

Ritonavir Cápsula Mole Termolábil

Nº 172
Setembro/2015



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2015 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem



como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO.....	6
2. CONTEXTO.....	6
3. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	10
4. DELIBERAÇÃO FINAL.....	12
5. DECISÃO.....	12



Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde - SVS

1. APRESENTAÇÃO

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

2. CONTEXTO

O Ritonavir é um antirretroviral usado para tratamento da infecção pelo HIV, pertencente à classe dos inibidores da protease (IP). Inicialmente este medicamento foi disponibilizado na apresentação de cápsula gelatinosa 100mg com temperatura de armazenagem entre 2° e 8° C (termolábil). Desde janeiro de 2013 a apresentação de comprimido revestido com temperatura de armazenagem de até 30° C (termoestável) foi registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária e está disponível para o mercado brasileiro.

Os principais protocolos internacionais para manejo do HIV não mais preconizam a utilização do ritonavir na apresentação termolábil, considerando a disponibilidade da apresentação comprimido termoestável e associações também termoestáveis. Entre tais protocolos, se destacam:

- Protocolo Europeu - European AIDS Clinical Society – EACS, disponível no endereço: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-portuguese.pdf>. página 24.
- Protocolo da Organização Mundial de Saúde – OMS que recomenda a utilização de dose fixa termoestável, disponível no endereço: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>.

Em 2014 após processo licitatório para aquisição deste medicamento, o Ministério da Saúde adquiriu a apresentação termoestável, sendo que a primeira distribuição ocorreu em novembro de 2014 com grande repercussão no país devido ao impacto significativo na adesão do tratamento dos



pacientes, considerando a facilidade de acondicionamento e transporte. Cabe ressaltar que a aquisição da apresentação termoestável tem impacto em toda a cadeia logística, desde o armazenamento e transporte pelo MS e Coordenações Estaduais de DST/Aids até as Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM), muitas das quais não possuem câmara fria e dependem de geladeiras para armazenagem.

A apresentação termoestável possibilita a formação de estoque estratégico dentro das UDM, o que era difícil de ocorrer com a apresentação cápsula gelatinosa mole. Outro fator que auxilia essa composição de estoque de segurança é o fato de que a apresentação comprimido apresenta o dobro do prazo de validade da cápsula (de 24 meses, conforme registro na ANVISA).

Com o objetivo de avaliar os benefícios com a disponibilidade da apresentação comprimido termoestável do RTV 100mg, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde consultou a opinião de médicos e profissionais de saúde de dois grandes serviços de saúde em DST/Aids do país, cujos resultados foram:

- Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids do Estado de São Paulo (CRT-DST/Aids): responsável pela logística do Programa de DST/Aids do Estado de São Paulo (SP) a partir do gerenciamento da rede de distribuição de ARV composta por 165 UDM, 380 Maternidades/Unidade de Referência em Exposição e 24 almoxarifados;
- Aproximadamente, 70 mil pacientes retiram regularmente seus medicamentos antirretrovirais no estado de SP, dos quais cerca de 15 mil fazem uso do medicamento RTV 100mg;
- Vantagens apontadas da apresentação comprimido termoestável em relação à cápsula termolábil:
 - a. Aumento da garantia da integridade do produto devido à maior estabilidade;
 - b. Aumento da adesão ao tratamento: facilidade para o usuário no armazenamento, transporte, tolerabilidade, administração;
 - c. Diminuição de custo logístico.
- Secretaria Estadual de Saúde do Estado do Amazonas (AM), responsável pelo gerenciamento da rede de distribuição de ARV composta por 16 UDM, 11 Maternidades/Unidade de Referência em Exposição e 1 almoxarifado.
- Aproximadamente, 9.500 pacientes retiram regularmente seus medicamentos antirretrovirais no estado do AM, dos quais cerca de 1.200 fazem uso do medicamento RTV 100mg.
- Vantagens apontadas da apresentação comprimido termoestável em relação à cápsula termolábil:
 - a. Aumento da garantia da integridade do produto devido à maior estabilidade;



- b. Aumento da adesão ao tratamento: facilidade para o usuário no armazenamento, transporte, tolerabilidade, administração;
- c. Diminuição de custo logístico;
- d. Dadas às dificuldades geográficas da Região Amazônica, uma melhoria expressiva na Logística, tendo em vista que a formulação termoestável pode ser levada aos municípios mais distantes da capital através de barcos e transporte terrestre, sem a necessidade de caixa de isopor e gelox, o que antes só poderia ser feito com transporte aéreo;
- e. Melhoria para pacientes que não tem refrigerador para armazenagem;
- f. Facilidade para os pacientes que não querem que outros de sua residência — ou que frequentam a sua casa — saibam do seu tratamento, uma vez que não necessitará armazenar na geladeira compartilhada.

Em consonância com as Diretrizes Internacionais que propõem o “Tratamento 2.0” desde 2010, O Ministério da Saúde vem realizando um esforço contínuo de buscar inovações e maior eficiência nas ações voltadas ao cuidado contínuo das pessoas que vivem com HIV/AIDS (PVHA) que resultem em maior cobertura antirretroviral, maior efetividade e, conseqüentemente, maior impacto na saúde dessas pessoas e na saúde pública, em consonância com o movimento mundial no sentido de simplificar os protocolos terapêuticos e os esquemas antirretrovirais prescritos.

Tal simplificação se reflete na utilização de esquemas menos tóxicos, mais convenientes para os pacientes, preferencialmente em dose única diária, e sempre que possível em dose fixa combinada. Essas estratégias têm como foco melhorar a adesão à terapia antirretroviral, que é o principal fator para sustentar a supressão viral e reduzir a emergência de cepas resistentes. Desse modo, é possível melhorar a qualidade de vida das PVHA, reduzir a morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV/Aids, além de reduzir o risco de transmissão do HIV.

Em 2013, o Ministério da Saúde publicou o “Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção do HIV em Adultos” que definiu linhas terapêuticas e esquemas antirretrovirais preferenciais e alternativos. Nesse documento, o uso de medicamentos da classe de Inibidores da Protease, sendo todos potencializados com Ritonavir, passou a ser restrito a pacientes que já apresentaram falha terapêutica aos esquemas de primeira linha, e que necessitam de esquemas de maior potência e barreira genética.

Contudo, apesar do esquema preferencial de primeira linha estar disponível na forma de dose fixa combinada no Brasil, o mesmo não ocorre com os esquemas da segunda linha de tratamento. Assim, devem-se buscar ao máximo outras medidas que garantam maior comodidade a esses esquemas, de forma a garantir o sucesso terapêutico. Isto porque, caso o paciente apresente



falha terapêutica a esquemas de segunda linha, a indicação é que este passe a usar medicamentos de terceira linha, tais como darunavir e raltegravir, os quais apresentam alto custo. Cerca de 3% de PVHA no Brasil fazem uso dessas medicações, e apenas com esses pacientes são gastos cerca de 25% do orçamento de antirretrovirais. Assim, uma melhor adesão a esquemas de segunda linha representa não apenas um grande benefício clínico para as PVHA, como também uma maior sustentabilidade para a política de acesso universal a antirretrovirais no País. Assim, a opção do atazanavir potencializado com o ritonavir termoestável traz como vantagens para adesão a possibilidade de um esquema em dose única diária, com impacto direto na eficácia do tratamento.

Além disso, as recomendações para Profilaxia Pós Exposição ao HIV (PEP) no Brasil foram recentemente atualizadas. A PEP insere-se no conjunto de estratégias da Prevenção Combinada cujo principal objetivo é ampliar as formas de intervenção para evitar novas infecções pelo HIV. Trata-se de uma estratégia de eficácia comprovada, tendo como um dos seus principais limitantes a adesão ao esquema antirretroviral durante todo o período de profilaxia.

O Protocolo de PEP foi recentemente aprovado pela CONITEC, e publicado no Diário Oficial da União (DOU) no dia 23/7/2015. Neste Protocolo foi definido apenas um esquema antirretroviral para todas as categorias de exposição (acidente ocupacional, violência sexual, sexual consentida). O novo esquema recomendado é composto por tenofovir, lamivudina e atazanavir/r. Para elaboração deste novo Protocolo o Ministério da Saúde teve apoio de um Grupo de Trabalho formado por especialistas no tema e do Comitê Técnico Assessor de TARV. O esquema preferencial proposto por ambos os grupos foi um esquema composto por tenofovir, lamivudina e raltegravir. Tal proposição baseia-se no melhor perfil de eventos adversos e tolerabilidade relacionados ao raltegravir. Contudo, como se trata de um medicamento de alto custo, foi feita a preferência pelo atazanavir/r. Tal opção só é possível diante do cenário em que o ritonavir na apresentação termoestável esteja disponível, uma vez que, a adesão é o principal fator limitante da eficácia da PEP, como dito anteriormente.

Caso não haja disponibilidade do ritonavir termoestável as recomendações de PEP deverão ser novamente revistas, e a única opção para o esquema preferencial será o inclusão de inibidor de integrase (raltegravir) no lugar do atazanavir/ritonavir. A seguir é apresentado o cenário de impacto orçamentário baseado em mudanças nas recomendações de esquemas antirretrovirais para PEP caso houvesse indisponibilidade de ritonavir termoestável.



3. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Raltegravir para composição de esquema de PEP

No ano de 2014, foram realizadas cerca de 22 mil dispensas de esquemas antirretrovirais para PEP, que tem duração de 28 dias. Devido a grande diversidade de esquemas realizados para PEP, analisaram-se apenas os principais esquemas dispensados. Assim, o gasto estimado com 97% dos esquemas ARV foi de R\$ 3,8 milhões. Diante da não disponibilidade de ritonavir termoestável, o esquema preferencial para PEP seria composto pelo Raltegravir em substituição ao ATV/r, assim ter-se-ia um gasto de tratamento estimado para o ano de 2014 de cerca de R\$ 18,3 milhões.

A estimativa de dispensas a serem realizadas para PEP em 2015 é de cerca de 24,4 mil. Considerando-se cerca de 23,7 mil como os principais esquemas, no ano de 2015, o gasto estimado com 97% dos esquemas ARV seria de R\$ 4,1 milhões. Diante da não disponibilidade de ritonavir termoestável, ter-se-ia um gasto de tratamento estimado para o ano de 2015 de cerca de R\$ 19,9 milhões. Desse modo, essa mudança de recomendação representaria um aumento de 377% sobre os gastos estimados com ARV.

Análise	2014	2015 ⁽²⁾
Nº de dispensas PEP-2014	22.434	24.426
Com principais esquemas (97%) ⁽¹⁾	21.819	23.756

Fonte: SICLOM

Notas:

- (1) Dentre a lista de esquemas levantados para PEP, utilizou-se as principais para efeito de cálculo do gasto tratamento
- (2) Para essa estimativa, utilizou-se projeção linear, considerando os anos de 2011 a 2014.



A partir desses dados, foram feitos os cálculos de estimativa do gasto tratamento:

LEVANTAMENTO 2014			
Esquema	Nº de dispensas	Gasto dia (R\$)*	Gasto tratamento -28 dias (R\$)
AZL+ LPV	12.228	6,844	2.343.276,10
AZL+ TDF	8.628	5,65	1.364.949,60
AZL+ EFZ	285	3,55	28.329,00
3TC+ EFZ+ TDF	225	4,35	27.405,00
3TC+ LPV+ TDF	220	7,644	47.087,04
3TC+ TDF	233	3	19.572,00
Total	21.819	-	3.830.618,74

Fonte: SICLOM

* Taxa de câmbio de R\$ 2,70

Esquema	Nº de dispensas	Gasto dia (R\$)*	Gasto tratamento -28 dias (R\$)
3TC+TDF+RAL	21.819	29,892	18.261.979,34

Utilizando-se a projeção de número de PEP para 2015 e, considerando o mesmo cenário em termos dos principais esquemas (97%), foram realizados os seguintes cálculos:

PROJEÇÃO 2015			
Esquema	Nº de dispensas	Gasto dia (R\$)*	Gasto tratamento -28 dias (R\$)
AZL+ LPV	13.314	6,844	2.551.388,45
AZL+ TDF	9.394	5,65	1.486.130,80
AZL+ EFZ	310	3,55	30.814,00
3TC+ EFZ+ TDF	245	4,35	29.841,00
3TC+ LPV+ TDF	240	7,644	51.367,68
3TC+ TDF	254	3	21.336,00
Total	23.757	-	4.170.877,93

Fonte: SICLOM

* Taxa de câmbio de R\$ 2,70

Esquema	Nº de dispensas	Gasto dia (R\$)*	Gasto tratamento -28 dias (R\$)
3TC+TDF+RAL	23.757	29,892	19.884.038,83

Essa mudança representaria um aumento de 377% sobre os gastos estimados.



Nesse contexto, a disponibilização da apresentação do ritonavir termoestável torna-se primordial em relação à termolábil, uma vez que as principais diretrizes de tratamento e profilaxia vêm sendo estruturadas a partir dos avanços já ocorridos no SUS quanto à disponibilidade da apresentação do ritonavir termoestável. Assim, o retrocesso quanto à disponibilização da apresentação termolábil significaria não apenas um agravante para a adesão ao tratamento antirretroviral, considerando a dificuldade para armazenar esse medicamento em casa e no ambiente de trabalho, devido ao estigma e preconceito relacionado ao HIV, como também um impacto orçamentário expressivo com os custos de antirretrovirais.

A partir dos argumentos apresentados, o DDAHV/SVS/MS solicitou a apreciação da CONITEC para a exclusão da apresentação em cápsula gelatinosa (mole) termolábil do medicamento ritonavir 100mg da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), diante do advento e disponibilização no SUS da apresentação em comprimido revestido termoestável, que apresenta expressivas vantagens logísticas e terapêuticas para o tratamento antirretroviral e da profilaxia pós-exposição de risco à infecção pelo HIV. Manter-se-ia, portanto, apenas a apresentação do medicamento ritonavir 100mg comprimido revestido.

4. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/08/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a exclusão da apresentação em cápsula gelatinosa (mole) termolábil do medicamento ritonavir 100mg. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 134/2015.

5. DECISÃO

PORTARIA Nº 49, DE 29 DE SETEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de excluir a apresentação
em cápsula gelatinosa (mole) termolábil
do medicamento ritonavir 100mg
no âmbito do Sistema Único de Saúde -
SUS.

O SECRETÁRIO SUBSTITUTO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA



SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica excluída no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS a apresentação em cápsula gelatinosa (mole) termolábil do medicamento ritonavir 100mg.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico:

<http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

LUIZ ARMANDO ERTHAL

Substituto

Publicada no DOU nº 187, pág. 71, de 30/09/2015.