Preparação do doente em relação à terapêutica e aos seus efeitos e compromisso no seu cumprimento.
- C. São objetivos do tratamento da hepatite C crónica:
 - i. Erradicar a infeção pelo VHC;
 - ii. Reduzir a necroinflamação e diminuir o risco de evolução da fibrose;
 - iii. Prevenir complicações graves, como a cirrose e o carcinoma hepatocelular;
 - iv. Reduzir a morbilidade e a mortalidade associadas à infeção;
 - v. Prevenir a transmissão do VHC;
 - vi. Atenuar as manifestações extra-hepáticas associadas ao VHC.

- D. A erradicação viral ou “cura” da doença é conseguida quando 12 a 24 semanas após a cessação do tratamento programado (duplo ou triplo) se mantém a indetetabilidade da viremia do VHC – resposta virológica mantida (RVM).
- E. A decisão de iniciar o tratamento pode basear-se e ser influenciada pelos seguintes parâmetros:
- Estádio da fibrose;
 - Taxa de progressão da doença;
 - Subtipo do VHC 1 (1a ou 1b);
 - Carga viral pré-tratamento;
 - Polimorfismos genéticos da IL28B;
 - Síndrome metabólica;
 - Preparação do doente para o tratamento.

Os mais importantes e tidos em conta nesta norma são os dois primeiros.

- F. A fibrose é avaliada por biópsia ou por métodos indiretos não invasivos. No estadiamento da fibrose utiliza-se a classificação METAVIR ou equivalente, no caso da biópsia. Na elastografia transitória (Fibroscan®) considera-se que existe fibrose F2 acima de 7,6 kPa e F3/F4 acima de 9,6 kPa.
- G. O tratamento da infeção crónica pelo VHC deve ser iniciado com urgência em doentes com F3 e F4 e, também, em alguns doentes com F2 com evolução rápida da doença (passagem de F0/F1 para F2 em menos de 3 anos).
- H. Em doentes com infeção crónica pelo VHC genótipo 1 que não obtiveram RVM em tratamento prévio, o tipo de resposta anterior (recidiva, respondedor parcial ou respondedor nulo) constitui também uma variável a ter em conta na decisão de tratar.
- I. O tratamento de doentes novos (*naïve*) é sempre precedido de um período de 4 semanas de terapêutica dupla com peginterferão (PegIFN) e ribavirina (RBV), para avaliação da resposta virológica rápida (RVR) e decisão acerca da necessidade de terapêutica tripla.
- J. Nestes doentes, se à quarta semana de tratamento o ARN-VHC estiver negativo (RVR), bem como nos doentes com fibrose inferior a F3, continuar-se-á apenas com tratamento duplo. Só iniciarão terapêutica tripla os doentes sem RVR e com fibrose F3 ou F4.
- K. Nos doentes que não responderam a tratamento anterior com peginterferão e ribavirina a terapêutica tripla é a única opção, não havendo indicação para repetir a terapêutica dupla. No momento presente deve iniciar-se sempre terapêutica tripla se existir fibrose F3 ou F4, exceto nos respondedores nulos que deverão efetuar um período de quatro semanas de terapêutica dupla para avaliar a resposta e sensibilidade ao interferão.
- L. A prescrição dos fármacos deve ter em conta:
- Eficácia;

- ii. Tolerância;
 - iii. Comodidade posológica;
 - iv. Efeitos adversos;
 - v. Interações medicamentosas;
 - vi. Adesão ao regime terapêutico;
 - vii. Custos do(s) fármaco(s).
- M. É critério de tratamento com boceprevir (Victrelis®) a deteção de infeção crónica por VHC genótipo 1 em doentes adultos com doença hepática compensada (Child-Pugh A, no caso dos cirróticos) não tratados previamente ou com falência a terapêutica anterior.
- N. O boceprevir (BOC) deve ser sempre usado em associação com interferão peguilado e ribavirina.
- O. São contraindicações para o uso de boceprevir:
- i. Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
 - ii. Hepatite autoimune;
 - iii. Gravidez;
 - iv. Administração concomitante com medicamentos dependentes da CYP3A para depuração, e para os quais as concentrações plasmáticas elevadas estejam associadas a efeitos graves e/ou potencialmente fatais (secção 4.5 do RCM do BOC).
- P. A posologia e o modo de administração do boceprevir devem respeitar as indicações constantes do RCM do produto.
- Q. O tratamento com boceprevir deve ser suspenso à semana 12 de tratamento se, nesta altura, a viremia do VHC for igual ou superior a 100 UI/ml (suspender também PegIFN e ribavirina). O tratamento deve também ser interrompido se à semana 24 o ARN-VHC for ainda detetável (suspender todos os fármacos).
- R. É critério para prescrição de telaprevir (Incivo®) a presença de infeção crónica por VHC genótipo 1, em adultos com doença hepática compensada (Child-Pugh A, no caso dos cirróticos) e sem tratamento prévio ou com falência a tratamento anterior.
- S. O telaprevir (TVR) deve ser sempre usado em combinação com interferão peguilado e ribavirina.
- T. São contraindicações para o uso de telaprevir:
- i. Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes;
 - ii. Administração concomitante com antiarrítmicos da classe Ia ou III, exceto com lidocaína intravenosa;
 - iii. Administração concomitante com substâncias ativas cuja eliminação depende da enzima CYP3A e para as quais as concentrações plasmáticas elevadas estão

associadas com acontecimentos graves e/ou que colocam a vida em risco (secção 4.3 do RCM do TVR).

- U. A posologia e o modo de administração do telaprevir devem respeitar as indicações constantes do RCM do produto.
- V. O tratamento com telaprevir deve ser suspenso se o ARN-VHC sérico for superior a 1.000 UI/ml às semanas 4 ou 12 de tratamento.
- W. Em doentes sob terapêutica tripla, a descida de dose da RBV deve ser a primeira atitude no manejo da anemia, exceto na presença de cirrose. A dose deve ser diminuída cada 200 mg até um mínimo de 600 mg/dia. A utilização de eritropoietina (EPO) deve ser avaliada caso a caso. A dose do IP não deve ser modificada em nenhum caso. Em indivíduos não cirróticos, se hemoglobina <10 gr/dl, diminuir a dose de RBV, mesmo na presença de ARN-VHC detetável. O uso de EPO deve ser discutido individualmente, ou seja sempre que a redução de RBV não seja suficiente para controlar a anemia. Em indivíduos cirróticos, no caso de ARN-VHC detetável, manter a dose de RBV e adicionar EPO até à sua negatificação. Quando indetetável considerar apenas redução da dose de RBV se necessário.
- X. Na atitude a tomar perante os efeitos adversos cutâneos deve atender-se à gravidade:
 - i. No Grau I, vigiar;
 - ii. No Grau II, monitorizar até resolução do exantema ou sintomas sistémicos e considerar a consulta de um dermatologista. Caso haja progressão do exantema, suspender TPV e no caso de aquele não melhorar nos 7 dias seguintes à interrupção do TPV, suspender RBV;
 - iii. No Grau III, descontinuar TPV de imediato e considerar interrupção da RBV se não for observada melhoria nos 7 dias seguintes à suspensão do TPV. Recomendada a consulta por dermatologista.
 - iv. No Grau IV, suspender imediatamente toda a terapêutica e consultar dermatologista.
- Y. Outros efeitos adversos potenciais, tais como a disgeusia ou a presença de sintomas anorretais, mais frequentemente associados ao BOC e TPV, respetivamente, não obrigam a alterações de dose de nenhum dos fármacos.

III – AVALIAÇÃO

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A efetividade da implementação da presente Norma, exclusivamente, nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- C. A Direção-Geral da Saúde, através do Departamento da Qualidade na Saúde, elabora e divulga relatórios de progresso de monitorização.
- D. Enquanto não estiver concluída a parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacto da presente Norma, os hospitais, ao

abrigo do Despacho nº 17069/2011 do Secretário de Estado da Saúde, terão de monitorizar os seguintes indicadores de avaliação:

- i. Avaliar a percentagem de doentes com resposta virológica mantida (*naïves*, terapêutica dupla)
 - (i) Numerador: nº de doentes *naïve* com RVM com terapêutica dupla;
 - (ii) Denominador: nº total de doentes *naïve* com terapêutica dupla.
- ii. Avaliar a percentagem de doentes com resposta virológica mantida (*naïves*, terapêutica tripla)
 - (i) Numerador: nº de doentes *naïve* com RVM com terapêutica tripla;
 - (ii) Denominador: nº total de doentes *naïve* com terapêutica tripla.
- iii. Avaliar a percentagem de doentes com resposta virológica mantida (retratados)
 - (i) Numerador: nº de doentes retratados com RVM;
 - (ii) Denominador: nº total de doentes retratados.
- iv. Cumprimento dos critérios de seleção de doentes
 - (i) Numerador: nº de doentes tratados de acordo com o algoritmo;
 - (ii) Denominador: nº total de doentes tratados.

IV – FUNDAMENTAÇÃO

A. Opções terapêuticas

- i. O número de infetados pelo VHC é de cerca de 200 milhões em todo o Mundo, estimando-se em 100.000 em Portugal, o que coloca esta entidade como um importante problema de saúde pública.
- ii. A prevalência da infeção pelo VHC atinge níveis muito elevados (> 50 – 80%) nos utilizadores de drogas por via intravenosa e nos coinfetados pelo VIH (cerca de 30%). A taxa de evolução para a cronicidade na infeção aguda é alta, oscilando entre 50 e 85%.
- iii. A evolução da hepatite C, na grande maioria dos casos, ocorre de forma assintomática, podendo demorar algumas décadas até à fase mais avançada (20 – 40 anos).
- iv. As consequências mais graves da hepatite C surgem em 25 a 40% dos infetados e são a cirrose hepática e o carcinoma hepatocelular (CHC). A taxa de progressão a 20 anos para cirrose na hepatite C crónica está estimada em aproximadamente 25%, mas varia em função da coorte e presença de cofatores entre 10-40%. Estimativas iniciais estabeleceram que o tempo médio para desenvolvimento de cirrose e CHC varia entre 20 a 30 anos. Dentro dos vários fatores que influenciam esta progressão, a idade parece ser o fator principal, mas outros fatores como o consumo de álcool também influenciam a taxa de progressão. A cirrose tem uma fase de doença compensada e outra, mais tardia, de cirrose hepática descompensada, quando surgem as diversas

- formas de doença mais grave: ascite, icterícia, encefalopatia hepática, rutura de varizes esofágicas, peritonite bacteriana espontânea, sepsis, etc.
- v. Estima-se que estas complicações venham a aumentar nos próximos anos, já que o pico de novas infeções poderá ter ocorrido em meados da década de oitenta. Os doentes com cirrose VHC têm um risco de mortalidade por complicações de descompensação hepática de 4% ao ano. A incidência anual de CHC é 1-5%, sendo que o risco de mortalidade no primeiro ano após o diagnóstico é de 33%. No estudo prospetivo HALT-C, durante o período de 3 anos e meio, num grupo de doentes com fibrose avançada e cirrose VHC, o risco de morte variou entre 4,6-6,6%, o risco de descompensação entre 13,2-14,3% e o risco de CHC entre 2,8-3,2%.
 - vi. O VHC é um vírus classificado como claramente oncogénico de acordo com a Organização Mundial de Saúde (International Agency for Research on Cancer (IARC). Numa metanálise de 21 estudos caso-controlo o risco de CHC estava 17 vezes aumentado nos doentes com anticorpos para VHC. A probabilidade de desenvolver CHC nos doentes infetados pelo VHC está estimada em 2-3% após os 30 anos de infeção. Um estudo de 1005 doentes (41% com cirrose) a taxa cumulativa de incidência para CHC era de 5% aos 5 anos, 7% nos doentes com cirrose hepática e 4,1% nos com fibrose avançada.
 - vii. A infeção crónica pelo VHC é uma das principais causas de cirrose hepática na Europa, e está presente em 60% dos carcinomas hepatocelulares. A sobrevivência a 5 anos após a primeira descompensação hepática é de 50%. A cirrose hepática e CHC de etiologia VHC são as principais indicações para transplantação hepática na Europa e EUA, constituindo 40% dos transplantes desde 2000 nos EUA.
 - viii. A infeção crónica pelo VHC, além das consequências a nível hepático, traz frequentemente consigo um impacte fortemente negativo do ponto de vista psíquico, i.e. ansiedade/depressão, equiparado à morte de um familiar próximo ou ao conhecimento do diagnóstico da infeção VIH ou de um tumor maligno.
 - ix. A infeção crónica pelo VHC é frequentemente acompanhada por um forte estigma pessoal, familiar, social e profissional, gerador não raramente de ruturas conjugais, familiares, sociais e até laborais.
 - x. A hepatite C crónica tem cura. Nos doentes curados pela terapêutica antivírica os riscos de descompensação e CHC são dramaticamente reduzidos.
 - xi. Os primeiros tratamentos para a hepatite C crónica surgiram em meados da década de oitenta, com eficácia estimada próxima dos 10%. Os fármacos utilizados eram o interferão alfa-2a e alfa-2b, administrados três vezes por semana, por via subcutânea (sc).
 - xii. Entende-se por cura virológica a indetetabilidade mantida da carga vírica (ARN-VHC pesquisado no soro por método sensível – PCR em tempo real) seis meses após o final do tratamento. É a chamada resposta virológica mantida e o principal objetivo a atingir com o tratamento.

- xiii. A probabilidade de recidiva da replicação viral, após a cura, é inferior a 1%.
- xiv. Os progressos na eficácia da cura da hepatite C ao longo dos anos constituem um dos marcos da Medicina moderna. O tratamento (Standard of Care - SOC) até ao atual era constituído por interferão peguilado (alfa-2a ou alfa 2-b) numa administração sc por semana em associação com a ribavirina por via oral (800 – 1200 mg/dia).
- xv. O atual tratamento padrão está disponível desde há cerca de dez anos e tem eficácia próxima dos 40-50% na infeção crónica pelo genótipo 1. O genótipo 1 é responsável por cerca de 50-60% das infeções pelo VHC em Portugal.
- xvi. Os primeiros fármacos desenvolvidos especificamente para o tratamento da hepatite C foram avaliados pela Food and Drug Administration (FDA) e pela European Medicines Agency (EMA) em 2011, esta através de um procedimento de avaliação acelerada que teve lugar em julho (boceprevir) e em setembro (telaprevir).
- xvii. Estes fármacos, de administração oral, são inibidores das proteases do VHC, tendo que ser administrados, obrigatoriamente, em combinação com o interferão peguilado e a ribavirina, num esquema de terapêutica tripla.
- xviii. O ganho de eficácia com esta nova terapêutica cifra-se em cerca de 30%, aumentando a percentagem de cura nos doentes infetados pelo genótipo 1 e nunca submetidos a tratamento (*naïve*) para cerca de 60-70%. Nesta taxa global de eficácia há a considerar vários fatores que poderão condicionar as percentagens de cura: estágio de fibrose, resposta virológica rápida (às 4 semanas), síndrome metabólica, polimorfismo da IL28B, tipo de resposta prévia, etc.
- xix. Tem sido demonstrado que o tratamento triplo é custo-efetivo em todas as fases da doença, em estudos promovidos por algumas entidades internacionais, como o NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) do Reino Unido e o CDC (Centers for Disease Control and Prevention) de Atlanta (EUA).
- xx. Um dos benefícios que o NICE salienta é a redução do estigma da doença, acima contextualizado, além do benefício para a saúde pública, devido à diminuição do número de infetados, potencialmente contagiosos.
- xxi. O benefício relativamente ao estigma traduz-se na redução da ansiedade/depressão associada a vários fatores, designadamente ao desaparecimento do risco de contágio sexual e da transmissão materno-infantil. Acresce ainda a redução dos fatores que contribuem para a discriminação pessoal, familiar, social e profissional.
- xxii. Os benefícios da cura, do ponto de vista orgânico, acrescidos pelo aumento da eficácia com a terapêutica tripla, quase duplicando a da terapêutica dupla, residem na anulação da evolução para cirrose, carcinoma hepatocelular nos doentes ainda sem cirrose ou fibrose avançada, redução do risco de morte por doença hepática e melhoria da sobrevivência.
- xxiii. Os ganhos de saúde nas pessoas com cirrose hepática são vários: regressão potencial da cirrose, se ainda não se encontrarem em fase muito avançada, redução do risco de

- descompensação da cirrose e do risco de evolução para carcinoma hepatocelular. No caso de virem a necessitar de transplante hepático, está anulado o risco de reinfeção, que surge praticamente em todos os doentes transplantados.
- xxiv. Todos os doentes *naïves* devem ser considerados para tratamento. Para aqueles F0/F1 a terapêutica tripla poderá ser considerada caso a caso; para os F2 a terapêutica tripla está indicada, exceto naqueles com o genótipo CC para a IL28B, em que poderá estar indicado o esquema duplo; para os doentes com fibrose avançada (F3/F4) a terapêutica tripla deve iniciar-se rapidamente. Os doentes com cirrose hepática descompensada não devem ser considerados para tratamento.
- xxv. As afirmações desta fundamentação são baseadas e suportadas em:
- (i) Vários artigos de registo dos fármacos publicados em revistas internacionais de grande fator de impacto (nomeadamente o New England Journal of Medicine, Lancet, Annals of Internal Medicine);
 - (ii) Guidelines da American Association for the Study of Liver Diseases, European Association for the Study of the Liver, assim como guidelines/normas de orientação de vários países europeus (França, Reino Unido, Espanha).

B. Efeitos adversos

- i. Os efeitos adversos ocorrem mais frequentemente nos doentes tratados com os inibidores da protease do que nos doentes tratados com a terapêutica dupla com PegIFN e ribavirina.
- ii. Quer com o BOC, quer com o TPV, há um aumento do risco de anemia em cerca de 20%, comparativamente com PegIFN e RBV. A frequência de anemia, definida como hemoglobina <10 gr/dl é de cerca de 50% no caso do BOC e de 40% no caso do TPV. Um estudo realizado com BOC em doentes que atingiam um valor de hemoglobina <10 gr/dl e que foram randomizados para redução da RBV (descida de 200-400 mg inicial e depois 200 mg de cada vez até um mínimo de 600 mg) ou para utilização de EPO na dose inicial de 40000UI/semana, verificou que a RVM foi semelhante, independentemente do momento em que ocorreu a anemia, inclusive durante a fase de *lead-in*. Este resultado também não se modificou no grupo de doentes com viremia detetável no momento da randomização. No caso dos ensaios clínicos realizados com TPV, a anemia e/ou redução da dose de RBV não tiveram impacto na RVM, bem como o momento da modificação de dose.
- iii. Os efeitos adversos cutâneos são comuns com a utilização do PegIFN e com a RBV. A terapêutica tripla com TPV associa-se a uma maior frequência de efeitos dermatológicos; 54% dos casos dos doentes tiveram algum destes eventos, ocorrendo a dermatite eczematosa em >90% dos casos. Estes podem ocorrer em qualquer fase do tratamento, no entanto são mais comuns durante o 1º mês. As áreas mais afetadas são o pescoço e a região axilar, e em mais de 90% dos casos os exantemas foram de gravidade ligeira ou moderada. Em <10% dos casos o exantema foi de grau 3 e a

descontinuação do TPV devida a exantema ocorreu em 2,6% nos ensaios de Fase II/III (RCM). Nestes estudos, em 0,4% dos casos houve suspeita de síndrome de DRESS (exantema associado ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos) e <0,1% dos doentes apresentaram síndrome de Stevens-Johnson (RCM).

- iv. O maneio da erupção cutânea depende da gravidade do mesmo. Assim, este classifica-se em Grau I (ligeiro) se localizado e/ou se distribuição limitada (vários locais isolados do corpo); Grau II (moderado) - exantema difuso envolvendo até 50% da área corporal, com ou sem descamação da epiderme/prurido/envolvimento mucoso, sem ulcerações mucosas; Grau III (grave) - exantema generalizado envolvendo mais de 50% da superfície corporal ou associado a alterações severas do estado geral, ulcerações mucosas, lesões em alvo ou descolamento epidérmico; Grau IV – sempre que suspeita de erupção bolhosa generalizada, DRESS, SSJ, eriteme multiforme, necrólise epidérmica tóxica ou pustulose exantemática aguda.

V – APOIO CIENTÍFICO

- A. A presente Norma foi elaborada pelo Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde e pelo Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos, no âmbito da melhoria da Qualidade no Sistema de Saúde.
- B. Armando Simões Pereira de Carvalho (coordenação científica), Ana Leça, Helena Monteiro, Isabel Castelão (coordenação executiva), Cristina Valente, Guilherme Macedo, José Presa, Rui Sarmiento e Castro, Rui Tato Marinho.
- C. Foram subscritas declarações de interesse de todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma.
- D. Durante o período de discussão pública só serão aceites comentários inscritos em formulário próprio, disponível no *site* desta Direção-Geral, acompanhados das respetivas declarações de interesse.
- E. Os contributos recebidos das sociedades científicas e sociedade civil em geral, sobre o conteúdo da presente Norma, serão analisados pela Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas criada por Despacho n.º 12422/2011 de 20 de setembro e atualizado por Despacho n.º 7584/2012 de 1 de junho.

SIGLAS/ACRÓNIMOS

Sigla/Acrónimo	Designação
ARN-VHC	ARN do vírus da hepatite C
BOC	boceprevir
CHC	carcinoma hepatocelular
DRESS	exantema associado ao medicamento com eosinofilia e sintomas sistémicos
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EPO	eritropoietina
FDA	Food and Drug Administration
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
IP	inibidores da protease
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PegIFN	peginterferão
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCM	resumo das características do medicamento
RBV	ribavirina
RVM	resposta virológica mantida
RVR	resposta virológica rápida
SSJ	síndrome de Stevens-Johnson
sc	subcutânea
TPV	telaprevir

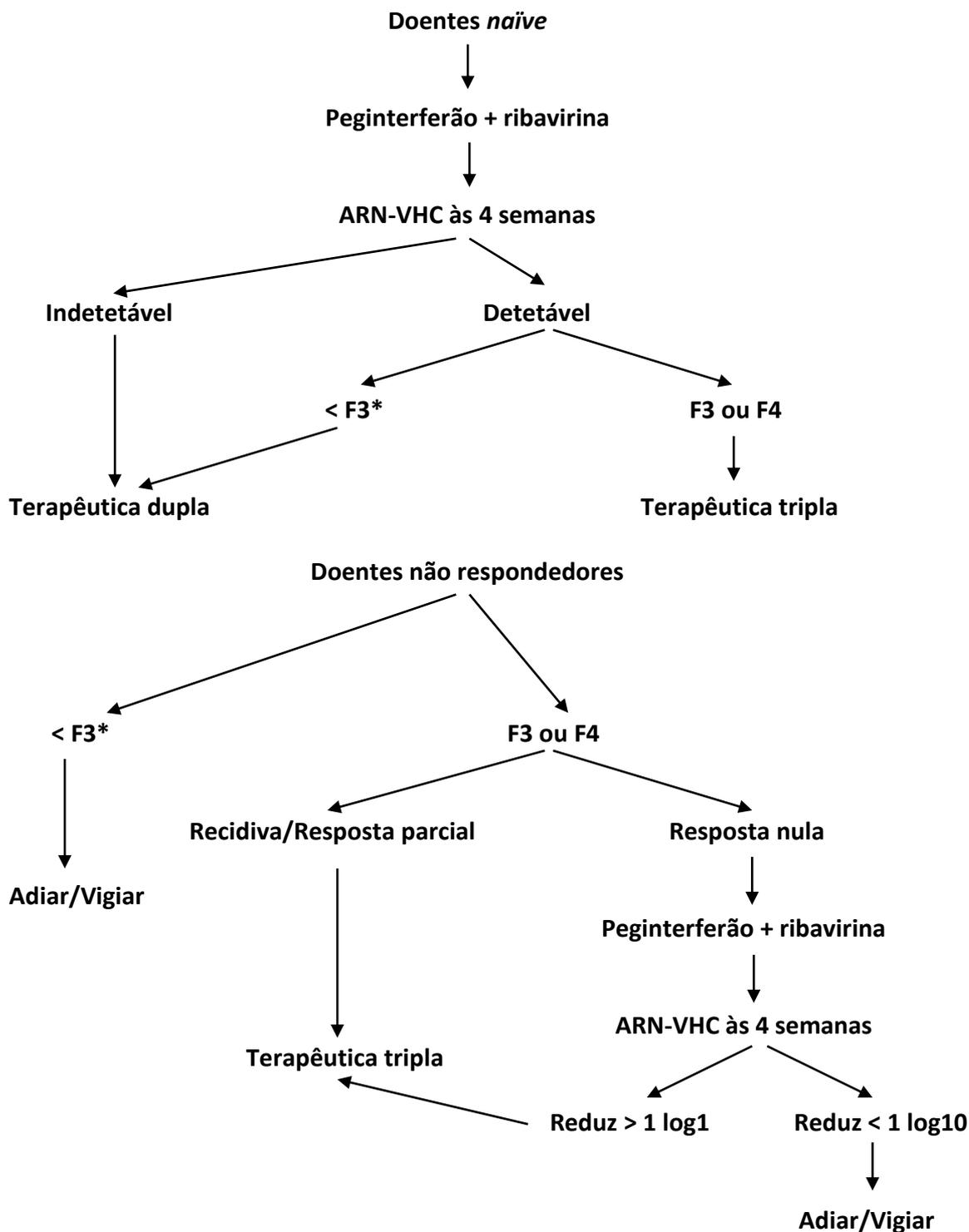
BIBLIOGRAFIA

- Afdhal NH. The natural history of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–8.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 1207–17.
- Bruno S, Vierling JM, Esteban R, et al. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011; 54: S4.
- Bruno S, Stroffolini T, Colombo M, et al: Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: A retrospective study. *Hepatology* 2007; 45:579-587.
- Cardoso AC, Moucari R, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: Incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52: 652-657.
- Craxi A. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011; 55: 245–264.
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839–50.
- 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.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2011; 376: 705–16.
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292–303.
- Pearlman BL, Traub N. Sustained Virologic Response to Antiviral Therapy for Chronic Hepatitis C Virus Infection: A Cure and So Much More. *Clin Inf Dis* 2011;52:889–900.
- Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 195–206.
- Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al: The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43:1303-1310.
- Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014–24.
- Thompson CJ, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2007;11:1–206.
- Vierling JM, Flamm SL, Gordon SC, et al. Efficacy of boceprevir in prior null responders to Peg-interferon-Ribavirin: the PROVIDE study. *Hepatology* 2011; 54: A931.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417–28.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

Anexo I: Algoritmo clínico/árvore de decisão



* Doentes com F2 de evolução rápida (evolução de F0/F1 para F2 em menos de 2 anos), considerar como F3