

**Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e
dasabuvir para o tratamento de hepatite
C crônica causada por infecção pelo
genótipo 1 do HCV**

Nº 197

Novembro/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.	RESUMO EXECUTIVO	3
2.	A DOENÇA	7
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	7
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	10
3.	A TECNOLOGIA	15
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	21
5.	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC	24
6.	CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUALIDADE DOS ESTUDOS	35
7.	RESULTADOS	37
7.1	RESULTADOS EM MONOINFECTADOS COM FIBROSE F3/F4	38
7.1.1	Não tratados previamente	38
7.1.3	Falhos de tratamento prévio com inibidores de protease (telaprevir, boceprevir e simeprevir) associados a interferon peguilado e ribavirina	46
7.2.	RESULTADOS EM POPULAÇÕES ESPECIAIS	48
7.2.1.	Coinfectados HCV-1/HIV-1	48
7.2.2.	Pacientes com doença hepática avançada (cirrose descompensada)	51
7.2.3	Utilização de antivirais de ação direta no pós-transplante	56
7.2.4.	Uso de antivirais em pacientes com doença renal crônica e/ou em hemodiálise	58
8.	SEGURANÇA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OMBITASVIR, PARITAPREVIR, RITONAVIR, DASABUVIR E RIBAVIRINA	60
9.	OUTRAS CARACTERÍSTICAS RELEVANTES DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE HEPATITE C	60
10.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	64
	CUSTOS E QUALIDADE DE VIDA	68
11.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	71



12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	76
13.	RECOMENDAÇÕES DA CONITEC.....	77
14.	CONSULTA PÚBLICA	78
15.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	91
16.	DECISÃO	91
17.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	93



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg); ombitasvir (25 mg) e dasabuvir (500 mg) (VIEKIRA PAK®)

Indicação: HEPATITE C CRÔNICA CAUSADA PELO GENÓTIPO 1 DO HCV

Demandante: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA®

Contexto: A hepatite C é uma doença sistêmica crônica caracterizada por processo inflamatório hepático crônico que se inicia alguns meses depois da infecção e, ao longo de décadas leva a dano celular contínuo, comprometimento do funcionamento hepático e a quadros clínicos de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular. Além disso, a doença se caracteriza por manifestações sistêmicas extra-hepáticas de natureza predominantemente linfoproliferativa, como a crioglobulinemia. O Ministério da Saúde elaborou e disponibilizou, em julho de 2015, Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para o tratamento da doença e o SUS faz a oferta de toda a linha de cuidado prevista no referido protocolo, que inclui além do diagnóstico, o tratamento por meio de medicamentos com associações entre antivirais de ação direta para todos os genótipos do vírus da hepatite C. Atualmente experimentou-se uma rápida evolução no tratamento da hepatite C, observando-se grande quantidade de estudos clínicos, pedidos de patentes e de registros em Agências reguladoras de medicamentos em todo o mundo, de forma que o monitoramento do horizonte tecnológico é peça fundamental na avaliação de medicamentos para a incorporação em sistemas de saúde como o SUS. O medicamento em análise nesse relatório, uma associação entre três antivirais de ação direta, é indicada para o tratamento de hepatite C causada por infecção pelo genótipo 1 em indivíduos não tratados previamente ou em falhos de tratamento prévio com peguinterferon e ribavirina.

Pergunta: *“A terapia tripla com veruprevirⁱ, ombitasvir e dasabuvir é mais eficaz para aumentar as taxas de resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C (Genótipo 1) em comparação com a associação de medicamentos proposta pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (simeprevir + sofosbuvir e daclatasvir + sofosbuvir).”*

ⁱ Veruprevir em associação a ritonavir. Não existe no Brasil o medicamento sem a inclusão de ritonavir.



Evidências científicas: Não foram identificados estudos de comparação direta entre o medicamento que é alvo da proposta de incorporação e os medicamentos que estão incorporados ao SUS. Dessa forma, com o objetivo de avaliar a eficácia dos tratamentos para hepatite C baseados em associações entre antivirais de ação direta disponíveis no Brasil e outros países do mundo, foram avaliados 52 estudos entre intervencionais e observacionais. Avaliaram-se estudos que incluíam pacientes com fibrose avançada e cirrose, além de outras populações como os coinfectados com HIV, doentes renais crônicos, pós-transplantados e indivíduos com doença hepática avançada. Com relação à eficácia dos medicamentos, as taxas de resposta identificadas para indivíduos não tratados previamente e falhos de resposta prévia a interferon foram muito semelhantes (90 a 100%) para os medicamentos avaliados, entretanto, alguns dos medicamentos demonstraram ação mais pronunciada no subtipo 1b, associada à necessidade da adição de ribavirina e aumento do tempo de tratamento para melhorar as taxas de resposta no subtipo 1a. Alguns dos tratamentos avaliados mantêm altas taxas de resposta em indivíduos com cirrose. A combinação entre veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir não foi estudada em indivíduos falhos de tratamento prévio com inibidores de protease ou com sofosbuvir ou mesmo naqueles com doença hepática avançada (cirrose descompensada). Em indivíduos pós-transplantados, essa combinação foi estudada em pacientes com grau de fibrose menor que F2 em comparação com outros tratamentos que tiveram a eficácia avaliada em populações com maior dano hepático. Além disso, há necessidade de ajuste de dose para pacientes em uso de imunossuppressores. Em indivíduos com HIV, não se incluíram nos estudos clínicos com veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir aqueles que faziam uso de efavirenz, antiviral de primeira linha de uso no Brasil. Já os estudos com essa associação em pacientes com doença renal crônica incluíram poucos pacientes limitando a conclusões sobre a eficácia desse tratamento nessa população. Além disso, a associação entre veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir não é pangotípica e é atualmente indicada para o genótipo 1 apenas, possui baixa barreira à resistência e o tratamento envolve maior número de comprimidos e posologia mais desfavorável, com duas administrações diárias, o que implicaria em aumento da complexidade do tratamento para o paciente e provável repercussão na adesão, em um momento em que a tendência para o tratamento dessa doença é eliminar os chamados coquetéis de medicamentos e simplificar o diagnóstico por meio da utilização de tratamentos pangotípicos.



Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo efetividade comparando o tratamento com ViekiraPak® e os tratamentos preconizados no PCDT de hepatite C do Ministério da Saúde contra a história natural da doença. Os dados de efetividade foram obtidos do relatório 164 da Conitec que tratou sobre a incorporação dos medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir, assim como os custos destes tratamentos, já os custos relacionados ao ViekiraPak® foram conforme a proposta feita pela empresa. As razões de custo efetividade incremental obtidas foram as seguintes: Viekira Pak® - R\$6.300/QALY; sofosbuvir e daclatasvir 12 semanas - 6.413 R\$/QALY; sofosbuvir e daclatasvir 24 semanas - 14.026 R\$/QALY; Daclatasvir, peguinterferon e ribavirina - 5.344 R\$/QALY; sofosbuvir e simeprevir - 6.962 R\$/QALY. Devido ao fato de não haver comprovação de superioridade do tratamento com ViekiraPak® sobre os tratamentos com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir, foi realizada, pelos técnicos do DGITS, uma análise de custo minimização considerando as terapias atualizadas conforme a última versão do PCDT e os preços praticados pelo Ministério da Saúde na compra dos medicamentos sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir

Análise de Impacto Orçamentário: A análise de impacto orçamentário foi refeita pelos técnicos do DGITS a fim de considerar apenas os últimos preços praticados pelo Ministério da Saúde e tratamentos preconizados pelo PCDT. A análise estimou que no primeiro ano de incorporação o impacto orçamentário pode variar entre aproximadamente R\$ 4,5 e 40 milhões, enquanto para os próximos 5 anos pode variar entre R\$ 40 e 367 milhões dependendo da taxa de utilização do novo tratamento.

Recomendação da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 39ª reunião do plenário realizada no dia 02 de setembro de 2015 decidiram, por unanimidade, pela não incorporação de Viekira Pak® para o tratamento de hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 no SUS.

Consulta pública: A consulta pública nº 26/2015 referente ao relatório intitulado: “veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV” foi realizada entre os dias 21/09/2015 a 13/10/2015. Ao todo, foram recebidas 652 contribuições, sendo 149 por meio do formulário destinado a receber contribuições relacionadas à “experiência ou opinião” e 503 no formulário para contribuições “técnico-científicas”. Concluiu-se após a análise das contribuições que em função da impossibilidade de utilização desse medicamento em indivíduos com cirrose mais avançada, que são o alvo do programa de tratamento brasileiro, da dificuldade da identificação de



parâmetros claros que pudessem balizar a escolha com segurança do estágio da doença mais apropriado para a indicação de Viekira Pak® e da necessidade de constante monitoramento de pacientes com cirrose em uso do medicamento o que implicaria em maior custo e complexidade para o sistema, em um contexto de rápida obsolescência de tecnologias voltadas ao tratamento de hepatite C, decidiu-se não recomendar a incorporação de Viekira Pak® ao SUS.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/11/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV, no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 161/2015.

Decisão: A decisão de não incorporação foi publicada no DOU nº 222, pág. 104, de 20 de novembro de 2015 por meio da Portaria Nº 66 de 19 de novembro de 2015.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

Hepatite é o termo médico utilizado para descrever de forma genérica o processo inflamatório hepático causado por uma variedade de fatores etiológicos, incluindo infecção por diferentes vírus, entre os quais os agentes etiológicos das hepatites A, B, C, D e E (WHO, 2002).

O vírus da hepatite C (HCV) pertence à família *Flaviviridae* e ao gênero *Hepacivirus* que abriga, sob a mesma espécie, vírus com significativa variabilidade genética e distribuição geográfica, que podem ser agrupados em pelo menos seis genótipos (HCV1-HCV6). Identificam-se também entre os genótipos diferentes subtipos, dos quais os mais frequentemente encontrados em países ocidentais são 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a e 6a (SIMMONDS, 2013). No Brasil, há predominância dos subtipos 1a, 1b, 2a, 2b e 3, com maior prevalência do genótipo 1 na maioria das regiões do país (BRASIL, 2011). Estimou-se que, entre os casos da doença notificados em 2010 no Brasil, pouco mais de 65% decorriam de infecção pelo genótipo 1 e outros 30% pelo genótipo 3 (BRASIL, 2012-a).

Modelo atualmente aceito para organização genética e processamento de proteínas pelo HCV em seu ciclo de replicação considera que a única cadeia de RNA de polaridade positiva que o compõe é dividida em região 5' não codificante, incluindo um sítio interno de entrada ribossomal, cadeia codificante que se traduz em proteínas estruturais e não-estruturais e região 3' não codificante. As proteínas estruturais compreendem a do capsídeo e duas glicoproteínas de envelope E1 e E2, enquanto as não-estruturais abrangem as proteases NS2, NS3 e NS4A, as proteínas NS4B/NS5A e a enzima NS5B, uma RNA polimerase RNA-dependente. Há ainda uma proteína de membrana que funciona como canal iônico (p7) (MORADPOUR; PENIN, 2013) (SIMMONDS, 2013).

As proteínas virais interferem em processos metabólicos e imunológicos dos hospedeiros alterando-os de forma a favorecer a patogênese viral por meio da indução de estresse oxidativo em hepatócitos e células sanguíneas, alterações no metabolismo de lipídeos, resistência à insulina e do desenvolvimento de esteatose hepática. Além disso,



induzem e modulam a produção de intermediários pró-inflamatórios envolvidos nos processos de dano celular e fibrose. (YAMANE *et al.*, 2013).

A enzima NS5B está associada à iniciação da síntese e alongamento da fita de RNA durante o processo de infecção e replicação viral que ocorre a uma velocidade de 10^{12} vírions por dia com taxa de erro de 10^{-4} por nucleotídeo incorporado, resultando em alta taxa de mutação e variabilidade genética (formação de quasispécies, ou mistura de variantes virais). Uma vez estabelecida a infecção, a carga viral aumenta de forma considerável nas primeiras semanas, mas o processo inflamatório se inicia alguns meses depois e, ao longo de décadas leva a dano celular contínuo e a quadros clínicos de fibrose, cirrose e carcinoma hepatocelular, os quais dependem, entretanto, de complexas inter-relações entre características específicas dos hospedeiros (resposta imunológica) e dos vírus infectantes para progredirem (LINDENBACH; RICE, 2005) (LOHMANN, 2013).

A doença pode cursar de forma assintomática em cerca de 70% dos pacientes, nos seis primeiros meses após a infecção. Em pacientes sintomáticos, o quadro clínico se caracteriza por icterícia (colestase), fadiga, náusea, vômitos, febrícula e dor e involui entre 6 a 12 semanas. Passado esse período, 54 a 86% dos adultos infectados seguem para a fase crônica, enquanto se observa clareamento virológico espontâneo nos restantes, o que é favorecido pela presença no genoma do hospedeiro de determinadas formas polimórficas do gene IL28B, codificante de interferon $\lambda 3$ e também pela magnitude da resposta imunológica celular envolvendo linfócitos T citotóxicos e *Natural Killers*, entre outros fatores (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012) (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013).

Como na forma aguda, a maioria dos casos crônicos em monoinfectadosⁱⁱ cursa de forma insidiosa para complicações de origem hepatocelular como cirrose, que se desenvolve em 15 a 51% dos casos e é a principal causa de transplante hepático no Brasil; descompensação hepática que acomete 3 a 6% dos pacientes crônicos por ano e carcinoma hepatocelular, presente em 1 a 5% dos casos a cada ano. Estabeleceram-se como fatores de risco para progressão da doença pertencer ao sexo masculino ou à raça negra, idade maior que 40 anos, imunossupressão (coinfecção por HIV, por exemplo), coinfecção por HBV, diabetes e resistência à insulina, obesidade, esteatose hepática, genótipo IL28B e genótipo viral. É importante ressaltar que a essas taxas de progressão tem como referência o paciente com fibrose avançada e cirrose, estágios caracterizados por maior risco de desenvolvimento de

ⁱⁱ Pacientes infectados apenas pelo vírus da hepatite C e ao mesmo tempo por um único subtipo desse vírus.



complicações clínicas (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012) (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013).

Durante o curso da doença na fase crônica pré-clínica o principal propulsor de complicações hepáticas e das manifestações sistêmicas decorrentes é a fibrose cicatricial, cuja evolução ao longo de décadas pode gerar alterações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas no fígado com comprometimento hemodinâmico e funcional do órgão (HOEFS *et al.*, 2011). As principais manifestações clínicas decorrentes da perda de eficiência circulatória são hipertensão portal, desenvolvimento de varizes gastroesofágicas, ascite e risco aumentado de hemorragia gastrointestinal, a qual é uma das principais causas de mortalidade em pacientes com cirrose já em fase de descompensação da doença (JUNIOR *et al.*, 2009) (FRANCHIS, 2006) (STRAUSS, 2006). A perda da função metabólica associada ao desvio da circulação portal compromete a metabolização de compostos nitrogenados provenientes do intestino, quadro predisponente ao desenvolvimento de encefalopatia hepática, síndrome neuropsiquiátrica que se manifesta pela perda de funções cognitivas, mas também por outros sintomas graves e debilitantes.

A fase crônica se caracteriza também pela presença de manifestações extra-hepáticas (ME) de natureza predominantemente linfoproliferativa, observadas em 40 a 74% dos indivíduos. Dentre as ME se destaca a crioglobulinemia, que em 3 a 30% dos portadores pode causar manifestações clínicas relevantes como vasculite sistêmica, polineuropatia periférica e glomerulonefrite, presente em 30 a 36% dos casos. Outras ME relevantes incluem resistência à insulina, diabetes tipo 2, tireoidite, Síndrome de Sjögren e complicações do sistema nervoso central como depressão, fadiga e comprometimento de funções cognitivas (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012) (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013) (CRAXI; LAFFI; ZIGNEGO, 2008). Dessa forma, a fase crônica da doença é bastante complexa do ponto de vista clínico-patológico, apresentando múltiplos estágios que se caracterizam por diversos níveis de inflamação, necrose e dano hepático, além de diferentes prognósticos e respostas aos tratamentos utilizados.

A infecção por HCV está associada a um maior risco de mortalidade relacionada ou não à doença hepática, em contraste, a ausência do vírus, em pacientes tratados, pode se traduzir em risco de mortalidade similar ao da população não infectada em alguns indivíduos, entretanto, essa relação não está totalmente consolidada. As taxas de mortalidade por todas as causas em pacientes infectados dependem amplamente das características das populações



estudadas, tais como estágio da doença, a prevalência de comorbidades, como HIV, uso de drogas injetáveis e predominância de transmissão por exposição iatrogênica (MAASOUMY; WEDEMEYER, 2012) (HAJARIZADEH; GREBELY; DORE, 2013) (WHO, 2014).

A soroprevalência mundial da hepatite C variou de 2,3% para 2,8% no período de 1990 a 2005, o que significou um aumento de 63 milhões de infectados no mundo, com distribuições continentais heterogêneas. Em 2005, a prevalência na América Latina variava entre 1,0 e 1,4%, com maior frequência para a faixa etária entre 55 e 64 anos de idade (3,0%).

No Brasil a prevalência global resultado de estudo sorológico realizado entre 2005 e 2009 abrangendo faixa etária de 10 a 69 anos foi de 1,38% (IC 95% 1,12 a 1,64). Entre 2006 e 2010, a taxa média de detecção da hepatite C no Brasil oscilou entre 5,0 e 5,4 por 100.000 habitantes, com alta variabilidade entre os estados.

Com relação às características da população, se observaram as maiores taxas de detecção para a faixa etária de 55 a 59 anos (15,8%) e para a raça/cor branca (68,1%). Os mecanismos mais prováveis de infecção foram o uso de drogas (27,4%), seguido por transfusão sanguínea (26,9%) e contato sexual (18,5%)ⁱⁱⁱ. A maioria dos casos foi detectada na fase crônica da doença (97,9%), enquanto pequena parte em outros estágios, 1,9% na fase aguda e 0,2% de casos fulminantes.

Apesar de problemas relacionados à subnotificação, se relatou prevalência variável entre as regiões brasileiras, desde valores mais baixos para a região Nordeste (0,7%) e o Distrito Federal (0,8%), até valores intermediários para as regiões Centro-Oeste e Sudeste (1,3%) e Sul (1,2%) e mais altos para a região Norte (2,1%) (BRASIL, 2011) (BRASIL, 2012-a) (HANAIH *et al.*, 2013). Entretanto, segundo o Ministério da saúde, atualmente, 86% dos casos notificados de hepatite C concentram-se nas regiões Sul e Sudeste.

2.2 Tratamento recomendado

O enfrentamento das hepatites virais no Brasil tem importantes marcos legais nas Portarias 263 de 2002 e 2.080 de 2003, que instituíram o Programa Nacional para a prevenção e controle das hepatites virais e estabeleceram, entre os entes federativos, as competências

ⁱⁱⁱ O mecanismo de transmissão é um dos campos com mais baixo preenchimento pelos pacientes e, portanto, essas informações são muito imprecisas.



para a condução das ações de saúde propostas em diferentes níveis assistenciais, estruturando uma rede hierarquizada e regionalizada de atenção para essas doenças.

As hepatites virais já constavam entre as doenças de notificação compulsória desde a década de noventa, mas a instituição do Programa Nacional ampliou as ações de prevenção e vigilância epidemiológica, com destaque para a organização de serviços de diagnóstico em centros de testagem e aconselhamento estaduais, em 2004, e a realização de campanhas informativas nos anos subsequentes. A aproximação dos serviços diagnósticos das realidades estaduais e a busca ativa por pacientes constituem peças fundamentais no combate a doenças assintomáticas, de curso insidioso e com alta taxa de cronicidade como a hepatite C. O diagnóstico tardio, já em estágios mais avançados, se apresenta como um dos principais problemas a serem combatidos no enfrentamento à doença.

Paralelamente, se instituiu comitê técnico para elaboração de protocolos visando à padronização e qualificação dos procedimentos e critérios de diagnóstico empregados nos centros de triagem, além da criação de comitês estaduais de apoio à implantação dessas diretrizes.

Nesse contexto, a taxa de detecção da hepatite C aumentou de 0,1 para 5,4 por 100.000 habitantes entre 1999 e 2010, com distribuição ainda heterogênea entre as regiões da federação de maneira que, na série histórica, o maior número de casos provém das regiões sul e sudeste (BRASIL 2011-a).

Da mesma forma, é por meio da rede de atenção e das linhas de cuidado, já estruturadas no país, que se promovem o acesso e o acompanhamento integrais ao tratamento dessas doenças. Entre as ações estratégicas que subsidiam esse processo se destacam a incorporação de medicamentos e outras tecnologias e a elaboração de protocolos de tratamento pelo Ministério da Saúde.

O tratamento medicamentoso da hepatite C tem evoluído consideravelmente desde a identificação do vírus causador da doença no final da década de oitenta. Durante a década de noventa, o tratamento era conduzido por meio de terapia com interferon, até que se demonstrou a maior eficácia da associação entre esse medicamento e ribavirina, um antiviral com atividade imunomodulatória, no cuidado a esses pacientes. Ainda que mais eficaz, a terapia dupla não beneficiava todos os infectados, de forma que alguns subgrupos de pacientes respondiam mal à terapia e era alto o índice de evasão.



Nesse mesmo período, associações entre antivirais com diferentes mecanismos de ação vinham sendo empregadas com sucesso no tratamento de pacientes com HIV/AIDS e, dessa forma, essa estratégia foi também utilizada em esquemas de tratamento para hepatite C.

Assim, se agregaram à terapia dupla antivirais de ação direta com o objetivo de aumentar a eficácia de tratamento por meio de um possível sinergismo de ações, especialmente em pacientes difíceis de tratar, como é o caso dos portadores do genótipo 1 em estágios mais avançados da doença. Foram incorporados os primeiros antivirais de ação direta ao SUS, telaprevir e boceprevir, administrados em associação a interferon peguilado e ribavirina, as denominadas terapias triplas.

O direcionamento dessa estratégia de tratamento para esses pacientes considerou importantes fatores prognósticos de pior resposta presentes nessa população e as taxas mais baixas de resposta, associadas a maior prevalência de recidivas e abandono ao tratamento. Dessa forma, na vigência da terapia dupla, existia um contingente de pacientes que não se beneficiava com os tratamentos e permanecia em progressão do comprometimento hepático. Entretanto, a inclusão de telaprevir e boceprevir ainda não foi capaz de atender totalmente essa demanda, uma vez que os tratamentos não eram bem tolerados por indivíduos com cirrose e nem preconizados para outros subgrupos mais difíceis de tratar como os pós-transplantados, aqueles com cirrose hepática avançada (Child-Pugh B e C) e indivíduos com doença renal crônica.

Atualmente, o algoritmo de tratamento da hepatite C crônica no Sistema Único de Saúde consiste, para o genótipo 1, na associação entre antivirais de ação direta (sofosbuvir e simeprevir e sofosbuvir e daclatasvir), sem a inclusão de interferon. Segundo o protocolo de tratamento da hepatite C: *“o objetivo principal do tratamento é a erradicação do vírus. Espera-se, assim, aumentar a expectativa e a qualidade de vida do paciente, diminuir a incidência de complicações da doença hepática crônica e reduzir a transmissão do HCV. Pretende-se com o tratamento evitar os desfechos primários da progressão da infecção, como cirrose, carcinoma hepatocelular e óbito.”* A erradicação do vírus por meio do tratamento é constatada com o resultado de HCV-RNA indetectável na 12ª ou 24ª semana de seguimento pós-tratamento, conforme o regime terapêutico instituído. Essa condição caracteriza a resposta virológica



sustentada^{iv} (RVS), evitar a progressão do dano hepático, diminuir o risco de transmissão e aumentar a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, *“nos pacientes com cirrose hepática instalada, a erradicação do HCV não remove o risco de hepatocarcinoma ou descompensação clínica.”*

A terapia está indicada nos pacientes que apresentem resultados de exame indicando fibrose hepática avançada (METAVIR F3 ou F4). Os tratamentos atuais permitem tratar com altas taxas de resposta e por períodos curtos de 12 semanas indivíduos com fibrose avançada e cirrose. Permitem ainda tratar indivíduos falhos de tratamento prévios com terapia dupla e terapia tripla com telaprevir ou boceprevir. Possibilita-se também o tratamento de indivíduos com cirrose avançada (Child-Pugh B e C), pós-transplantados (transplante hepático) e coinfectados com HIV e HVC.

Segundo o protocolo indica-se também o tratamento imediato nas seguintes situações clínicas: manifestações extra-hepáticas com acometimento neurológico motor incapacitante, porfiria cutânea, líquen plano grave com envolvimento de mucosa; crioglobulinemia com manifestação em órgão-alvo (olhos, pulmão, sistema nervoso periférico e central), glomerulonefrite, vasculites e poliarterite nodosa; sinais clínicos ou evidências ecográficas sugestivas de cirrose hepática (varizes de esôfago, ascite, alterações da morfologia hepática compatíveis com cirrose); insuficiência hepática e ausência de carcinoma hepatocelular, independentemente da necessidade de transplante hepático; insuficiência renal crônica; púrpura trombocitopênica idiopática (PTI); pós-transplante de fígado e de outros órgãos sólidos ; linfoma, gamopatia monoclonal, mieloma múltiplo e outras doenças hematológicas malignas e biópsia hepática com resultado METAVIR F2 presente há mais de três anos.

Dessa forma, apresenta-se um amplo espectro de situações clínicas que podem coexistir com a hepatite viral C e que estão previstas no protocolo de tratamento, demonstrando a complexidade do manejo de hepatite C crônica, principalmente em populações em maior risco de evolução da doença e aquelas que se enquadram em situações especiais. Demonstrou-se que os tratamentos atualmente aprovados no SUS são capazes de promover a erradicação viral em indivíduos antes excluídos do tratamento e que permaneciam em evolução da doença. Dessa forma, expandiu-se o acesso ao tratamento.

Retomando a evolução do tratamento no Brasil, outro aspecto crítico que se considera na terapia antiviral é o desenvolvimento de resistência aos medicamentos empregados.

^{iv} A resposta virológica sustentada (RVS) é definida como a ausência de RNA viral detectável na 24ª semana após o final do tratamento. A RVS se correlaciona com diminuição do dano hepático por progressão da doença e da mortalidade.



Telaprevir e boceprevir, por exemplo, inibidores do complexo NS3-4A, eram menos eficazes em monoterapia porque selecionam variantes virais resistentes que podiam se replicar no hospedeiro, fato que obrigava a associação com interferon e ribavirina, eficazes contra formas selvagens e variantes resistentes do HCV (deLEMOs; CHUNG, 2014). Inibidores da protease NS3-4A possuíam baixa barreira à resistência, o que significa que o número de mutações virais necessárias para que se atingisse resistência a esses compostos era baixa e podia determinar taxas mais altas de recidivas e respostas parciais aos tratamentos com esses medicamentos.

Além disso, a estrutura do complexo proteico NS3-4A é pouco conservada entre os genótipos e subtipos do HCV, limitando a utilização de inibidores desse tipo a infecções por determinados genótipos virais (NAJERA, 2013).

Dessa forma outros alvos moleculares foram explorados no desenvolvimento de fármacos com potencial antiviral, que são as proteínas NS5A e NS5B, essa última foco de diferentes estratégias de inibição.

Uma série de fármacos com ação direta na RNA polimerase NS5B vem sendo desenvolvidos ao longo das últimas décadas, e podem ser classificados em análogos de nucleotídeos e não-nucleotídeos, de acordo com o mecanismo de ação e sítio em que atuam na estrutura terciária da enzima (MEMBRENO; LAWITZ, 2011). Os primeiros atuam no sítio ativo se incorporando à cadeia de RNA em formação de forma a interromper esse processo e por consequência prejudicar replicação viral. Os não-nucleotídeos atuam em sítios alostéricos da enzima de forma a interferir em mudanças conformacionais necessárias para a atividade catalítica.

A associação entre esses antivirais com diferentes mecanismos de ação consiste hoje na forma mais avançada de tratamento para a hepatite C. Esses tratamentos são mais eficazes, mais seguros e dispensam a utilização de interferon, uma vez que possuem maior barreira à resistência viral. Atualmente uma série de associações entre diferentes antivirais de ação direta vem sendo avaliadas em estudos clínicos e têm sido registradas nas agências de vigilância sanitária e regulação de medicamentos do Brasil e do mundo.

Por meio de tratamento com a maioria dessas associações atingem-se taxas de negatificação viral bem mais altas do que as que historicamente se observavam para os tratamentos com inibidores de protease de primeira onda. Apesar de possuírem eficácias muito semelhantes esses medicamentos diferem em outras características como a amplitude do espectro de ação entre os genótipos do vírus da hepatite C, potencial para interações



medicamentosas, número de comprimidos, tempo de tratamento, barreira à resistência viral, entre outras. O objetivo desse trabalho é avaliar a eficácia, segurança e outros aspectos relevantes ao tratamento da hepatite C da associação entre os antivirais de ação direta ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir em associação ou não a ribavirina.

3. A TECNOLOGIA

Ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado, ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado^v

Tipo: Medicamento/Intervenção terapêutica

Princípios Ativos: comprimido “AV1” de liberação imediata- ombitasvir hidratado; ritonavir e veruprevir di-hidratado e comprimido “AV2” de liberação imediata – dasabuvir sódico monoidratado.

Excipientes: comprimido “AV1” - copovidona, tocofersolana, monolaurato de propilenoglicol, monolaurato de sorbitana, dióxido de silício, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e óxido férrico. Comprimido “AV2” - celulose microcristalina, lactose monoidratada, copovidona, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, água purificada, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido férrico, óxido de ferro preto.

Via de administração: oral

Nome comercial: VIEKIRA PAK®

Fabricante: Abbvie Farmacêutica Ltda®

Registro na ANVISA: 04/2015

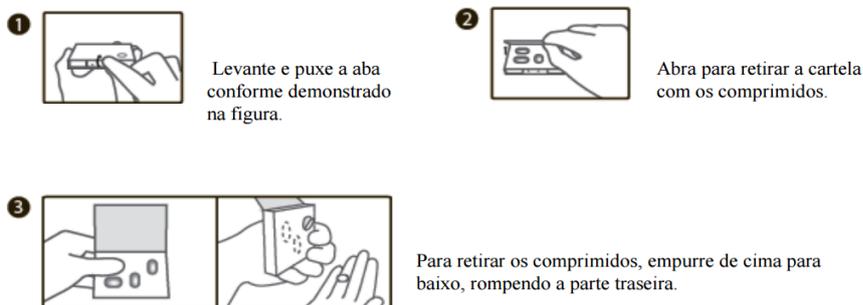
^v À exceção do ritonavir, nenhum dos princípios ativos consta no Manual de Denominações Brasileiras de 2013 (MDCB, 2013) e dessa forma optou-se por incluir a mesma nomenclatura constante na Portaria que concedeu o registro ao medicamento.



Indicação aprovada na Anvisa: Este medicamento é destinado ao tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C genótipo 1, incluindo pacientes com cirrose compensada. A duração do tratamento e adição de ribavirina são dependentes da população de pacientes.

Indicação proposta pelo demandante: O medicamento é indicado no tratamento de pacientes com hepatite C, **genótipo 1** que apresentam **fibrose hepática avançada – cirrose**.

Apresentação: Caixa com 112 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais cada uma contendo 7 cartelas com 4 comprimidos revestidos cada (2 comprimidos revestidos de ombitasvir + veruprevir + ritonavir e 2 comprimidos revestidos de dasabuvir). O comprimido revestido contendo 75 mg de veruprevir/50 mg de ritonavir/12,5 mg de ombitasvir é apresentado como **comprimido de coloração rosa, revestido, oblongo, biconvexo, com gravação “AV1” em um dos lados**. O comprimido revestido contendo 250 mg de dasabuvir é apresentado como **comprimido de coloração bege, revestido, forma oval, com gravação “AV2” em um dos lados**.



VIEKIRA PAK deve ser administrado com alimentação independente do conteúdo de gorduras ou calorias.

Figura 1 – Representação gráfica da embalagem do medicamento



Posologia e Forma de Administração: A dose oral recomendada é de **dois** comprimidos revestidos de 75 mg de veruprevir/ 50 mg de ritonavir/ 12,5 mg de ombitasvir uma vez a dia (pela manhã) e **um** comprimido revestido de 250 mg de dasabuvir **duas** vezes ao dia (pela manhã e noite). VIEKIRA PAK® é utilizado em combinação com ribavirina em certas populações de pacientes, CONFORME TABELA ABAIXO. Para maximizar a absorção, VIEKIRA PAK® **deve ser administrado com alimentação** independente do conteúdo de gorduras ou calorias.

Tabela 1 – Esquemas de tratamento constantes na bula do medicamento VIEKIRA PAK®

População de pacientes	Tratamento	Duração
Genótipo 1b sem cirrose	VIEKIRA PAK®	12 semanas
Genótipo 1a sem cirrose	VIEKIRA PAK® +/- ribavirina ^a	12 semanas
Genótipo 1 com cirrose	VIEKIRA PAK® + ribavirina	12 ou 24 semanas ^b

a VIEKIRA PAK® sem ribavirina pode ser considerado como uma opção terapêutica para o tratamento de pacientes infectados pelo **genótipo 1a** sem cirrose que nunca receberam tratamento anterior para infecção por HCV e que são intolerantes ou ineligíveis para ribavirina. A decisão do tratamento deve ser guiada por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos e as terapias alternativas disponíveis para o paciente.

b A duração de tratamento de **24 semanas** de VIEKIRA PAK® e ribavirina é recomendada para pacientes com infecção pelo **genótipo 1a com cirrose e que tiveram resposta anterior nula ao tratamento com interferon (IFN) e ribavirina.**

Nota: Em casos de infecção por subtipo desconhecido de genótipo 1 ou infecção mista pelo genótipo 1, o tratamento recomendado é VIEKIRA PAK® + ribavirina.



Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação sem impostos	Preço Máximo de Venda ao Governo
Caixa com 112 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais cada uma contendo 7 cartelas com 4 comprimidos revestidos cada. Suficiente para 4 semanas de tratamento.	US\$ 3.166,67 (R\$ 9.773,26) pela caixa com 112 comprimidos (tratamento para 4 semanas)**, ou US\$ 9.500,00 (R\$ 29.319,79) por 12 semanas de tratamento	Ainda não incluído na tabela CMED atualizada em 22/06/2015

Valor obtido pela divisão do preço de incorporação proposto pela demandante que é de **US\$ 9.500,00 dólares para tratamento de 12 semanas (R\$ 29.319,79) pelo número de caixas com 112 comprimidos (unidade de apresentação) necessárias ao tratamento por esse período (3 caixas para 12 semanas, 336 comprimidos).

NOTA 1: Para grupos específicos de pacientes se recomenda em bula tratamento por 24 semanas, o que duplicaria o custo do tratamento (**US\$ 19.000,00 (R\$ 58.757,17)**).

NOTA 2: Para alguns pacientes se recomenda o uso de ribavirina em associação ao VIEKIRA PAK® o que implica em custos adicionais ao tratamento. A dose de ribavirina recomendada é de 1000 mg/dia para pacientes com peso menor do que 75 kg e 1200 mg/dia para pacientes com peso maior do que 75 kg. Considerando o valor unitário da cápsula de 250 mg de ribavirina como R\$ 0,14 (valor da última compra do MS informado pela SPO-MS) o valor adicionado ao custo do tratamento pode variar entre **R\$ 47,00 e R\$ 118,00**.

NOTA 3: Taxa de câmbio utilizada foi de 1USD= R\$ 3,09, a mesma praticada na compra dos medicamentos sofosbuvir e daclatasvir pelo Ministério da Saúde.

Contraindicações: Se VIEKIRA PAK® for administrado com ribavirina, as contraindicações à ribavirina também são aplicadas a esta combinação. O uso da ribavirina é contraindicado para gestantes e para homens com parceiras grávidas, o uso de VIEKIRA PAK® com ribavirina também é contraindicado para estas populações. O uso isolado de VIEKIRA PAK® não é contraindicado durante a gravidez, no entanto seu uso deve ser realizado com cautela, quando o benefício é maior do que o risco. VIEKIRA PAK® é **contraindicado para pacientes com insuficiência hepática severa (Child-Pugh C)** e pacientes com conhecida hipersensibilidade a qualquer um de seus componentes. Medicamentos para os quais altos níveis plasmáticos estão associados a eventos adversos sérios e que são sensíveis a substratos de CYP3A não



devem ser coadministrados com VIEKIRA PAK[®]. Medicamentos que são fortes inibidores de CYP2C8 podem aumentar as concentrações plasmáticas do dasabuvir e não devem ser administrados concomitantemente ao VIEKIRA PAK[®]. Medicamentos que são moderados ou fortes indutores de CYP3A podem resultar em substancial diminuição das concentrações plasmáticas do veruprevir, ombitasvir e dasabuvir e não devem ser administrados concomitantemente ao VIEKIRA PAK[®]. Fortes indutores do CYP2C8 podem resultar em substancial diminuição das concentrações plasmáticas do dasabuvir e não devem ser administrados juntamente ao VIEKIRA PAK[®]. O uso dos seguintes medicamentos é contraindicado com VIEKIRA PAK[®]: - cloridrato de alfuzosina; - astemizol, terfenadina; - blonanserina; - carbamazepina, fenitoína, fenobarbital; - cisaprida; - efavirenz; - **medicamentos que contém etinilestradiol, como contraceptivos orais**; - ácido fusídico; - ergotamina, di-hidroergotamina, ergonovina, metilergonovina; - genfibrozila, lovastatina, sinvastatina; - midazolam oral, triazolam; - pimizida; - rifampicina; - salmeterol; - Erva de São João (*Hypericum perforatum*); - sildenafil (quando utilizada para o tratamento de hipertensão arterial pulmonar).

Precauções: O uso concomitante com outros antivirais de ação direta além de dasabuvir e/ou ribavirina não foi estudado e não é recomendado. Como o uso da ribavirina é contraindicado para gestantes e para homens com parceiras grávidas, o uso de VIEKIRA PAK[®] com ribavirina também é contraindicado para estas populações. O uso isolado de VIEKIRA PAK[®] não é contraindicado durante a gravidez, no entanto seu uso deve ser realizado com cautela, quando o benefício é maior do que o risco. A ribavirina pode causar defeitos congênitos e/ou morte de fetos expostos. Extremo cuidado deve ser tomado para evitar gravidez em pacientes mulheres e em parceiras de pacientes homens, já que efeitos teratogênicos e/ou embrionários significantes foram demonstrados em todas as espécies de animais expostos a ribavirina, por isso ribavirina é contraindicada em gestantes e em parceiros de gestantes. A ribavirina não deve ser iniciada a menos que um teste negativo de gravidez seja obtido imediatamente antes do início da terapia. Pacientes mulheres que podem engravidar e seus parceiros assim como pacientes homens e suas parceiras **devem utilizar ao menos duas formas efetivas de contracepção durante o tratamento** e por, ao menos, 6 meses após a conclusão da terapia. Testes mensais de gravidez devem ser realizados durante este período. Se VIEKIRA PAK[®] for administrado com ribavirina, as advertências e precauções para ribavirina também são aplicáveis **para o regime de combinação**. Elevações transitórias e assintomáticas de alanina aminotransferase (ALT) 5 vezes acima do normal foram observadas em menos de 1% dos



pacientes, sendo mais frequentes em mulheres que faziam uso de etinilestradiol. **Não se recomenda o uso concomitante de medicamentos sistêmicos contendo estrógenos e VIEKIRA PAK®.** Entretanto, caso se opte por continuar o uso de medicamentos com estrógeno, deve-se monitorar as enzimas hepáticas nas primeiras quatro semanas de terapia e descontinuar o tratamento caso se detectem aumentos maiores que 10 vezes o limite superior normal. VIEKIRA PAK® deve ser descontinuado se a elevação da ALT estiver acompanhada por sinais e sintomas de inflamação hepática ou aumento dos níveis de bilirrubina conjugada, fosfatase ou tempo de protrombina (INR). VIEKIRA PAK® deve ser utilizado com cautela juntamente com fluticasona ou outros glicocorticoides metabolizados pela enzima CYP3A e quetiapina. **VIEKIRA PAK® não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e não deve ser utilizado por aqueles com insuficiência hepática severa (Child-Pugh C).** Nenhum ajuste de dose de VIEKIRA PAK® é necessário em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou severa. **VIEKIRA PAK® não foi estudado em pacientes que se submetem à diálise. Não foram realizados estudos adequados e bem controlados com VIEKIRA PAK® em gestantes (categoria de risco B).**

Aspectos farmacocinéticos/Interações medicamentosas: Os princípios ativos que compõem VIEKIRA PAK® inibem alguns transportadores de captação (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) e efluxo (BCRP) hepáticos, que estão envolvidos na absorção, distribuição e excreção de fármacos. Inibem também a enzima hepática UGT1A1 e dessa forma são suscetíveis à interação com raltegravir. As enzimas da família do citocromo P450 que são substratos dos fármacos presentes em VIEKIRA PAK® são as seguintes: CYP2C19 (diminuem a exposição de drogas que são substratos), CYP3A (drogas indutoras diminuem as concentrações plasmáticas de veruprevir, dasabuvir e ritonavir), CYP2C8 (drogas inibidoras/indutoras fortes aumentam/diminuem a concentração de dasabuvir).

Aspectos farmacodinâmicos – O medicamento combina três agentes antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV) com mecanismos de ação distintos e perfis de resistência não sobrepostos. São eles: **dasabuvir**, um inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, o qual é fornecido como comprimido separado na embalagem de VIEKIRA PAK®. O comprimido revestido de ombitasvir/veruprevir/ritonavir em combinação em dose fixa inclui um inibidor de NS5A (**ombitasvir**), um inibidor da protease NS3/4A (**veruprevir**) e um potencializador farmacocinético (**ritonavir**). O ritonavir não é ativo contra o HCV. É um potencializador



farmacocinético que aumenta o pico e concentrações plasmáticas de veruprevir e exposição geral à droga (ou seja, área sob a curva - AUC).

Reações adversas: As reações adversas mais comumente reportadas (acima de 20% dos pacientes) foram fadiga e náusea, quando VIEKIRA PAK® foi utilizado juntamente com ribavirina, e prurido, quando administrado sem ribavirina. Mais especificamente, as reações adversas mais comuns (>1/10) registradas para o uso do medicamento em associação com ribavirina foram: insônia, náusea, prurido, astenia e fadiga. A reação comum (> 1/100 e ≤1/10) registrada foi anemia. Elevações transitórias na bilirrubina (predominantemente indireta) foram observadas em pacientes que receberam VIEKIRA PAK® com ribavirina. Estas elevações estão relacionadas à inibição dos transportadores de bilirrubina OATP1B1/1B3 ocasionada pelo veruprevir e pela hemólise induzida por ribavirina. As elevações de bilirrubina não foram associadas ao aumento de aminotransferase. A frequência do aumento de bilirrubina indireta foi menor em pacientes que não fizeram uso concomitante de ribavirina. **Reações adversas pós-comercialização:** reações de hipersensibilidade (incluindo inchaço da língua e lábios) têm sido observadas.

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Abbvie Farmacêutica Ltda®

O objetivo deste relatório foi analisar as evidências científicas apresentadas pela empresa Abbvie Farmacêutica Ltda® sobre eficácia e segurança da associação entre os fármacos ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (VIEKIRA PAK®) acrescidos ou não de ribavirina, para o tratamento de hepatite C em pacientes infectados pelo genótipo 1 visando a subsidiar uma recomendação sobre sua incorporação ao Sistema Único de Saúde.

O demandante optou por conduzir uma revisão da literatura no formato de parecer técnico-científico, portanto menos extensa e abrangente que as revisões sistemáticas. Inicialmente, formulou uma pergunta que utilizou para orientar a busca estruturada, não especificando expressamente a estratégia ou o referencial teórico utilizado na formulação da pergunta. A



seguinte pergunta foi elaborada: “A terapia tripla com veruprevir, ombitasvir e dasabuvir^{vi} é mais eficaz para aumentar as taxas de resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C (Genótipo 1) em comparação com a associação de medicamentos proposta pelo Relatório de Recomendação da CONITEC (simeprevir + sofosbuvir e daclatasvir + sofosbuvir) (Consulta Pública nº 11/2015). “ Dessa forma explicita o problema de saúde ao qual se aplica (população de interesse), a tecnologia a ser avaliada, as tecnologias alternativas de comparação (incluiu aquelas constantes no novo protocolo clínico para o tratamento de hepatite C do Ministério da Saúde) e os resultados ou desfechos em saúde de interesse (BRASIL, 2014).

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: *The Cochranne Library* via Bireme, MEDLINE via Pubmed, *Centre for Review and Dissemination* – CRD. Foram também conduzidas buscas nos sítios eletrônicos de uma agência de avaliação de tecnologias, o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido e do Departamento de Saúde do governo australiano (*Department of Health, Australian Government*). Além disso, consultaram-se os protocolos clínicos publicados pelas sociedades norte-americana e europeia de estudo do fígado e doenças hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) e *European Association for the Study of the Liver* (EASL)).

Expôs-se de forma completa e detalhada a estratégia de busca empregada na base de dados PUBMED (**Tabela 2**), mas não o referencial teórico utilizado para construí-la ou se houve delimitação de período ou linguagem, informando apenas a data na qual a base foi acessada. Observa-se que o demandante optou pela sensibilidade, construindo uma estratégia ampla e pouco específica que incluiu somente a tecnologia a ser avaliada. Não foram expostas as estratégias de busca em outras bases.

Não foram declarados os critérios de inclusão e exclusão utilizados na seleção dos artigos incluídos no PTC e não se classificaram os artigos selecionados de acordo com o nível da qualidade da evidência. Não se relataram os possíveis vieses constantes nos artigos selecionados de forma sistemática no PTC apresentado.

^{vi} O demandante não incluiu ritonavir no PICO que foi apresentado no relatório, entretanto não existe no Brasil a associação sem a presença de ritonavir.



Tabela 2 – Bases de dados, sítios eletrônicos consultados e estratégias de busca apresentadas pelo demandante ao Ministério da Saúde em abril de 2015

Bases	Termos	Resultados	Estudos selecionados	Estudos disponíveis
Medline (via PubMed) ^A	ABT-450/r[All Fields] OR ("ABT-450"[Supplementary Concept] OR "ABT-450"[All Fields] OR "abt 450"[All Fields]) AND ("ABT-267"[Supplementary Concept] OR "ABT-267"[All Fields] OR "ombitasvir"[All Fields]) AND ("ABT-333"[Supplementary Concept] OR "ABT-333"[All Fields] OR "dasabuvir"[All Fields])	22	5	5
Centre for Reviews and Dissemination (CRD) ^B		1	0	-
The Cochrane Library (via Bireme) ^C		0	0	-
NICE ^D *		0	0	-
HTA od Department of Health and Ageing of Australia ^E		0	0	-

Fonte: Processo de incorporação MS 25000.059655/2015-18

Apesar de ter selecionado cinco estudos por meio de busca na base PUBMED (Tabela 2), o demandante analisou, de fato, oito estudos clínicos de fase III, informando que os estudos fazem parte do programa clínico da Abbvie®, mas não expõe a maneira como buscou os dois excedentes. O demandante apresentou uma tabela na qual descreveu os estudos analisados, identificando-lhes o desenho, a existências de cegamento, a utilização de análise por intenção de tratar, os comparadores, a população e os critérios de inclusão, além dos resultados. O



demandante não conduziu ou não apresentou uma avaliação crítica padronizada dos estudos que analisou, não apresentou uma síntese dos resultados por desfecho, descrevendo pontualmente aspectos relacionados à qualidade das evidências, sem, entretanto, atribuir menções ou discutir possíveis influências desses aspectos na força da recomendação final oriunda da análise desse volume de evidências. Os estudos recuperados pelo demandante serão descritos na seção de resultados.

5. BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

A Secretaria Executiva da CONITEC realizou busca complementar visando a identificar outros artigos relevantes que pudessem contribuir para a avaliação da tecnologia em análise. Foram conduzidas duas buscas, a primeira utilizando somente o medicamento em análise como intervenção e a segunda ampliando-se o campo intervenção para incluir outros antivirais de ação direta, uma vez que o tratamento para hepatite C tem evoluído rapidamente com o foco nesses antivirais e o número de novos medicamentos em desenvolvimento e que vem sendo aprovados pelas agências de registro de medicamentos é considerável. As perguntas de pesquisa foram estruturadas por meio da estratégia PICO (**Tabela 3**). A definição da população partiu dos critérios de elegibilidade definidos no atual protocolo clínico de tratamento da hepatite C do Ministério da Saúde. Para a primeira pergunta definiram-se como comparadores as associações entre sofosbuvir e simeprevir ou sofosbuvir e daclatasvir. Para a segunda pergunta optou-se por não definir um comparador uma vez que são utilizados diversos comparadores nesses estudos (placebo, não-intervenção, controle ativo) e são muito escassos os estudos de comparação direta. O campo desfecho não foi definido porque, apesar de a maioria dos estudos reportarem a resposta virológica sustentada, um desfecho intermediário, a avaliação de outros desfechos relevantes em longo prazo é de extrema relevância, tais como mortalidade, reversão de fibrose ou cirrose, risco de hepatocarcinoma celular, entre outros.



Tabela 3 – Descrição das estratégias utilizadas para construção das perguntas de pesquisa

Componente da primeira pergunta de pesquisa	Descrição
População	Portadores de hepatite C, infectados pelo genótipo 1 com fibrose avançada ou cirrose (METAVIR 3 e 4) ou com outros critérios de tratamento imediato.
Intervenção	Ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir
Comparador	Sofosbuvir em associação a simeprevir ou daclatasvir
Desfecho	-

Componente da segunda pergunta de pesquisa	Descrição
População	Portadores de hepatite C, infectados pelo genótipo 1 com fibrose avançada ou cirrose (METAVIR 3 e 4) ou com outros critérios de tratamento imediato.
Intervenção	Antivirais de ação direta
Comparador	-
Desfecho	-

Fonte: elaboração própria

Uma vez definidos os componentes foram elaboradas as seguintes perguntas de pesquisa:

Pergunta 1: ***“A associação entre ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir é mais eficaz e segura que as associações entre os antivirais de ação direta sofosbuvir e daclatasvir e sofosbuvir e simeprevir no tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C?”***

Pergunta 2: ***“As associações entre antivirais de ação direta, incluindo ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir, são seguras e eficazes no tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 do vírus da hepatite C?”***



A partir das perguntas de pesquisa desenvolveram-se estratégias de busca por meio da procura por termos indexados nos tesouros MESH^{vii} e DeCS^{viii} e também de outros termos em artigos de revisão sobre antivirais de ação direta no tratamento da hepatite C (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Termos recuperados em tesouros e artigos de revisão sobre hepatite C em julho de 2015

	Termos MESH	Termos DeCS	Termos artigos (adicionais)
População – hepatite C; fibrose hepática; cirrose hepática	"Hepatitis C"[Mesh]; Hepatitis_Viral, Human; Hepatitis C/pathology*; Hepacivirus; Hepatitis C, Chronic/complications; Liver Cirrhosis/drug therapy*; Liver Cirrhosis/etiology*; Liver Cirrhosis; Liver Cirrhosis/pathology; Liver Cirrhosis/complications*	Hepatitis C; Hepatitis C, Chronic; Hepatitis Viruses; Liver Cirrhosis; Fibrosis ; Hepacivirus; Liver Diseases ; Hepatocytes ; Virus Replication	-
Intervenção/comparador -tratamento hepatite C	Antiviral Agents/therapeutic use; Drug Therapy, Combination; Hepacivirus/drug effects*; Hepatitis C, Chronic/drug therapy*; Protein Binding; Viral Load/drug effects; Viral Nonstructural Proteins/antagonists & inhibitors*; Virus Replication/drug effects*	Antiviral Agents; Drug Therapy; Therapeutics	Direct acting antiviral, daa
Intervenção/comparador– família química antivirais	Anilides/administration & dosage; Azoles; Benzimidazoles/administration & dosage; Benzazepines/therapeutic use; Carbamates/administration & dosage; Fluorenes/administration & dosage; Furans; Heterocyclic Compounds, 3-Ring/administration & dosage; Imidazoles/administration & dosage; Indoles/therapeutic use; Isoquinolines/administration & dosage; Macrocyclic Compounds/administration & dosage; NS-5 protein, hepatitis C vírus; NS3		-

^{vii} *Medical Subject Headings*, tesouro da base PUBMED

^{viii} *Descritores em saúde*, tesouro da base LILACS



	<p>protein, hepatitis C vírus; NS4 protein, hepatitis C vírus; Nucleic Acid Synthesis Inhibitors/therapeutic use*; Protease Inhibitors/therapeutic use*; RNA Replicase/antagonists & inhibitors; Sulfonamides/administration & dosage; Uracil/administration & dosage; Uracil/analogs & derivatives; Uridine Monophosphate/administration & dosage; Uridine Monophosphate/analogs & derivatives; Uridine Monophosphate/therapeutic use; Viral Nonstructural Proteins/antagonists & inhibitors*</p>		
<p>Intervenção/comparador – antivirais de ação direta</p>	<p>Ribavirin/therapeutic use*; Ritonavir/administration & dosage; ebselen; ABT-267 [Supplementary Concept]; Ombitasvir; ABT-333[Supplementary Concept]; dasabuvir; ABT-450 [Supplementary Concept]; paritaprevir; asunaprevir; BMS-650032; ledipasvir; GS-5885; ledipasvir, sofosbuvir drug combination [Supplementary Concept]; ledipasvir – sofosbuvir; Harvoni; simeprevir [Supplementary Concept]; N-(17-(2-(4-isopropylthiazole-2-yl)-7-methoxy-8-methylquinolin-4-yloxy)-13-methyl-2,14-dioxo-3,13-diazatricyclo(13.3.0.04,6)octadec-7-ene-4-carbonyl)(cyclopropyl)sulfonamide; TMC 435350; TMC435350; TMC-435350; Olysio; TMC 435; TMC435; TMC-435; sofosbuvir [Supplementary Concept]; 2-((5-(2,4-dioxo-3,4-dihydro-2H-pyrimidin-1-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-ylmethoxy)phenoxyphosphorylamino)propionic acid isopropyl ester; Sovaldi; GS-7977; PSI 7977; PSI7977; PSI-7977; MK-7009 [Supplementary Concept]; MK7009; MK 7009; vaniprevir; GS-9451 [Supplementary Concept]; 8-cyclohexyl-N-((dimethylamino)sulfonyl)-1,1a,2,12b-tetrahydro-11-methoxy-1a-((3-methyl-3,8-diazabicyclo(3.2.1)oct-8-</p>	-	<p>Paritaprevir/r; ABT-450r; ACH-2684; ACH-3102; Sovaprevir; Grazoprevir; MK-3682; ACH-3422; AL-335; Elbasvir; GS-5816; PPI-668; GSK-2336805; VX-135; IDX-20963; PPI-383; TMC-647055; Neceprevir; ACH-1625; Narlaprevir/r; GS-925612; PPI-461; Lomibuvir, setrobuvir; RG7790; ABT-072; Alios-2200; Alios-2158; (ABT-450/-333); ANA-598; IDX-184</p>



	<p>yl)carbonyl)cycloprop(d)indolo(2,1-a)(2)benzazepine-5-carboxamide [Supplementary Concept]; Beclabuvir; BMS-791325; GS-9669 [Supplementary Concept]; BMS-790052 [Supplementary Concept]; Daclatasvir; N-((cyclopentyloxy)carbonyl)-3-methylvalyl-4-((8-bromo-7-methoxy-2-(2-(2-methylpropanoyl)amino)-1,3-thiazol-4-yl)quinolin-4-yl)oxy)-N-(1-carboxy-2-ethenylcyclopropyl)prolinamide [Supplementary Concept]; Faldaprevir; BI 201335; BI201335; BI-201335; Danoprevir [Supplementary Concept]; ITMN 191; ITMN191; ITMN-191; R 7227; R7227 cpd; R-7227; RG 7227; RG7227; RG-7227; MK-5172 [Supplementary Concept]; 2'-fluoro-2'-methyl-3',5'-diisobutyryldeoxycytidine [Supplementary Concept]; RG 7128; RG7128; RG-7128; R7128; mericitabine; alisporivir [Supplementary Concept]; MeAla(3)EtVal(4)-cyclosporin; DEBIO-025; UNIL025; UNIL-025; UNIL 025; miravirsen [Supplementary Concept]; Samatasvir [Supplementary Concept]; IDX719; 2-(pyrrolidin-2-yl)-5-(2-(4-(5-(pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)phenyl)benzofuran-5-yl)-1H-imidazole[Supplementary Concept]; MK-8742; deleobuvir [Supplementary Concept]; BI 207127; Narlaprevir [Supplementary Concept]; SCH 900518; SCH900518; SCH-900518; tegobuvir [Supplementary Concept]; GS-9190; GS-9256 [Supplementary Concept]; IDX320 [Supplementary Concept]; VX-222 [Supplementary Concept]; PF 00868554 [Supplementary Concept]; PF00868554; PF-00868554; 6-cyclopentyl-6-(2-(2,6-diethylpyridin-4-yl)ethyl)-3-((5,7-dimethyl(1,2,4)triazolo(1,5-a)pyrimidin-2-yl)methyl)-4-hydroxy-5,6-dihydropyran-2-one; PF 868554; PF-868554; PF868554; filibuvir; SCY-635 [Supplementary Concept]; (E)-3-(4-((1-((2-(5-</p>		
--	--	--	--



	chloro-pyrimidin-2-yl)-3-cyclopentyl-1-methyl-1H-indole-6-carbonyl)-amino)-cyclobutanecarbonyl)-amino)-2-ethoxy-phenyl)-acrylic acid [Supplementary Concept]; BI 207524		
--	--	--	--

Fonte: elaboração própria

A partir dos termos recuperados foram estruturadas estratégias de busca direcionadas às seguintes bases de dados: MEDLINE via Pubmed, Clinical Trials, Cochrane via BIREME, Science Direct. Foram também conduzidas buscas manuais complementares em artigos relacionados e em resumos dos congressos da AASLD (Boston 2014) e EASL (Viena 2015). Na base MEDLINE via Pubmed optou-se por estruturar estratégia de busca mais específica em função da grande quantidade de artigos publicados sobre a temática nos últimos anos. Para essa base foram utilizados os filtros para estudos clínicos, humanos, restringindo a busca aos estudos publicados nos últimos cinco anos. Não se utilizou na busca restrição de linguagem (**Tabelas 5 e 6**).

Os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos recuperados foram os seguintes: estudo clínico de fase II ou III com pacientes infectados pelo genótipo 1 e nos quais foram avaliadas combinações entre antivirais de ação direta, excetuando-se telaprevir e boceprevir além de terapias baseadas em interferon que não são mais recomendados no tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1. Os estudos recuperados foram avaliados de acordo com esses critérios e também para eliminar duplicatas (Figura 2).

Tabela 5 - Estratégia de busca na base PUBMED (pergunta 1)

Descrição da estratégia de busca PUBMED	Filtros utilizados	Período de busca	Estudos recuperados	Estudos selecionados
("Hepatitis C"[Mesh] or Hepatitis, Viral, Human or Hepatitis C/pathology* or Hepacivirus or Hepatitis C, Chronic/complications or Liver Cirrhosis/drug therapy* or Liver Cirrhosis/etiology* or Liver Cirrhosis or	-	-	6	-



<p>Liver Cirrhosis/pathology or Liver Cirrhosis/complications*) and (ABT-267 or Ombitasvir or ABT-333 or dasabuvir or ABT-450 or paritaprevir or (Viekira Pak) or Viekirax or Exviera) and (simeprevir or TMC 435350 or TMC435350 or TMC-435350 or Olysiso or TMC 435 or TMC435 or TMC-435 or sofosbuvir or Sovaldi or GS-7977 or PSI 7977 or PSI7977 or PSI-7977 or BMS-791325 or GS-9669 or BMS-790052 or Daclatasvir) and (((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt]) OR (randomized [tiab]) OR (placebo [tiab]) OR (clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR (randomly [tiab]) OR (trial [ti])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))</p>				
---	--	--	--	--

Tabela 6 – Estratégias de busca nas bases PUBMED, Cochrane e Science Direct (pergunta 2)

Descrição da estratégia de busca PUBMED	Filtros utilizados	Período de busca	Estudos recuperados	Estudos selecionados
<p>("Hepatitis C"[Mesh] or Hepatitis,_Viral, Human or Hepatitis C/pathology* or Hepacivirus or Hepatitis C, Chronic/complications or Liver Cirrhosis/drug therapy* or Liver Cirrhosis/etiology* or Liver Cirrhosis or Liver Cirrhosis/pathology or Liver Cirrhosis/complications*) and (direct acting antiviral* or daa* or Antiviral Agents/therapeutic use or Drug Therapy, Combination or Hepacivirus/drug effects* or Hepatitis C, Chronic/drug therapy* or Liver Cirrhosis/drug therapy* or Protein Binding or Viral Load/drug effects or (Viral Nonstructural Proteins/antagonists & inhibitors*) or Virus Replication/drug effects* or (Anilides/administration & dosage) or Azoles or (Benzimidazoles/administration &</p>	Estudos clínicos, humanos	Últimos cinco anos a partir da data de busca (22.07.2015)	1.267	32



<p>dosage) or Benzazepines/therapeutic use or (Carbamates/administration & dosage) or (Fluorenes/administration & dosage) or Furans or (Heterocyclic Compounds, 3-Ring/administration & dosage) or (Imidazoles/administration & dosage) or Indoles/therapeutic use or (Isoquinolines/administration & dosage) or (Macrocyclic Compounds/administration & dosage) or Nucleic Acid Synthesis Inhibitors/therapeutic use* or Protease Inhibitors/therapeutic use* or (RNA Replicase/antagonists & inhibitors) or (Sulfonamides/administration & dosage) or (Uracil/administration & dosage) or (Uracil/analogs & derivatives) or (Uridine Monophosphate/administration & dosage) or (Uridine Monophosphate/analogs & derivatives) or Uridine Monophosphate/therapeutic use or (Viral Nonstructural Proteins/antagonists & inhibitors*) or Ribavirin/therapeutic use* or (Ritonavir/administration & dosage) or ebselen or ABT-267 or Ombitasvir or ABT-333 or dasabuvir or ABT-450 or paritaprevir or asunaprevir or BMS-650032 or ledipasvir or GS-5885 or ledipasvir, sofosbuvir drug combination or ledipasvir – sofosbuvir or Harvoni or simeprevir or or TMC 435350 or TMC435350 or TMC-435350 or Olysio or TMC 435 or TMC435 or TMC-435 or sofosbuvir or Sovaldi or GS-7977 or PSI 7977 or PSI7977 or PSI-7977 or MK-7009 or MK7009 or MK 7009 or vaniprevir or GS-9451 or Beclabuvir or BMS-791325 or GS-9669 or BMS-790052 or Daclatasvir or Faldaprevir or BI 201335 or BI201335 or BI-201335 or Danoprevir or ITMN 191 or ITMN191 or ITMN-191 or R 7227 or R7227 cpd or R-7227 or RG 7227 or RG7227 or RG-7227 or MK-5172 or RG 7128 or RG7128 or RG-7128 or R7128 or mericitabine or alisporivir or DEBIO-025 or UNIL025 or UNIL-025 or UNIL 025 or miravirsen or Samatasvir or IDX719 or MK-8742 or deleobuvir or BI 207127 or Narlaprevir or SCH 900518 or SCH900518 or SCH-900518 or tegobuvir or GS-9190 or GS-9256 or IDX320 or VX-222 or filibuvir or SCY-635 or BI 207524 or Paritaprevir/r or ACH-2684 or ACH-3102 or Sovaprevir or Grazoprevir or ACH-3422 or Elbasvir or GS-5816 or PPI-668 or VX-135 or TMC-647055 or Neceprevir or ACH-1625 or Narlaprevir/r or PPI-461 or lomibuvir or</p>				
---	--	--	--	--



setrobuvir or ABT-072 or (ABT-450/-333) or ANA-598 or IDX-184) and (((randomized controlled trial [pt]) OR (controlled clinical trial [pt]) OR (randomized [tiab]) OR (placebo [tiab]) OR (clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR (randomly [tiab]) OR (trial [ti])) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))				
Descrição da estratégia de busca Cochrane	Filtros utilizados	Período de busca	Estudos recuperados	Estudos selecionados
"hepatitis c" and "direct acting antiviral"	-	-	-	-
Descrição da estratégia de busca Science Direct®	Filtros utilizados	Período de busca	Estudos recuperados	Estudos selecionados
("Hepatitis C" or Hepatitis, Viral, Human or Hepatitis C/pathology* or Hepacivirus or Hepatitis C, Chronic/complications or Liver Cirrhosis/drug therapy* or Liver Cirrhosis/etiology* or Liver Cirrhosis or Liver Cirrhosis/pathology or Liver Cirrhosis/complications*) and (direct acting antiviral* or daa*)	"journals"	Últimos cinco anos	416	-

Tabela 7 – Estratégias de busca na base Clinical Trials

TERMOS UTILIZADOS	FILTROS BUSCA AVANÇADA	ESTUDOS RECUPERADOS	SELECIONADOS
EBSELEN OR SPI-1005	ESTUDOS DE FASE II OU II ESTUDOS FINALIZADOS	3	-
OMBITASVIR OR ABT-267 OR VIEKIRA		15	
ASUNAPREVIR OR BMS-650032		16	
LEDIPASVIR OR GS-5885		19	
SOFOSBUVIR OR Sovaldi OR Hepcinat OR Resof OR Hepcvir OR SoviHep NOT LEDIPASVIR		41	
SIMEPREVIR OR TMC435350 OR OLYSIO		23	
VANIPREVIR OR MK7009		7	
BECLABUVIR OR BMS-791325		4	
DACLATASVIR OR BMS-790052 OR DAKLINZA		33	



FALDAPREVIR OR BI 201335		14	
DANOPREVIR		6	
SAMATASVIR OR IDX719		2	
DELEOBUVIR OR BI 207127		6	
NARLAPREVIR		1	
TEGOBUVIR OR GS-9190		8	
SOVAPREVIR OR ACH-1625		2	
ELBASVIR OR MK-8742		6	
NECEPREVIR		-	
LOMIBUVIR		-	
SETROBUVIR OR ANA-598		2	
TOTAL		208	31

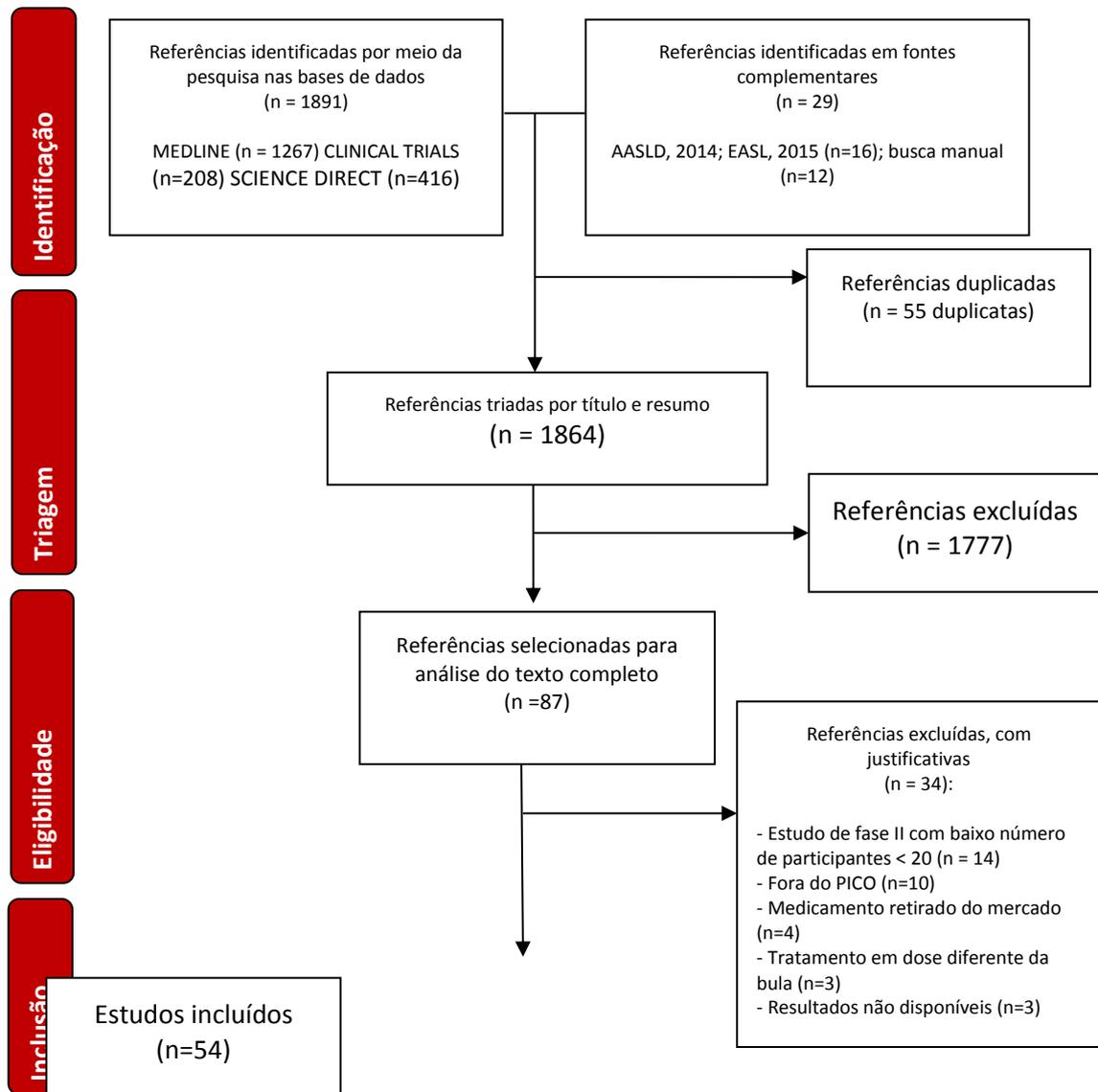


Figura 2 – Fluxograma da seleção das evidências



6. CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUALIDADE DOS ESTUDOS

A avaliação de qualidade dos estudos foi conduzida por meio da utilização da ferramenta CONSORT (adaptada para estudos de não-inferioridade/superioridade) e também de *checklist* adaptado da Cochranne para estudos clínicos com outros delineamentos. Não foram recuperados estudos controlados e randomizados de comparação direta entre ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir e as associações entre sofosbuvir e simeprevir ou daclatasvir, que são os medicamentos preconizados pelo Ministério da Saúde para o tratamento de infecções pelo genótipo 1 do vírus HCV atualmente. Esse delineamento é o mais adequado para avaliar a eficácia relativa entre dois ou mais tratamentos. Entretanto, uma vez que o processo de incorporação dos novos antivirais sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir pelo Ministério da Saúde fora subsidiado por estudos de braço único e de não-inferioridade a taxas históricas, optou-se nesse momento, entendendo que esses processos de incorporação são contemporâneos, por expandir essa análise para a inclusão desse tipo de delineamento. Esse tipo de delineamento de estudo foi aceito pela Agência de Regulação Norte-Americana (FDA) na pesquisa clínica, que também aceitou que o desfecho da RVS fosse medido na semana 12 e não na 24 como era feito anteriormente. Dada a relevância da matéria a CONITEC também aceitou esse desenho embora com as considerações que serão descritas a seguir.

Em relação à segunda busca, a maioria dos estudos recuperados possuía um delineamento comum, eram estudos de não-inferioridade e/ou superioridade a taxa histórica de resposta a tratamento com telaprevir ou boceprevir em associação a interferon peguilado e ribavirina, ou seja, não se utilizaram nos estudos comparadores ativos e as taxas históricas são provenientes de tratamentos que já foram desincorporados pelo SUS. Em poucos estudos foram incorporados grupo placebo como comparador. Nesse tipo de estudo de não-inferioridade/superioridade se utilizam as taxas de resposta provenientes de estudos por meio dos quais se determinou a eficácia dos medicamentos que se escolheram como comparadores (nesse caso, telaprevir e boceprevir), ou seja, comparam-se taxas de resposta obtidas em momentos temporais diferentes e, na maioria dos casos, obtidas em ambientes diferentes (centros especializados, centros de atenção básica, entre outros). As respostas obtidas por meio desse tipo de estudo podem ser influenciadas por aspectos relacionados à validade e precisão de comparações históricas tais como: mudanças na prática clínica, principalmente no suporte ao paciente e técnicas de diagnóstico, no período de tempo entre a realização de um



estudo e outro; diferenças entre os ambientes nos quais foram conduzidos os estudos, tais como centros especializados (acadêmicos) ou de atenção básica; populações com as quais se conduziram os estudos (idade, raça, sexo e outros fatores prognósticos); as intervenções utilizadas nos estudos; as doses empregadas e a utilização de outros medicamentos de suporte; os desfechos escolhidos e a forma como foram mensurados. Além disso, outros fatores desconhecidos que poderiam confundir a resposta não são avaliados. Dessa forma, essas características devem ser ponderadas em uma análise da validade interna desses estudos.

No caso específico dos estudos incluídos nesse relatório, a maioria deles fornece informações que possibilitam rastrear os estudos a partir dos quais foram extraídas as taxas de respostas históricas utilizadas para elaborar as hipóteses de não-inferioridade e/ou superioridade e também para calcular tamanho de amostra. Os estudos de referência utilizados são, para a maioria dos estudos, os mesmos (ADVANCE, REALIZE, ILLUMINATE) e as seguintes informações puderam ser identificadas: método de detecção da carga viral; desfechos escolhidos, critérios de elegibilidade de pacientes, características das populações incluídas e detalhamento das intervenções utilizadas. Foi possível identificar que esses elementos são muito semelhantes entre os estudos com telaprevir e boceprevir e os estudos com os antivirais de ação direta avaliados nesse relatório, não se identificando discrepâncias que pudessem comprometer a validade da comparação.

Outras características relacionadas à validade interna dos estudos também foram avaliadas, tais como: randomização e método de randomização; cegamento; conjunto de dados para análise (perda de informação; análise por intenção de tratar) e análise de subgrupos (prévia ou exploratória). Na maioria dos estudos há randomização, mas os pacientes são randomizados para receber diferentes esquemas do mesmo tratamento (tempos diferentes, inclusão ou não de ribavirina). A maioria dos estudos é aberta, mas como o desfecho utilizado é objetivo (negativação de carga viral) há uma grande chance de não ser alterado pela falta de cegamento. A análise por intenção de tratar é utilizada na maioria dos estudos e em raros se apresentam os resultados da análise por protocolo, também indicada na apresentação dos resultados em estudos de não-inferioridade. Entretanto, não há relatos de perdas significativas de seguimento de pacientes e a análise por protocolo provavelmente não traria resultados diferentes. Com relação à análise de subgrupos, em alguns dos estudos há planejamento prévio dos subgrupos, amparado por plausibilidade biológica para seleção de fatores de



prognóstico selecionados entre as características mensuradas na linha de base. Entretanto, para alguns dos estudos o número de participantes nos subgrupos é muito reduzido, o que inviabilizou a formação de conclusões definitivas.

Entretanto, apesar de todas as limitações metodológicas identificadas nesses estudos, a magnitude dos efeitos observados é muito grande (geralmente maior que 90%), o desfecho é objetivo e mensurado por meio de técnica de detecção altamente sensível (negativação ou não da carga viral) e provavelmente seria pouco alterado por essas limitações metodológicas.

Quanto à validade externa dos estudos observou-se que as características das populações incluídas são semelhantes às da população brasileira infectada, com a ressalva de não se incluírem usuários de drogas injetáveis ou inalatórias e a população carcerária. As doses e as apresentações dos medicamentos utilizadas nos estudos são aquelas aprovadas e constantes nas bulas brasileiras ou em bulas de outros países nos quais estão registrados.

A maioria dos estudos é financiada pela indústria farmacêutica.

7. RESULTADOS

Não foram encontrados estudos nos quais se avaliassem outros desfechos além da resposta virológica sustentada (RVS). Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com características das populações estudadas, que são fatores preditores de resposta bem estabelecidos para o tratamento com antivirais de ação direta, nas seguintes categorias: indivíduos não tratados previamente; indivíduos falhos de tratamento prévio com peginterferon e ribavirina; falhos de tratamento prévio com inibidor de protease (telaprevir, boceprevir, simeprevir); falhos de tratamento prévio com NS5B (sofosbuvir e associações); indivíduos co-infectados pelo HIV/HCV; indivíduos com doença hepática avançada (cirrose descompensada); indivíduos que se submeteram a transplante hepático e indivíduos com doença renal crônica avançada.



7.1 Resultados em mono infectados com fibrose F3/F4

De acordo com o protocolo clínico para o tratamento de hepatites virais do Ministério da Saúde, os indivíduos mono infectados pelo genótipo 1 e com grau de fibrose F3 e F4, pela escala METAVIR, são elegíveis para receber tratamento com os antivirais de ação direta.

7.1.1 Não tratados previamente

Os estudos recuperados para essa população envolvem tratamentos com associações entre dois antivirais que podem ser inibidores da enzima NS5B (sofosbuvir) e inibidores da NS5A (daclatasvir, ledipasvir)/NS3-4 (simeprevir) ou inibidores da NS5A (daclatasvir, elbasvir) e da NS3/4 (asunaprevir, grazoprevir) e entre três antivirais que são inibidores enzimáticos NS5B (beclabuvir, tegobuvir, dasabuvir), inibidores da NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombistavir) e da NS3/4 (paritaprevir, asunaprevir, vedroprevir).

Em associação a sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia), o antiviral daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia) foi utilizado no tratamento de homens e mulheres caucasianos, com média de idade de 55 a 59 anos e com fibrose avançada e cirrose (N=79) ou cirrose avançada (Child-Pugh B ou C) (N=45). O tempo de tratamento foi de 12 ou 24 semanas, com a adição ou não de ribavirina (dose por peso) e as taxas de RVS12 registradas foram de 95 a 100% para aqueles com fibrose avançada ou cirrose compensada independentemente do tempo de tratamento ou da adição de ribavirina e de 82% para diagnosticados com cirrose avançada/descompensada e que receberam ribavirina. Essas taxas foram reportadas para não tratados previamente e falhos de tratamento prévio sem distinção entre os subgrupos (POORDAD *et al.*, 2015). Em estudo observacional de programa de acesso prévio do governo francês para pacientes com cirrose, vasculite crioglobulinêmica ou que aguardavam transplantes hepático ou renal (N=102 sem tratamento prévio), a adição de ribavirina gerou taxas mais altas de resposta entre 98 e 100% contra taxas entre 85 a 93% para os grupos que não receberam esse antiviral (POL *et al.*, 2015). Em outro grupo francês com fibrose avançada e cirrose (N=41, sem tratamento prévio), também acompanhado em estudo observacional, o tratamento com sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina gerou taxas de RVS12 de 93% (OUZAN *et al.*, 2015).



Além de daclatasvir, outro inibidor da NS5A que vem sendo utilizado em associação a sofosbuvir é o antiviral ledipasvir. Essa associação entre antivirais é comercializada em comprimido único nos Estados Unidos e Europa, onde possui registro para comercialização^{ix}. Esquemas de tratamento com a associação (sofosbuvir 400 mg e ledipasvir 90 mg, em comprimido único, uma vez ao dia) acrescida ou não de ribavirina (dose por peso) foram administrados por 12 ou 24 semanas a 865 indivíduos que em sua maioria eram homens, caucasianos, com idade média de 52 anos e mono infectados pelo subtipo 1a do genótipo 1. Uma proporção de 15 a 17% foram diagnosticados com cirrose. As taxas de RVS12 variaram entre 97 e 99% para a população geral e entre 94 e 100% em indivíduos com cirrose (N=136). As taxas mais baixas foram registradas para negros (RVS12 91 a 100%). Entretanto, não houve significância estatística em correlações entre as taxas de resposta e fatores como a adição ou não de ribavirina, tempo de tratamento, presença de cirrose, raça ou subtipo viral (1a ou 1b). Identificou-se um maior quantitativo de reações adversas e taxas de descontinuação em pacientes que receberam ribavirina e que se trataram por tempo mais prolongado (AFDHAL *et al.*, 2014-A). Esquemas de tratamento com duração de 8 e 12 semanas foram avaliados em indivíduos com características semelhantes (N=647), mas com menor grau de fibrose (13% fibrose F3, sem cirrose) registrando-se taxas de RVS12 de 94% e 93% para aqueles que receberam tratamento por 8 semanas sem (N=215) e com (N=216) a adição de ribavirina, respectivamente e de 95% para os que se trataram por 12 semanas e não receberam ribavirina (N=216) (KOWDLEY *et al.*, 2014).

Sofosbuvir também pode ser utilizado em associação com inibidores da NS3/4 como simeprevir. Avaliou-se o uso da associação por 12 semanas por meio de três estudos clínicos (N=112) com mono infectados que em sua maioria eram homens, caucasianos, com idade média de 58 anos, com fibrose avançada F3 ou cirrose compensada. Os estudos apresentavam delineamentos semelhantes por serem abertos, de grupos paralelos, multicêntricos e incluírem proporções entre 30 e 40% indivíduos que possuíam vírus com a mutação Gln80Lys (Q80K), que pode conferir resistência a inibidores da NS3/4 de primeira geração. As taxas de RVS12 alcançadas variaram entre 88 e 95% (PEARLMAN, EHLEBEN, PERRYS 2014 ; LAWITZ, *et al.*, 2014 ; LAWITZ , MATUSOW ; DE JESUS, 2015). Dois estudos observacionais conduzidos na Alemanha, Estados Unidos e Canadá tiveram os resultados parciais publicados para 295 pacientes que foram tratados com simeprevir sofosbuvir associados ou não a ribavirina. Para o primeiro estudo, HCV-TARGET (JENSEN *et al.*, 2014), as características da população eram

^{ix} Produto não registrado no Brasil.



semelhantes às das incluídas nos estudos clínicos, e os resultados foram amplamente consistentes (RVS12 97%) com os observados em estudos controlados, mas as taxas de RVS12 variaram amplamente no estudo TRIO NETWORK (RVS12 entre 83% e 91%), que incluiu maior proporção de mulheres, mais negros e indivíduos com maior carga viral (DIETERICH *et al.*, 2015). Em um terceiro estudo observacional com população mista de tratados previamente (51%) e não tratados (N=101), a taxa de resposta para indivíduos com cirrose compensada (MELD 8) após tratamento por 12 semanas com ou sem ribavirina foi de RVS12 91% (SAXENA *et al.*, 2015).

Outras estratégias de tratamento que incluem o inibidor de NS5A, daclatasvir, são as associações desse antiviral com o princípio ativo asunaprevir, inibidor da NS3/4, ou com asunaprevir e beclabuvir^x, um inibidor não-nucleosídeo da enzima NS5B. Em relação à associação entre daclatasvir e asunaprevir foram recuperados dois estudos de fase 3, randomizados, abertos, um de grupos paralelos e outro controlado por placebo e um estudo de fase 3, aberto, randomizado, de comparação direta com telaprevir. A combinação foi avaliada em uma população composta principalmente por asiáticos (japoneses), mulheres e homens em proporções iguais, com idade média entre 54 e 64 anos, **infectados pelo genótipo 1b apenas**. Nos estudos de grupos paralelos e placebo recrutaram-se cerca de 570 pacientes, dos quais cerca de 20% possuíam fibrose F3 ou F4 (cirrose compensada), para submetê-los a regime de tratamento de 24 semanas com daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia) e asunaprevir (100 mg, duas vezes ao dia). No que diz respeito à análise da RVS24 em subgrupos de pacientes com cirrose ou fibrose avançada, esta foi planejada antes da condução do estudo e a randomização foi estratificada em função da presença ou não de cirrose. A RVS24 média nesses subgrupos foi de 90%, muito semelhante à obtida na população geral (MANNNS *et al.*, 2014 ; KUMADA *et al.*, 2014). O mesmo regime foi considerado não-inferior a tratamento por 48 semanas com telaprevir associado a interferon peguilado e ribavirina (RVS12 89% vs. 62%, diferença 25,8% (16 a 35,5%; IC 95%)) em uma população de japoneses mono infectados pelo subtipo 1b do genótipo 1. A população consistia primordialmente de mulheres com idade média de 57 anos (N=119), dentre as quais apenas 21 apresentavam fibrose avançada ou cirrose. Enquanto se relatou taxa de RVS12 de 87% para subgrupo com fibrose avançada ou cirrose, o número de pacientes nesses subgrupos é muito pequeno, limitando a validade dos resultados (KARINO *et al.*, 2014).

^x Asunaprevir e beclabuvir não estão registrados no Brasil. A associação entre daclatasvir e asunaprevir é aprovada no Japão para tratamento de genótipo 1.



Por meio da adição de beclabuvir à associação pretendeu-se expandir a utilização desses medicamentos para incluir também indivíduos infectados pelo subtipo 1a do HCV diagnosticados ou não com cirrose. Recuperaram-se dois estudos de fase III envolvendo populações com e sem cirrose (MUIR *et al.*, 2015 ; POORDAD *et al.*, 2015-B), e somente os resultados do tratamento de indivíduos com cirrose serão descritos a seguir (MUIR *et al.*, 2015). Uma população de 112 indivíduos, que eram em sua maioria homens caucasianos, dos quais cerca de 50% diagnosticados com cirrose e idade média entre 55 e 57 anos foi distribuída de forma aleatória em dois grupos para receber um comprimido duas vezes ao dia contendo a combinação em dose fixa de daclatasvir (30 mg), asunaprevir (200 mg) e beclabuvir (75 mg) ou essa combinação com a adição de ribavirina (dose por peso) duas vezes ao dia. As taxas de resposta (RVS12) foram de 93% e 98%, no grupo que não recebeu e no que recebeu ribavirina, respectivamente. As taxas de resposta foram mais altas em infectados pelo subtipo 1b (100%) e naqueles com subtipo 1a que receberam ribavirina (97,4%), sugerindo um maior benefício pela associação desse antiviral ao tratamento da população infectada pelo subtipo 1a. Pacientes com maior comprometimento hepático atingiram taxas de RVS12 semelhantes às observadas para a população geral.

Associações entre outros inibidores da NS3/4 e NS5A também foram identificadas, como é o caso dos antivirais grazoprevir, um inibidor da NS3/4 de segunda geração, e elbasvir. Foram recuperados dois estudos de fase II que relatam o uso desses medicamentos em indivíduos com fibrose hepática avançada, entretanto, em um deles o número de indivíduos com fibrose F3 apenas é muito pequeno e, portanto, não será descrito. Em estudo aberto, randomizado, multicêntrico de grupos paralelos, 123 indivíduos com cirrose compensada foram distribuídos aleatoriamente em quatro grupos para receber grazoprevir (100 mg, uma vez ao dia) e elbasvir (50 mg, uma vez ao dia) por 12 ou 18 semanas, com ou sem a adição de ribavirina (dose por peso, duas vezes ao dia). Esses indivíduos eram em sua maioria homens caucasianos com idade média entre 57 e 59 anos. As taxas de resposta (RVS12) variaram entre 90 e 97% e não dependeram da adição de ribavirina ou do tempo de tratamento (12 ou 18 semanas) (LAWITZ *et al.*, 2015-B).

Outro esquema de tratamento com três antivirais de ação direta compreende a associação entre veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg, uma vez ao dia); ombitasvir (25 mg, uma vez ao dia) e dasabuvir (500 mg, divididos em duas doses diárias) com ou sem a adição de ribavirina (dose por peso, divididos em duas tomadas diárias). Em indivíduos com menor grau de fibrose



(23 a 26% \geq F2, sem cirrose) (N=473) a combinação administrada por 12 semanas com ribavirina resultou em taxas de RVS12 de 95,3% em monoinfectados pelo subtipo 1a (N=322) e de 98% pelo 1b (N=151). Apesar de não se identificarem correlações significativas entre o grau de fibrose e as taxas de resposta RVS12, essas foram mais baixas para indivíduos com grau de fibrose F3 (RVS12 92,5%; N=40) (FELD *et al.*, 2014). A possibilidade da retirada de ribavirina foi investigada em população com características semelhantes, sem fibrose avançada (N=724) (82 a 90%, fibrose F0-F2), obtendo-se respostas de 99,5% e 99% em monoinfectados pelo subtipo 1b que, respectivamente, usaram ou não ribavirina e de 97% e 90,2% em monoinfectados pelo subtipo 1a, que, de forma respectiva, utilizaram ou não esse antiviral, sugerindo a necessidade de mantê-lo para tratamentos de infecções pelo subtipo 1a em indivíduos sem cirrose (FERENCI *et al.*, 2014). Em população com características semelhantes, mas com cirrose compensada, a utilização da associação com a adição de ribavirina por 12 ou 24 semanas, resultou em taxas de resposta não significativamente diferentes para monoinfectados pelo subtipo 1a (92,2% - 12 semanas (N=64) e 92,9% - 24 semanas (N=56)) e para 1b (100% para ambos os regimes (n=22 para 12 semanas e N=20 para 24 semanas), sugerindo que os pacientes com cirrose e sem tratamento prévio podem ser tratados por 12 semanas com a adição de ribavirina. A população avaliada nos estudos era majoritariamente constituída por homens, caucasianos com idade entre 49 e 57 anos (POORDAD *et al.*, 2014-C). Entretanto, em estudo de fase III recente, 60 indivíduos com cirrose compensada e monoinfectados pelo subtipo 1b foram tratados com a combinação por 12 semanas sem a adição de ribavirina para atingirem taxas de resposta de 100%, sugerindo que nesse subtipo o uso de ribavirina poderia ser dispensado. Os resultados foram expressos para indivíduos não tratados previamente (N=27) e falhos de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina (N=33) sem distinção de subgrupos (FELD *et al.*, 2015-B). Vale ressaltar que o uso desse medicamento sem a ribavirina não está previsto na bula do medicamento (*uso off label*).

7.1.2 Falhos de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina



As opções de tratamento para pacientes falhos de tratamento prévio com interferon e ribavirina são as mesmas disponíveis e descritas para pacientes não tratados previamente, entretanto, para alguns regimes de tratamento, as taxas de resposta são menores nessa população de indivíduos. Esses regimes de tratamento foram avaliados em populações compostas principalmente por homens, caucasianos^{xi} com idade entre 48 e 60 anos, que eram nulos de resposta, haviam sofrido relapso após o final do tratamento com interferon e ribavirina ou eram intolerantes a esses medicamentos.

A associação entre sofosbuvir, daclatasvir (400 mg e 60 mg, uma vez ao dia) e ribavirina foi administrada por 12 semanas a grupo de indivíduos com cirrose compensada e descompensada (Child-Pugh A e B) (N=44) dos quais 60% eram falhos de tratamento prévio. Não se registraram taxas de resposta para o subgrupo de indivíduos falhados, publicando-se somente as taxas de RVS12 de 92 a 94% resultantes da análise de toda a população tratada (não tratados previamente e tratados previamente) (POORDAD *et al.*, 2015).

Em estudo aberto, multicêntrico, de braço único, o tratamento com daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia) e asunaprevir (100 mg, duas vezes ao dia) por 24 semanas em população monoinfectada pelo subtipo 1b, composta por 22% de asiáticos, 54% de homens e 31% com cirrose, resultou em taxas de resposta de 82% (77-87%; IC 95%) na população em geral (N=205) e de 87% em indivíduos com cirrose (N=63) (MANNNS *et al.*, 2014). Outros estudos utilizados para avaliar essa associação incluíram número pequeno de participantes, os quais eram em sua maioria asiáticos e não possuíam fibrose avançada ou cirrose e, portanto, parcela não representativa da população de interesse nesse estudo.

Esquema de tratamento triplo com daclatasvir, asunaprevir e beclabuvir (30 mg, 200 mg e 75 mg, em dose fixa duas vezes ao dia) foi administrado por 12 semanas em pacientes sem cirrose (METAVIR F0-F3) e com cirrose compensada (F4). A população sem cirrose era composta por previamente nulos de resposta ou que haviam sofrido relapso, já a com cirrose, em sua maioria, por nulos de resposta. As taxas de RVS12 foram menores em monoinfectados pelo subtipo 1a, principalmente naqueles cujos tratamentos não incluíam ribavirina (sem cirrose (N=75) RVS12 85,3%; com cirrose (N=35) RVS12 85,7%). A inclusão de ribavirina no tratamento dessa população resultou em taxas maiores naqueles com cirrose (RVS12 91,4% (N=35)). As taxas para monoinfectados pelo subtipo 1b foram maiores em indivíduos sem cirrose (RVS12

^{xi} A exceção dos estudos com daclatasvir e asunaprevir nos quais se avaliaram populações com maior proporção de japoneses e mulheres.



100% (N=28)) e nos com cirrose que receberam ribavirina (RVS12 100% (N=10)) em contraste à taxa de 90% em cirróticos que não receberam ribavirina (N=10) (MUIR *et al.*, 2015).

Avaliou-se a eficácia da associação entre simeprevir e sofosbuvir (150 mg e 400 mg, uma vez ao dia) em pacientes com cirrose por meio de dois estudos clínicos de fase III e três estudos observacionais conduzidos nos Estados Unidos. No primeiro estudo clínico foram incluídos somente mono infectados pelo subtipo 1a (cirrose compensada, Child-Pugh A) (N=36) e o tratamento por 12 semanas sem a adição de ribavirina resultou em taxa de RVS12 de 92% (PEARLMAN ; EHLEBEN ; PERRYS, 2015). Em população com características semelhantes e infectada por ambos os subtipos (1a e 1b, N=53), tratamento com esses medicamentos pelo mesmo período de tempo resultou em taxa de RVS12 de 80% (LAWITZ , MATUSOW ; DE JESUS, 2015). Por meio dos três estudos observacionais acompanharam-se um total de 351 indivíduos (infectados por ambos os subtipos 1a e 1b) com cirrose compensada ou fibrose avançada identificando-se taxas de resposta que também variaram entre 83% e 91% (JENSEN *et al.*, 2014 ; DIETERICH *et al.*, 2015 ; AQEL *et al.*, 2015).

Em uma população composta por uma maioria de mulheres japonesas com idade média de 59 anos e mono infectadas pelo subtipo 1b do genótipo 1, esquemas de tratamento de 12 semanas com ledipasvir e sofosbuvir (90 mg e 400 mg, uma vez ao dia em dose única) em associação ou não a ribavirina resultaram em taxas de RVS12 de 100% em todos os tratados independentemente da inclusão de ribavirina (MIZOKAMI *et al.*, 2015). Já em população composta por homens caucasianos e negros (20%) com idade média entre 55 e 57 anos e mono infectados por ambos os subtipos do genótipo 1 (80% por 1a), esquemas de tratamento com esses medicamentos resultaram em taxas mais baixas quando administrados por 12 semanas em pacientes com cirrose, independentemente da adição de ribavirina (RVS12 77,8% a 87,5%). Ainda nos pacientes com cirrose, a aumento do tempo de tratamento para 24 semanas elevou as taxas de resposta para 100%, independentemente do uso de ribavirina. Em indivíduos sem cirrose, as taxas de resposta foram mais altas e não dependeram do tempo de tratamento ou da adição de ribavirina (RVS12 94,3% a 100%) (AFDHAL *et al.*, 2014-B).

Em população que incluía cerca de 30% de indivíduos com fibrose F2 ou F3 (70% F0-F1) a administração de veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg, uma vez ao dia); ombitasvir (25 mg, uma vez ao dia) e dasabuvir (500 mg, divididos em duas doses diárias) com a adição de ribavirina (dose por peso, divididos em duas tomadas diárias) por 12 semanas resultou em taxas de resposta de 96% em infectados pelo subtipo 1a e de 97% em infectados por 1b



(ZEUZEM *et al.*, 2014). Em pacientes mais graves, com cirrose compensada (Child-Pugh A) a utilização desse regime por 12 semanas gerou taxas de respostas diferenciais entre os subtipos do genótipo 1, de forma que foram registradas taxas mais baixas para monoinfectados pelo subtipo 1a e nulos de resposta a tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina (RVS12 80%, N=50). Nesses indivíduos, o tratamento por 24 semanas gerou taxas de RVS12 92,9%, sugerindo que indivíduos com essas características devem ser tratados por tempo mais prolongado e com a adição de ribavirina. Já naqueles monoinfectados pelo subtipo 1b as taxas de resposta foram mais altas e variaram entre 86 e 100%, independentemente do tempo de tratamento (12 ou 24 semanas) (POORDAD *et al.*, 2014-C). Em estudo recente registraram-se taxas de resposta de 100% em indivíduos monoinfectados pelo subtipo 1b (N=33), com cirrose e tratados por 12 semanas com a combinação sem o uso de ribavirina, sugerindo a possibilidade de retirada desse antiviral nessa população (FELD *et al.*, 2015-B).

Tratamento com grazoprevir em associação a elbasvir (100 mg e 50 mg, uma vez ao dia) com ou sem a adição de ribavirina por 12 semanas em indivíduos com cirrose compensada (Child-Pugh A) gerou taxas de resposta bem discrepantes, quando se avaliam diferentes estudos, entre 67% e 92% em indivíduos nulos de resposta a tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina (N=43; 2 estudos). Naqueles tratados por 12 semanas e que sofreram relapso ou apresentaram resposta parcial a tratamento com interferon as taxas de resposta foram maiores (RVS12 100%; N=17). Períodos maiores de tratamento resultaram em taxas semelhantes e mais constantes entre os subgrupos (RVS12 88 e 100% para 16 semanas de tratamento; N=40 e RVS12 100% para 18 semanas de tratamento; N=23). O número baixo de participantes por subgrupo e taxas discrepantes para os que receberam 12 semanas de tratamento inviabiliza qualquer conclusão a respeito dos benefícios desse tratamento em pacientes com cirrose e nulos de resposta prévia a interferon e ribavirina (LAWITZ *et al.*, 2015-B ; KWO *et al.*, 2015).

Outro regime de tratamento identificado compreende a associação entre os antivirais danoprevir e ritonavir (100/100mg), mericitabina (1000 mg) e ribavirina, administrados duas vezes ao dia por 24 semanas. Esse regime além de resultar em taxas de resposta muito baixas (RVS12 45 a 46%), exige tempo longo de tratamento (FELD *et al.*, 2015).



7.1.3 Falhos de tratamento prévio com inibidores de protease (telaprevir, boceprevir e simeprevir) associados a interferon peguilado e ribavirina

Apenas três associações entre antivirais foram avaliadas para tratamento de pacientes falhos de tratamento prévio com inibidores de protease: daclatasvir e sofosbuvir; ledipasvir e sofosbuvir e elbasvir e grazoprevir. Esses estudos serão brevemente discutidos a seguir.

Sofosbuvir e daclatasvir pertencem a classes químicas diferentes dos inibidores de protease, ou seja, agem em alvos moleculares distintos. Em um primeiro estudo, se avaliou essa associação em indivíduos falhos de tratamentos prévios com telaprevir e boceprevir (N=41), dentre os quais 46% eram infectados por vírus com mutações que conferiram resistência a esses inibidores de protease. O grupo recrutado para receber 24 semanas da associação entre daclatasvir e sofosbuvir (60 mg e 400 mg, dois comprimidos, uma vez ao dia), com ou sem a adição de ribavirina continha um maior número de homens, caucasianos, com idade entre 57 e 59 anos, infectados pelo subtipo 1a (76 a 85%). A maioria possuía fibrose hepática mais avançada (F2-F3; 55 a 67%; (N=25)) e um pequeno número, cirrose (N=9). As taxas de resposta (RVS12) foram de 95 e 100%, para os que receberam ou não ribavirina, respectivamente (SULKOWSKI *et al.*, 2014). Em outro estudo com 36 pacientes com cirrose compensada ou descompensada (Child-Pugh A, B e C) e falhos de tratamento prévio, um regime de 12 semanas com a associação gerou taxas de 92 a 94% em indivíduos com menor comprometimento da função hepática (Child-Pugh A e B) (POORDAD *et al.*, 2015).

Esquema de tratamento por 12 semanas com ledipasvir e sofosbuvir (90 mg e 400 mg, dose fixa, uma vez ao dia), em associação ou não a ribavirina foi avaliado em grupo de homens, caucasianos com falha de tratamento prévio a telaprevir ou boceprevir, dos quais cerca de 50% foram diagnosticados com cirrose hepática compensada, resultou em taxas de resposta de 95% (N=19) e 100% (N=21), para grupos que receberam ou não ribavirina, respectivamente. Entretanto, por meio de outro estudo envolvendo participantes com características semelhantes identificaram-se taxas de resposta menores para pacientes com cirrose compensada e tratados por 12 semanas com ou sem ribavirina (RVS12 84% a 87% (N=27)). No mesmo estudo, o prolongamento do tratamento para 24 semanas resultou em taxas de RVS12 de 100% em indivíduos com cirrose (N=27). Já os indivíduos sem cirrose atingiram taxas altas de resposta, de forma independente do uso de ribavirina ou do tempo de tratamento (96 a



100%; N=177). Em um terceiro estudo com grupo no qual prevaleciam homens, caucasianos, com idade entre 56 e 57 anos, mono infectados por ambos os subtipos do genótipo 1 (subtipo 1a – 62 a 64%), com cirrose compensada e que falharam tratamentos sequenciais com interferon peguilado e ribavirina e depois com um inibidor de protease (telaprevir e boceprevir) em associação a interferon peguilado e ribavirina, o regime de 24 semanas de ledipasvir e sofosbuvir (90 mg e 400 mg, dose fixa, uma vez ao dia), em associação (N=78) ou não (N=77) a ribavirina resultou em taxas de resposta que variaram entre 96 e 97% e não dependeram da adição de ribavirina (P=0,63) (BOURLIÈRE *et al.*, 2015 ; AFDHAL *et al.*, 2014-B ; LAWITZ *et al.*, 2014).

Apesar de pertencer à mesma classe química que os principais inibidores de protease (NS3/4), o antiviral grazoprevir em associação com o potente inibidor da NS5A elbasvir foi avaliado em indivíduos falhos de tratamento prévio com telaprevir, boceprevir e simeprevir. O esquema de tratamento empregado foi de 12 semanas com associação de ribavirina (grazoprevir 100 mg e elbasvir 50 mg, em dose única, uma vez ao dia). Os pacientes recrutados (N=79) eram na maior parte homens, caucasianos, com idade média de 54 anos, dentre os quais 43% foram diagnosticados com cirrose e 62% eram infectados pelo subtipo 1b do genótipo 1. A taxa de resposta na população geral foi RVS12 96% (N=79) e pouco menor, de 94% em indivíduos com cirrose (N=34). Em pacientes nos quais se identificaram mutações que poderiam conferir resistência a inibidores da NS3/4 ou da NS5A, a taxa de resposta foi de 92% (N=30) (FORNS *et al.*, 2015).

7.1.4 Falhos de tratamento prévio com inibidores da polimerase NS5B (sofosbuvir)

Somente uma associação entre antivirais (sofosbuvir e ledipasvir) foi avaliada em população de indivíduos que não responderam a tratamento prévio com o inibidor da RNA polimerase sofosbuvir. Em estudo aberto e multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos com os pacientes que apresentaram falha virológica a tratamentos prévios com sofosbuvir em associação a interferon peguilado e ribavirina ou a ribavirina (N=50). Os indivíduos eram caucasianos do sexo masculino, dos quais 14% foram diagnosticados com cirrose (N=14) e foram submetidos a regime de 12 semanas com ledipasvir, sofosbuvir (90 mg e 400 mg, em dose fixa, uma vez ao dia) e ribavirina (dose por peso). As taxas de resposta (RVS12) foram de 98% na população em



geral e de 100% em indivíduos com cirrose. Todos os pacientes infectados com cepas portadoras de mutações que poderiam conferir resistência aos inibidores de NS5A como ledipasvir (Q30H, L31M, A92T ou Y93H) atingiram a resposta virológica sustentada após 12 semanas do final do tratamento. Nenhum indivíduo estava infectado com a cepa mutante S282T, que pode causar resistência ao sofosbuvir (WYLES *et al.*, 2015).

7.2. Resultados em populações especiais

7.2.1. Coinfectados HCV-1/HIV-1

De acordo com o novo protocolo de tratamento da hepatite C, a coinfeção por HIV é um critério de tratamento imediato independente do estágio de fibrose hepática, que é utilizado como principal critério de elegibilidade em indivíduos mono infectados. A maior taxa de detecção de HIV no Brasil está entre indivíduos de 30 a 49 anos de idade, com proporção entre homens e mulheres de 2:1 e entre brancos e pardos. Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde, os indivíduos com indicação para iniciarem o tratamento anti-HCV são aqueles com contagem de LT-CD4+ > 500 células/mm³. O tratamento de primeira linha preconizado no Brasil consiste na associação entre **tenofovir, lamivudina e efavirenz** e o de segunda linha prevê a substituição de efavirenz por **lopinavir com ritonavir**. Foram selecionados nove estudos por meio dos quais se avaliaram a eficácia e segurança de antivirais de ação direta em indivíduos coinfectados com HIV/HCV. Entre estes, oito estudos clínicos envolvendo cinco diferentes associações entre antivirais de ação direta e um estudo observacional conduzido na França com pacientes que foram tratados com sofosbuvir em associação com simeprevir, ribavirina ou daclatasvir (**Tabela 7**).

Em estudo clínico aberto randomizado de não-inferioridade em relação a uma taxa histórica de resposta a tratamento com interferon peguilado e ribavirina (29%), a utilização de um regime de 12 semanas com sofosbuvir (400 mg^{xii}, uma vez ao dia) em associação a daclatasvir (60 mg,

^{xii} Dose preconizada na bula brasileira.



uma vez ao dia^{xiii}) em indivíduos coinfectados pelo HIV-1/HCV-1 gerou taxas de 96,4% (89,8-99,2; IC 95%) naqueles não tratados (n=83) e de 97,7% (88-99,9; IC 95%) em indivíduos previamente tratados, inclusive com antivirais de ação direta (n=44). Os indivíduos apresentavam idade média entre 51 e 57 anos e eram em sua maioria homens caucasianos com carga viral (HIV) indetectável (< 50 cópias/mL) e com média de contagem de CD4 entre 520 e 636 células/mm³ (WYLES *et al.*, 2015-B) Em estudo observacional prospectivo, multicêntrico conduzido em hospitais na França, 65 indivíduos, em sua maioria homens caucasianos com média de idade de 53 anos, com cirrose compensada, carga viral (HIV) indetectável (< 50 cópias/mL) e com média de contagem de CD4 de 529 células/mm³ receberam esquemas de tratamento com daclatasvir, sofosbuvir e ribavirina por 24 semanas, apresentando taxas de RVS12 próximas a 93% (SOGNI *et al.*, 2015).

Outro estudo clínico aberto, randomizado e multicêntrico conduzido em indivíduos coinfectados por HCV-1/HIV-1, em sua maioria homens caucasianos com média de idade de 50 anos e estágio de fibrose F0-F1 (52-63%) foi utilizado para avaliar a eficácia e segurança da associação entre ombitasvir/paritaprevir^{xiv}/r (uma vez por dia na dose de 25 mg de ombitasvir, 150 mg de paritaprevir e 100 mg de ritonavir) e dasabuvir (250 mg duas vezes ao dia)^{xv} por 12 ou 24 semanas. Os indivíduos incluídos no estudo possuíam carga viral indetectável (< 40 cópias/mL) e média de contagem de CD4 entre 625 e 633 células/mm³ e não foram tratados previamente (N=42; 65%) ou eram falhos de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina (N=21). Os tempos de tratamento não se mostraram estatisticamente diferentes entre os grupos avaliados ($P > 0,99$), com taxas de 94% (79-98; IC 95%) e 91% (76-97; IC 95%) para os grupos tratados por 12 e 24 semanas, respectivamente. Importante ressaltar que os recrutados para o estudo não faziam uso de efavirenz, que consiste no inibidor não nucleosídeo da transcriptase reversa de primeira escolha para o tratamento de HIV no Brasil. A segunda parte desse estudo com um número maior de participantes não foi encontrada na busca por evidências (SULKOWSKI *et al.*, 2015-B).

A associação entre grazoprevir (100 mg, uma vez por dia) e elbasvir (50 mg, uma vez por dia)^{xvi} foi avaliada em estudos de fases II e III em indivíduos coinfectados pelos HIV-1/HCV-1. No

^{xiii} A dose de 60-mg de daclatasvir, preconizada na bula brasileira, foi ajustada para 30 mg em indivíduos que recebiam inibidores da protease (HIV) associados a ritonavir e para 90 mg naqueles que recebiam efavirenz ou nevirapina.

^{xiv} A substância inicialmente denominada ABT-450, tem também por sinônimos veruprevir (nome constante na bula brasileira) e paritaprevir. Fonte: <http://chem.sis.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/1216941-48-8>

^{xv} Dose diária preconizada na bula brasileira.

^{xvi} Medicamentos não registrados no Brasil. A associação, em comprimido único, está em análise nas Agências de regulação de medicamentos Europeia e Norte-Americana.



primeiro, de fase II, aberto, randomizado, de grupos paralelos, 59 indivíduos não tratados previamente e sem cirrose foram tratados com os referidos medicamentos associados (N=29) ou não (N=30) a ribavirina por 12 semanas e atingiram taxas de RVS12 de 97% (82-100; IC 95%) e 87% (69-96; IC 95%), respectivamente (SULKOWSKI *et al.*, 2015-C). No estudo de fase III, de braço único, aberto e multicêntrico com 189 pacientes não tratados previamente com e sem cirrose utilizou-se o esquema sem ribavirina por 12 semanas para se atingirem taxas de RVS12 entre 94 e 95% (ROCKSTROH *et al.*, 2015). Em ambos os estudos a população incluída era em sua maioria composta por homens caucasianos com média de idade de 48 anos em uso de terapia antirretroviral com tenofovir ou abacavir e emtricitabina ou lamivudina mais raltegravir, dolutegravir ou rilpivirina e com o HIV bem controlado (carga viral indetectável (< 40-50 cópias/mL) e com média de contagem de CD4 de 613 células/mm³).

Avaliou-se tratamento de 24 semanas com associação entre sofosbuvir (400 mg, uma vez por dia) e ribavirina (dose por peso, duas vezes por dia) em dois estudos de fase III, abertos, não-randomizados, multicêntricos e não controlados, que em conjunto envolveram 226 pacientes não tratados previamente, entre os quais cerca de 7% foram diagnosticados com cirrose. Os estudos foram conduzidos nos Estados Unidos, Porto Rico, Europa e Austrália com indivíduos que em sua maioria eram homens, caucasianos, com idade média entre 45 e 48 anos e estavam com HIV bem controlado (carga viral indetectável (< 50 cópias/mL) e com média de contagem de CD4 entre 583 e 627 células/mm³). Restringiu-se a terapia antirretroviral aos seguintes medicamentos: emtricitabina e tenofovir mais atazanavir/r ou darunavir/r, efavirenz, raltegravir e rilpivirina. Dessa forma, após o tratamento atingiram-se taxas de RVS12 entre 76,3% e 84,8% (SULKOWSKI *et al.*, 2014-D ; MOLINA *et al.*, 2015).

Avaliou-se também a associação entre sofosbuvir e ledipasvir^{xvii} por meio de estudo de fase II realizado em um único centro, aberto, não-controlado e não randomizado e de fase III aberto e multicêntrico. O primeiro foi conduzido em 50 pacientes que em sua maioria eram homens, negros, sem cirrose, nunca tratados para HCV, que faziam ou não terapia para o controle do HIV. A maioria dos pacientes estava com HIV bem controlado (carga viral indetectável (< 50 cópias/mL) e com média de contagem de CD4 maior que 350 células/mm³). As taxas de resposta para o tratamento de 12 semanas (90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir em comprimido único uma vez ao dia) foram de 100% (75-100%; IC 95%) para pacientes que não faziam uso de antirretrovirais para tratamento de HIV e de 97% (89-100%; IC 95%) para aqueles que faziam uso de alguma terapia antirretroviral (OSINUSI *et al.*, 2015). O estudo de

^{xvii} Associação não registrada no Brasil.



fase III incluiu 335 pacientes, dos quais 61% eram caucasianos, 55% já haviam sido tratados previamente, inclusive com antivirais de ação direta (sofosbuvir) e 20% tinham cirrose. O HIV era bem controlado e a terapia antirretroviral foi restrita a determinados medicamentos (**Tabela 8**). A taxa de resposta (RVS12) foi de 96% na população em geral, sendo, entretanto, mais baixa em negros (RVS12 90%) (NAGGIE *et al.*, 2015).

7.2.2. Pacientes com doença hepática avançada (cirrose descompensada)

Foram selecionados dez estudos, sendo três observacionais e sete controlados, envolvendo três associações entre antivirais de ação direta: sofosbuvir e daclatasvir; sofosbuvir e simeprevir e sofosbuvir e ledipasvir.

A associação entre daclatasvir e sofosbuvir (60 mg de daclatasvir, uma vez ao dia e 400 mg de sofosbuvir uma vez ao dia) foi avaliada por meio de três estudos, dos quais dois intervencionais e um estudo compassionado multicêntrico.

Os dois estudos intervencionais foram conduzidos com 90 indivíduos que em sua maioria eram homens caucasianos, com idade média entre 56 e 58 anos, diagnosticados com cirrose descompensada. Cerca de metade dos pacientes já haviam se tratado previamente. A maioria possuía cirrose com classificação Child-Pugh B (score MELD entre 10 e 15) e foram incluídos também indivíduos com ascite, encefalopatia hepática e varizes esofágicas. Administrou-se então regime de 12 semanas de sofosbuvir em associação com daclatasvir e ribavirina (dose por peso). As taxas de RVS12 foram de 82% para o grupo total de pacientes, mas mais baixas (56%) para doentes mais graves (classificados como Child-Pugh C). A presença de ribavirina também foi essencial para que se atingissem taxas maiores, de forma que aqueles que não receberam o regime com ribavirina atingiram taxas de 60%. Importante ressaltar que o número de pacientes com cirrose Child-Pugh C é muito pequeno e a segurança relacionada ao uso desses antivirais nessa população não está estabelecida (FOSTER *et al.*, 2015 ; POORDAD *et al.*, 2015).



Tabela 8 – Características dos estudos selecionados

Regime de tratamento HCV	População (n)	Regime de tratamento HIV	Parâmetros bioquímicos (linha de base)	Segurança	Desfecho/efeito	Falha/Resistência
Sofosbuvir + daclatasvir (Wyles <i>et al.</i> , 2015)	Homens, caucasianos. Não tratados previamente (N=124) ou falhos de tratamentos (n=44) com interferon, interferon+ribavirina (PR) (71%), PR+inibidor de protease (21%) ou sofosbuvir +ribavirina. Pacientes com fibrose F3 e cirrose.	Darunavir-ritonavir, atazanavir-ritonavir, lopinavir-ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, dolutegravir, raltegravir, enfuvirtida, maraviroc, tenofovir, emtricitabina, abacavir, lamivudina ou zidovudina	HCV RNA \geq 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos 100 células/ μ L (mm^3).	Elevação da bilirrubina total em pacientes que receberam atazanavir+ritonavir. Elevação transitória de lipase (sem pancreatite).	RVS12 em não tratados previamente (96,4%) ou falhos de tratamentos (97,7%)	12 pacientes apresentaram relapso após o final do tratamento. 1 apresentou as variantes que conferem resistência (NS5A – Y93N e NS5B-L159F)
Sofosbuvir + daclatasvir (ANRS CO13 - HEPAVIH cohort)	Homens, caucasianos. Maioria falha de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina. Há também falhos de inibidor de protease. Pacientes com cirrose (N=65).	Terapia antirretroviral combinada (cART)	-	24% apresentaram astenia; 19% anemia e 10% sintomas digestivos.	RVS12 93%	-
Ombitasvir, Paritaprevir +Ritonavir, Dasabuvir, e Ribavirina (Sulkowski <i>et al.</i> , 2015)	Homens, caucasianos. Não tratados previamente (N=42) ou falhos de tratamentos (N=21) com interferon	Terapia antirretroviral incluindo atazanavir + raltegravir e mais dois análogos de nucleotídeo (sideo) inibidores da transcriptase reversa.	HCV RNA $>$ 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos 200	Oito pacientes apresentaram níveis de RNA HIV-1 maiores que 40 cópias/mL durante o estudo. Reações adversas mais	RVS12 em tratados por 12 semanas (91%) e em tratados por 24 semanas (94%)	5 pacientes falharam o tratamento, 1 por retirada de consentimento e outros quatro por ressurgimento da



(TURQUOISE-I)	peguilado +ribavirina (PR). 19% com cirrose.		células/mm ³ .	comuns foram fadiga, insônia, náusea e cefaleia.		carga viral durante o tratamento ou recidiva virológica após o tratamento.
Grazoprevir + elbasvir ± ribavirina (Sulkowski <i>et al.</i> , 2014) (C-WORTHY)	Homens, caucasianos Pacientes não tratados previamente e sem cirrose (N=59). 90-93% fibrose F0-F2	Terapia antirretroviral com raltegravir + mais dois análogos de nucleotídeo (sideo) inibidores da transcriptase reversa	HCV RNA ≥ 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos 300 células/mm ³	Reações adversas mais comuns foram fadiga, náusea e cefaleia.	RVS12 em tratados com ribavirina (97%) e em tratados sem ribavirina (87%)	5 pacientes falharam o tratamento, sendo 3 por recidiva ou ressurgimento da carga viral NS3:Y56H, A156T e D168A/N, e NS5A:Q30R/H, L31M, e Y93H/N
Grazoprevir + elbasvir (Sulkowski <i>et al.</i> , 2015) (C-EDGE COINFECTION)	Homens, caucasianos Pacientes não tratados previamente, com e sem cirrose (16%) (N=189).	Terapia com tenofovir ou abacavir e emtricitabina ou lamivudina mais raltegravir, dolutegravir ou rilpivirina	Contagem de CD4+ pelo menos 500 células/mm ³	Reações adversas mais comuns foram fadiga, náusea e cefaleia. Dois pacientes apresentaram aumento transitório da carga viral (HIV-1).	RVS12 94-95%	5 pacientes falharam o tratamento. NS3:Q80K, D168A, Y56F, V107 e NS5A:Q30K, LB1M, Q30R, Y93S, L28S.
Sofosbuvir + ribavirina (Molina <i>et al.</i> , 2015) (PHOTON-2)	Homens, caucasianos Pacientes não tratados previamente, com e sem cirrose (15%) (N=112).	Terapia com emtricitabina e tenofovir mais atazanavir/r ou darunavir, efavirenz, raltegravir, ou rilpivirina.	HCV RNA > 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos 200 células/mm ³	-	RVS12 76,3%	-
Sofosbuvir + ribavirina (Sulkowski <i>et al.</i> , 2014) (PHOTON-1)	Homens, caucasianos Pacientes não tratados previamente (N=114).	Terapia com emtricitabina e tenofovir mais atazanavir/r ou darunavir, efavirenz, raltegravir ou	HCV RNA > 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos	-	RVS12 84,8%	-



		rilpivirina.	200 células/mm ³			
Ledipasvir + sofosbuvir (Naggie <i>et al.</i> , 2015) (ION-4)	Homens, caucasianos e negros. Pacientes não tratados previamente (N=150) ou falhos de tratamento com peguinterferon e ribavirina, inibidor de protease e sofosbuvir + ribavirina (N=185).	Terapia com emtricitabina e tenofovir mais efavirenz, raltegravir ou rilpivirina.	HCV RNA > 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos 100 células/mm ³	Nenhum paciente apresentou falha no controle virológico do HIV. As taxas de linfócitos permaneceram estáveis. As reações mais frequentes foram cefaleia, fadiga, diarreia e náusea.	RVS12 96%	Variantes de resistência a NS5A foram detectadas em 12 indivíduos falhados. A variante L159F que confere resistência ao sofosbuvir foi detectada após o tratamento em falhados.
Ledipasvir + sofosbuvir (Osinusi <i>et al.</i> , 2015)	Homens, negros. Pacientes não tratados previamente (N=50)	Terapia com emtricitabina e tenofovir mais efavirenz, raltegravir ou rilpivirina	HCV RNA > 10.000 UI/mL. Contagem de CD4+ pelo menos 100 células/mm ³	Mais comuns - mialgia, cefaleia, fadiga e diarreia. Não houve mudanças na função renal. Oito pacientes experimentaram aumento no HIV- 1RNA ≥ 40 copies/mL. A contagem de CD4 ficou estável.	RVS 97-100%	Variante foi detectada em indivíduos que apresentou falha ao tratamento (Y93H – resistência a NS5A).

Entre os indivíduos que atingiram a negativação viral medida pela RVS12, 42% apresentaram melhora de elo menos dois pontos no score MELD, 10% apresentaram piora e 48% não apresentaram modificação, no tempo de acompanhamento do estudo de 4 semanas após a aferição da RVS12 (FOSTER *et al.*, 2015 ; POORDAD *et al.*, 2015).

No estudo compassionado avaliou-se a efetividade em 348 pacientes de um regime de 24 semanas de sofosbuvir e daclatasvir em associação ou não a ribavirina. A população era em sua maioria composta por homens, caucasianos, com idade inferior a 65 anos, com cirrose



descompensada, classificação Child-Pugh B e escore MELD entre 9 e 15. Entre 17 e 20% haviam recebido transplante hepático e cerca de 10% eram coinfectados pelo HIV-1. A maioria dos indivíduos era falha de regimes anteriores com interferon peguilado e ribavirina e uma minoria havia se tratado com inibidores de protease (cerca de 10%). As taxas de RVS12 variaram entre 95 e 100%, não demonstrando variações em função do uso ou não de ribavirina ou do subtipo do genótipo 1 (a ou b). Enquanto pacientes com cirrose Child-Pugh A e B apresentaram taxas de RVS12 semelhantes, o número de participantes com a forma mais grave da doença (Child-Pugh C) foi muito pequeno para que se pudesse avaliar a eficácia do tratamento nessa população (WELZEL *et al.*, 2015).

Além de daclatasvir, outro inibidor de NS5A, ledipasvir, foi estudado em associação com sofosbuvir em pacientes com cirrose avançada, Child-Pugh B e C (escore MELD entre 10 e 15). Um quantitativo de 252 indivíduos (2 estudos) foram tratados por 12 ou 24 semanas com 90 de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir em comprimido único, uma vez por dia em associação com ribavirina (dose por peso, dividida em duas tomadas diárias). Os indivíduos eram em sua maioria homens, caucasianos, com idade entre 58 e 60 anos, falhos de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina ou inibidor de protease em associação com interferon peguilado e ribavirina e apresentavam sintomas como encefalopatia hepática e ascite. Atingiram-se taxas, para a população geral, entre 86 e 89% independentemente do tempo de tratamento (12 ou 24 semanas), entretanto, entre aqueles com doença mais grave (Child-Pugh C) as taxas foram mais baixas, entre 72 e 85% (CHARLTON *et al.*, 2015 ; MANNNS *et al.*, 2015-B).

Avaliou-se também a associação entre sofosbuvir e um inibidor na NS3/4, simeprevir, por meio de um estudo controlado e um observacional conduzido nos Estados Unidos e Europa. Por meio do estudo controlado avaliaram-se 56 indivíduos com cirrose classificada como Child-Pugh B ou C, com escore MELD médio de 9. A taxa de RVS12 foi mais baixa e em torno de 73%, com alta incidência de reações adversas e necessidade de hospitalização durante o tratamento (SAXENA *et al.*, 2015). O estudo observacional envolveu 146 indivíduos com cirrose descompensada (Child-Pugh B ou C, escore MELD entre 10 e 15), em sua maioria homens caucasianos com idade média de 60 anos e falhos de tratamento prévio, inclusive com inibidores de protease (14 a 26%). As taxas reportadas foram semelhantes à obtida no estudo controlado e oscilaram entre 66 e 74% (REDDY *et al.*, 2015). Vale mencionar que foram relatados casos pós-comercialização de falência hepática com a administração de simeprevir



em combinação a sofosbuvir em pacientes com doença hepática severa e dessa forma o uso nessa população não é indicado.

7.2.3 Utilização de antivirais de ação direta no pós-transplante

Em pacientes pós-transplantados que sofreram recorrência de infecção pelo vírus da hepatite C foram avaliados regimes de tratamento com sofosbuvir e daclatasvir (ribavirina), sofosbuvir e ledipasvir, sofosbuvir e simeprevir e ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina.

Dois estudos foram publicados sobre a utilização de sofosbuvir e daclatasvir em pacientes pós-transplantados, um estudo controlado e outro observacional, conduzido na França. O primeiro foi um estudo aberto, multicêntrico, no qual um braço único de pacientes que receberam transplante há mais de três meses (N=41) e que não apresentavam rejeição no início do tratamento receberam doze semanas de daclatasvir e sofosbuvir (60 mg e 400 mg, uma vez ao dia) associados a dose de ribavirina inicial menor do que a utilizada na prática clínica de 600 mg por dia. A possibilidade de reduzir a dose de ribavirina é vantajosa para pacientes que fazem o uso de imunossupressores e que normalmente têm a taxa de filtração glomerular diminuída. Permitiu-se a inclusão de pacientes que faziam o uso de qualquer regime imunossupressor. Os pacientes eram em sua maioria homens caucasianos com idade média de 59 anos, com cerca de 40% que nunca foram tratados anteriormente e que foram classificados segundo o grau de fibrose (METAVIR) hepática da seguinte maneira: 43% foram como F0-F2 e 55% como F3-F4. As taxas de RVS12 atingidas pelo uso desse regime de tratamento foram de 95%. Não foi possível recuperar informações a respeito da necessidade de ajuste de dose ou de possíveis interações medicamentosas com os imunossupressores (POORDAD *et al.*, 2015).

Em estudo observacional com os mesmos medicamentos utilizados por período de tempo maior de 24 semanas obtiveram-se taxas de RVS12 semelhantes entre 96 e 97% (N=107). Entretanto, nesse estudo observou-se que foi necessário ajustar a dose dos imunossupressores everolimo (em até 21%) e tacrolimo (em até 34%) em mais de 50% dos pacientes e que 60% dos que iniciaram o tratamento experimentaram diminuição da função renal, entretanto, não foi necessário o ajuste de dose de ciclosporina. Não se apresentaram justificativas a respeito



dos motivos prováveis que poderiam causar o ajuste de doses, melhoria da função hepática em função da negatificação viral ou diminuição do *clearance* renal (COILLY *et al.*, 2015).

Tratamento com a associação entre sofosbuvir, ledipasvir (400 mg e 60 mg, comprimido único, uma vez ao dia) e ribavirina foi avaliado em pacientes pós-transplantados por meio de dois estudos controlados. O primeiro de fase II, aberto e randomizado recrutou pacientes pós-transplantados com diversos estágios de comprometimento hepático e que sofreram reinfecção pelo vírus da hepatite C. Dessa maneira, formaram-se quatro grupos constituídos por pacientes sem cirrose (N=111) e com graus de cirrose Child-Pugh A (N=51), B (N=52) ou C (N=9), que foram tratados por 12 ou 24 semanas com a associação. A dose inicial de ribavirina foi diminuída para 600 mg por dia em pacientes com maior comprometimento hepático (Child-Pugh B e C). As taxas de RVS12 variaram entre 96 a 98% em pacientes sem cirrose ou com cirrose Child-Pugh A, diminuíram para 85 a 88% naqueles com Child-Pugh B e para 60 e 75% para Child-Pugh C tratados por 12 semanas e 24 semanas, respectivamente. Os imunossuppressores mais comumente utilizados pelos participantes do estudo foram tacrolimo, micofenolato e ciclosporina. Além de um caso de interação com ciclosporina, não foram relatadas interações medicamentosas relevantes e os ajustes de doses realizados foram atribuídos à melhoria no funcionamento hepático após a negatificação virológica em função do tratamento (CHARLTON *et al.*, 2015). O estudo de fase III foi aberto, randomizado, multicêntrico e envolveu 147 pacientes com fibrose F3 ou F4 ou com cirrose classificada como Child-Pugh A (MELD escore 5-6) e 53 com cirrose Child-Pugh B ou C (MELD escore 7-12). Foram recrutados em sua maioria homens, caucasianos, com idade média de 60 anos e que haviam se tratado previamente para hepatite C, mas sofreram recorrência da doença após o transplante. Os esquemas de tratamento consistiam na associação entre sofosbuvir, ledipasvir e ribavirina administrados por 12 ou 24 semanas. As taxas de RVS12 variaram entre 96 e 98% para pacientes com fibrose F3 ou F4 e cirrose e entre 88 e 89% para aqueles com cirrose mais avançada (Child-Pugh B e C). O tempo de tratamento não foi determinante nas taxas de RVS12, exceto para aqueles com cirrose avançada cujo tratamento por 24 semanas resultou em taxas significativamente maiores (MANNIS *et al.*, 2015-B).

Avaliou-se a administração da associação entre sofosbuvir, um inibidor de protease de nova geração, simeprevir (400 mg e 150 mg, uma vez ao dia) e ribavirina (dose de acordo com a taxa de filtração glomerular 200 mg a 1.200 mg por dia) por 12 semanas em 123 pacientes que sofreram reinfecção pós-transplante. A maioria dos indivíduos era composta por homens,



caucasianos, com idade média de 61 anos, falhos de tratamentos prévios com interferon peguilado e ribavirina e que haviam realizado transplante hepático há 32 meses em média. A maioria recebia os imunossuppressores tacrolimo, ciclosporina e micofenolato de mofetila. Apenas 30% dos recrutados possuíam fibrose mais avançada classificada como F3/F4 e 4% apresentava cirrose descompensada. As taxas de RVS12 foram de 90%, quando se avaliou toda a população tratada, e mais baixas em falhados de tratamentos prévios (86%) e portadores de fibrose mais avançada (81%). As taxas mais baixas foram aferidas para infectados pelo subtipo 1a com fibrose avançada (RVS12 71%). Não se relatou necessidade de ajustes de doses com exceção de ajustes para a ribavirina, nefrotoxicidade ou rejeição de transplante (PUNGPAPONG *et al.*, 2015).

Tratamento de 24 semanas com a associação entre ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina foi avaliado em 34 pacientes que haviam se submetido a transplante hepático há 3,3 anos em média e faziam uso dos imunossuppressores tacrolimo, ciclosporina e micofenolato. Para que pudessem participar do estudo as doses de ciclosporina e tacrolimo foram ajustadas para um quinto da dose normal, no caso de ciclosporina e para 0,2 ou 0,5 mg por semana para tacrolimo. O uso e as doses de ribavirina ficaram a critério médico. A maioria dos recrutados eram homens, caucasianos, com idade média de 60 anos, mono infectados pelo genótipo 1a, falhos de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina e com fibrose F0-F2, de forma que não participaram do estudo indivíduos com fibrose mais avançada. Após tratamento por 24 semanas atingiram-se taxa de 97% (85-100%; IC 95%). Foi necessário o ajuste de doses de imunossupressor em pacientes que faziam o uso de tacrolimo. Não ocorreram rejeições de transplante ou nefrotoxicidade (KWO *et al.*, 2014).

7.2.4. Uso de antivirais em pacientes com doença renal crônica e/ou em hemodiálise

Em estudo randomizado, controlado por placebo e de grupos paralelos, avaliou-se a associação entre o inibidor da NS3/4 grazoprevir na concentração de 100 mg e elbasvir, um inibidor da NS5A, na concentração de 50 mg, em comprimido único, uma vez ao dia, administrados por 12 semanas em pacientes mono infectados pelo genótipo 1 (N=224) e com



doença renal crônica severa e terminal (estágio 4 – TFG^{xviii} entre 29 e 15 ml/min/1,73m²; estágio 5 – TFG menor que 15ml/min/1,73m²). A maioria dos participantes era composta por homens caucasianos ou negros, não tratados previamente, com doença renal crônica em estágio dialítico (estágio 5), sem fibrose hepática avançada ou cirrose. O tratamento de 12 semanas resultou em taxa de RVS12 de 94%. Uma vez que o número de pacientes com cirrose e previamente tratados foi muito baixo, não é possível prever se esses fatores seriam preditores de pior resposta (ROTH *et al.*, 2015).

A experiência com o uso de sofosbuvir em associação com simeprevir ou outros antivirais de ação direta em pacientes com doença renal crônica em estágios mais avançados (TFG < 30 mL/min) é muito limitada^{xix}. O principal metabólito de sofosbuvir, o composto GS-331007, é excretado por via renal e em pacientes com a função renal comprometida sua concentração sérica pode estar aumentada entre 14 e 22 vezes (pacientes em hemodiálise) (Gane *et al.*, 2014). Foram recuperados dois estudos que relatam o uso de sofosbuvir em associação com simeprevir em indivíduos com a função renal severamente comprometida, entretanto, estes estudos envolvem pequeno número de indivíduos, o que limita a validade dos resultados. No primeiro estudo foram recrutados 15 indivíduos, dos quais 12 se submetiam a hemodiálise e os outros possuíam taxa de filtração glomerular entre 8 e 15 mL/min, para tratá-los com sofosbuvir (200 mg em dose diária ou 400 mg em dias alternados) e simeprevir (150 mg por dia). A taxa de RVS12 foi de 87% e os pacientes que não apresentaram resposta apresentavam cirrose compensada, eram falhos de tratamentos prévios com inibidores da protease e dependentes de hemodiálise (RAM *et al.*, 2015). Em outro estudo, observacional, recrutaram-se 10 indivíduos com taxa de filtração glomerular inferior ou igual a 30 mL/min e outros 34 com taxas entre 31 e 45 mL/min para tratá-los com sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) em associação a simeprevir (150 mg, uma vez ao dia). A maioria era composta por mulheres caucasianas ou negras, das quais cerca de metade já havia se submetido a tratamento anterior para hepatite C e tinha cirrose compensada. Registraram-se taxas de RVS12 de 80% em ambos os grupos avaliados (SAXENA *et al.*, 2015-B).

Da mesma forma, estudou-se em um número pequeno de pacientes (N=14) com doença renal crônica em estágio avançado (estágios 4 ou 5) o tratamento por 12 semanas com a associação entre ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir com ou sem ribavirina. Os pacientes eram

^{xviii} TGF – Taxa de filtração glomerular

^{xix} O uso de sofosbuvir nessa população não está previsto na bula brasileira do medicamento.



em sua maioria homens negros, com idade média de 60 anos, grau de fibrose hepática menor que F3 e não tratados previamente. Até o momento somente dois pacientes atingiram a 12ª semanas após o final do tratamento e ambos mantiveram a carga viral negativada (POCKROS *et al.*, 2015).

8. SEGURANÇA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OMBITASVIR, PARITAPREVIR, RITONAVIR, DASABUVIR E RIBAVIRINA

Os estudos recuperados e que foram utilizados para avaliar a associação entre ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina no tratamento de hepatite C envolvem a participação de cerca de 1.900 indivíduos sem cirrose e 380 com cirrose. Nesses estudos demonstrou-se que o tratamento é seguro e um quantitativo que varia entre 0,6% e 2% dos indivíduos descontinuaram o tratamento em função de alguma reação adversa relacionada aos antivirais de ação direta. As principais reações adversas relatadas em todos os estudos foram as seguintes: fadiga (38%); cefaleia (29%); náusea (19%); prurido (19%); insônia (14%) e astenia (12%). Algumas dessas reações ocorreram com maior frequência em indivíduos que fizeram o uso de ribavirina (prurido, náusea, insônia). Em um dos estudos no qual se incluiu um grupo placebo foi possível observar que essas reações ocorreram em menor frequência nos que não receberam o tratamento (náusea – 13%; prurido – 3,8%; insônia – 7,6%; astenia – 3,8%). Em todos os estudos observou-se com maior frequência um aumento nos níveis séricos de bilirrubina (indireta), acompanhado de elevação transitória de transaminases. Esse aumento ocorreu tanto em participantes que receberam ribavirina quanto naqueles que não receberam esse antiviral. A inclusão de ribavirina ao tratamento causou redução dos níveis de hemoglobina em 7,2 a 11% dos indivíduos tratados em um estudo e com menor intensidade em outros grupos tratados com esse antiviral. Relatou-se a necessidade de redução da dose de ribavirina em alguns dos estudos.

9. OUTRAS CARACTERÍSTICAS RELEVANTES DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE HEPATITE C



Paralelamente à eficácia e segurança dos medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C, outras características relevantes desses produtos que devem ser consideradas na escolha de um tratamento são as seguintes: cobertura genotípica, barreira à resistência viral, duração dos tratamentos, meia-vida e número de comprimidos (facilidade de administração). Dessa maneira serão descritas essas características para o medicamento em avaliação, para aqueles já incorporados ao SUS e outros que vem sendo amplamente utilizados em outros países ou que são recomendados em protocolos clínicos internacionais.

A cobertura genotípica diz respeito ao espectro de ação dos antivirais de ação direta nos diferentes genótipos e subtipos do HCV. Os antivirais que compõem esses medicamentos possuem espectros diferenciais de ação, de forma que alguns conseguem agir com a mesma potência em um número maior de genótipos que outros. As vantagens associadas aos antivirais pangentópicos é que reduzem a necessidade de diagnóstico complexo e simplificam o manejo dos pacientes.

Nesse relatório foram recuperados estudos que incluíam antivirais inibidores de NS3/4 de primeira geração (segunda onda) e um de segunda geração. Os de primeira geração são os seguintes: simeprevir, asunaprevir, paritaprevir e vedroprevir. Esses se caracterizam por exercerem alta potência contra o genótipo 1 com menos efeitos adversos que os de primeira onda, telaprevir e boceprevir. Entretanto, possuem abrangência genotípica restrita (genótipos 1 e 4) e baixa barreira à resistência com extensiva resistência cruzada observada entre compostos diferentes e classes diferentes. O de segunda geração é o grazoprevir e se caracteriza por ser pangentópico e possuir alta barreira à resistência viral, sendo ativo inclusive contra variantes resistentes a múltiplas drogas como R155K e D168A.

Os inibidores do complexo da NS5A são todos pangentópicos e possuem alta potência, exibindo maior atividade no subtipo 1b do que no 1a. As EC_{50} para os de primeira geração daclatasvir, ledipasvir e ombitasvir nos subtipos 1a e 1b são de 50 e 9 pM; 34 e 4 pM e 14,1 e 5 pM. Já elbasvir é um inibidor de segunda geração e apresenta maior barreira à resistência viral, além de reter a potência em variantes reconhecidamente resistentes aos inibidores de NS5A de primeira geração.

Os inibidores da NS5B, RNA polimerase são classificados em inibidores nucleosídeos (NI), nucleotídeos e não-nucleosídeos (NNI). Os primeiros são cópias dos substratos naturais da polimerase e se ligam ao sítio ativo da enzima causando a terminação da cadeia de RNA em formação. Em função da alta conservação do sítio de ligação, estes compostos possuem



eficácia similar entre todos os genótipos e isolados do HCV. Por esse mesmo motivo possuem alta barreira à resistência. O único inibidor nucleotídeo descrito nesse trabalho é o sofosbuvir. Os outros inibidores da NS5B incluídos são não-nucleosídeos e inibem a enzima de forma alostérica (fora do sítio ativo). Esses antivirais possuem baixa barreira à resistência viral e espectro de ação genotípico mais restrito. Dasabuvir inibe o domínio I da palma (configuração da enzima); becalbuvir, o domínio I do dedo e tegobuvir, o domínio II da palma.

As durações dos tratamentos, a meia-vida dos medicamentos e o número de comprimidos envolvidos são descritos na Tabela 9.

Tabela 9 – Características dos tratamentos para hepatite C incluídos no relatório

Medicamentos	Subtipo genótipo 1	Tempo de tratamento (semanas)	Número de comprimidos	Meia-vida
Veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg, uma vez ao dia); ombitasvir (25 mg, uma vez ao dia) e dasabuvir (500 mg, divididos em duas doses diárias) com ou sem a adição de ribavirina	Subtipo 1a sem cirrose compensada	12 semanas	Três pela manhã e um à noite (+ribavirina). Total de 336 comprimidos (\pm ribavirina).	Veruprevir 5,5 horas; ombitasvir 21 a 25 horas; dasabuvir 5,5 a 6 horas e ritonavir 4 horas
	Subtipo 1a com cirrose compensada	12 a 24 semanas	Três pela manhã e um à noite (+ribavirina). Total de 336 a 672 comprimidos (+ribavirina).	
	Subtipo 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Três pela manhã e um à noite (\pm ribavirina). Total de 336 comprimidos (+ribavirina).	
Sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia)+ daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia)	Subtipos 1a ou 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Dois por dia. Total de 168 (\pm ribavirina)	Sofosbuvir e principal metabólito GS-331007 - 0,4 e 27 horas, respectivamente; daclatasvir - 12 a 15 horas.
Sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia)+	Subtipos 1a ou 1b com ou sem cirrose	12 semanas	Dois por dia. Total de 168 (\pm ribavirina)	Sofosbuvir e principal metabólito



simeprevir (150 mg, uma vez ao dia)	compensada			GS-331007 - 0,4 e 27 horas, respectivamente; Simeprevir – 10 a 13 horas.
Sofosbuvir + ledipasvir (400 mg +90 mg)	Subtipos 1a ou 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Um por dia. Total de 84 (± ribavirina)	Sofosbuvir e principal metabólito GS-331007 - 0,4 e 27 horas, respectivamente; Ledipasvir – 47 horas.
Asunaprevir (100 mg, duas vezes ao dia) + daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia)	Subtipo 1b com ou sem cirrose	24 semanas	Dois pela manhã e um a noite. Total de 504 comprimidos (±ribaviirna)	Asunaprevir – 15 a 20 horas; daclatasvir - 12 a 15 horas.
Asunaprevir (100 mg) + daclatasvir (60 mg) + beclabuvir (75 mg)	Subtipos 1a e 1b com e sem cirrose	12 semanas	Dois comprimidos por dia (em dose fixa). Total de 168 comprimidos (±ribaviirna)	Asunaprevir – 15 a 20 horas; daclatasvir - 12 a 15 horas;
Grazoprevir (100, 1x ao dia) + elbasvir (50 mg, uma vez ao dia)	Subtipos 1a e 1b com e sem cirrose	12 semanas	Um comprimido por dia (em dose fixa). Total de 84. (± ribavirina)	Grazoprevir – 20 horas; elbasvir 15 a 17 horas.



10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Junto à proposta de incorporação o demandante elaborou um estudo de custo-efetividade como forma de analisar a incorporação do novo tratamento para hepatite C. O quadro 1 apresenta as principais características do estudo realizado.

QUADRO 1: CARACTERÍSTICAS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-efetividade	Adequado
2. Tecnologia/intervenção	Ombitasvir/veruprevir/ritonavir/dasabuvir (ViekiraPak®)	No caso do Genótipo 1a, com e sem cirrose, e Genótipo 1b com cirrose seria necessário a adição de Ribavirina ao tratamento
3. Comparador	<p>O modelo incluiu os seguintes tratamentos:</p> <ul style="list-style-type: none">• Simeprevir+sofosbuvir: 12 semanas• Daclatasvir+sofosbuvir: 12 semanas• Daclatasvir+sofosbuvir: 24 semanas• Daclatasvir+peguinterferona+ribavirina: 24semanas <p>Esses tratamento junto com o tratamento com Viekira Pak® foram comparados com o curso natural da doença.</p>	<p>Os tratamentos com daclatasvir+peguinterferona+ribavirina: 24 semanas não consta no PCDT de hepatite C e não se configura como comparador adequado.</p> <p>Além disso, a forma correta de avaliar a custo-efetividade do Viekira Pak® seria compara-lo com o tratamento preconizado para cada grupo de pacientes (subtipo 1a, 1b; grau de fibrose) em vez de comparar todos tratamentos com a história natural da doença.</p>
4. População-alvo	Pacientes infectados com Hepatite C genótipo 1, com média de 40 anos de idade.	A análise poderia ter dividido os pacientes em subgrupos, já



		que nem sempre o tratamento é o mesmo. Além disso o Viekira Pak® é contraindicado em paciente previamente tratados com inibidores de protease (Boceprevir e Telaprevir)
5. Desfecho	A efetividade foi medida por anos de vida ganhos e anos de vida ajustados pela qualidade.	Adequado
6. Horizonte temporal	30 anos	Adequado
7. Duração de cada ciclo	1 Ano	Adequado
8. Taxa de desconto	5%	Adequado
9. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado
10. Modelo	Modelo de Markov	Adequado
11. Tipos de custos	Foram considerados custos médicos diretos, como dos medicamentos utilizados no tratamento; e de custos associados aos estados de saúde incluindo exames e complicações.	Adequado
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	A dose utilizada foi de 4 comprimidos ao dia; sendo dois comprimidos de veruprevir/ritonavir/ombitasvir e dois comprimidos de dasabuvir	De acordo com a bula do medicamento, pacientes infectados com genótipo 1a e genótipo 1b com cirrose devem ser tratados também com ribavirina, normalmente 4 a 5 comprimidos por dia.
13. Origem dos dados	O preço do ViekiraPak® utilizado foi o preço	A compra dos medicamentos



econômicos	proposto pela empresa. Já os preços do sofosbuvir, simeprevir e Daclatasvir foram retirados do relatório nº 164 da Conitec ¹ (Sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o tratamento da hepatite viral C crônica). Além disso, os custos dos estados de saúde no modelo de Markov foram retirados do estudo de Fonseca 2009 ⁴ .	sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir já foi acordada pelo Ministério da Saúde ²³ e apresenta um preço mais atual que o utilizado no modelo.
14. Origem dos dados de efetividade	Os dados de efetividade foram também retirados do relatório nº 164 da Conitec. Foi considerado o limite inferior da RVS 12 descrito no relatório para todos os tratamentos. Além disso foram considerados <i>utilities</i> que refletem a qualidade de vida em cada estado de saúde no modelo de Markov, para que se possa chegar em uma efetividade final medida em QALY's. Essas <i>utilities</i> foram retiradas do estudo de Fonseca, 2009 ⁴ .	Os valores considerados refletem a menor taxa de RVS 12 encontrada para um determinado tratamento sem considerar o subtipo (1a ou 1b) ou grau de fibrose. Deveria ser considerada uma taxa, retirado de estudo compatível, de acordo com subtipo e fibrose
15. Razão de custo-efetividade incremental	Viekira Pak®: R\$6.300/QALY SOF+DAC 12 semanas: 6.413 R\$/QALY SOF+DAC 24 semanas: 14.026 R\$/QALY DAC+PEG+RIB: 5.344 R\$/QALY SOF+SIM: 6.962 R\$/QALY	Os resultados da razão de custo-efetividade incremental apresentados representam o custo por ano de vida ajustado pela qualidade em comparação com a história natural da doença.
16. Análise de sensibilidade	Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística e univariada. Univariada: foram alterados todos parâmetros essenciais do modelo relativos a custos e efetividade. Probabilística: Foi realizada através de simulações de Monte-Carlo com 1.000	Adequado



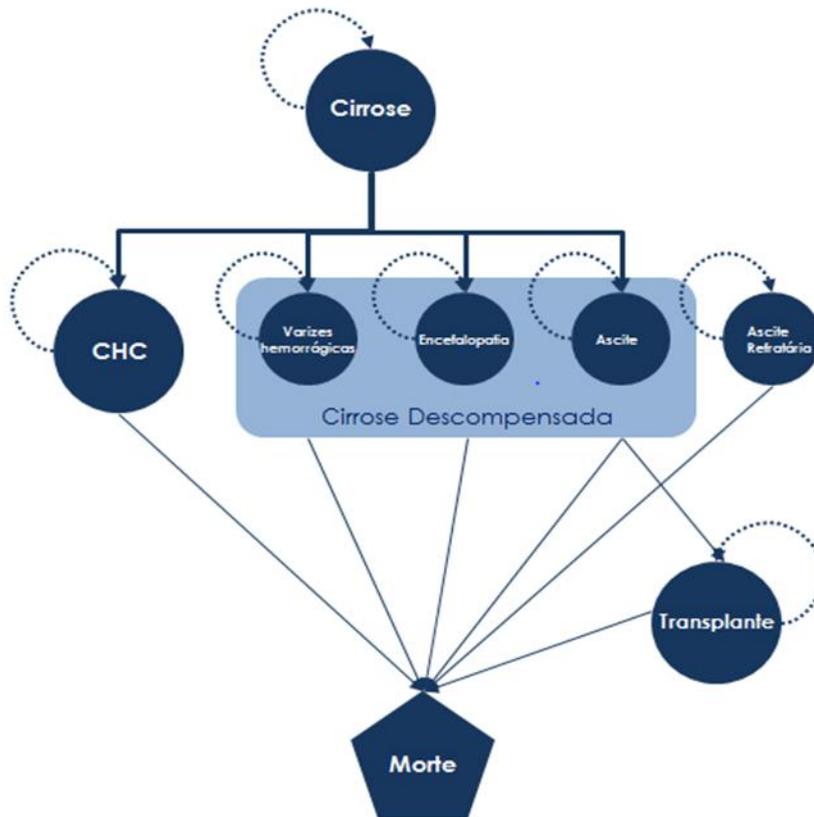
	iterações para toda coorte de pacientes	
17. Resultado das análises de sensibilidade	Univariada: A variáveis que mais impactaram os resultados no modelo foram: custo dos medicamentos; taxa de resposta dos tratamentos; desconto e utilidade da cirrose. Probabilística: A razão de custo-efetividade incremental em relação à história natural da doença variou entre R\$ 3.855,70 e R\$ 11.315,30	Adequado

ESTRUTURA DO MODELO

A fim de calcular a efetividade do Viekira Pak® o demandante elaborou um estudo de custo-efetividade baseado em um modelo de Markov construído através do Microsoft Excel. O modelo visa simular a história natural da hepatite C crônica e cirrose, desta forma, foram criados os seguintes estados de saúde: cirrose; hepatocarcinoma celular; cirrose descompensada, que se divide em ascite, varizes hemorrágicas e encefalopatia hepática; ascite refratária; transplante hepático; e morte. A estrutura do modelo apresentado pode ser vista na figura 3:



Figura 3. Estrutura do modelo de Markov



CUSTOS E QUALIDADE DE VIDA

Os custos de tratamento utilizados na análise foram retirados do relatório nº164 da Conitec e da proposta de incorporação da empresa, conforme descritos na tabela 10:

Tabela 10. Custos dos tratamentos

Regime Terapêutico	Custo do Tratamento (US\$)*	Custo semanal (R\$)	Custo do Tratamento (R\$)
Simeprevir + sofosbuvir*	10,500	2.745,23	32.942,70
Daclatasvir + sofosbuvir*	10,100	2.640,65	31.687,74
Daclatasvir + sofosbuvir &	10,100	2.640,65	63.375,60
Daclatasvir + PegINF + RBV&	7,416	969,46	23.267,04
VIEKIRA PAK#	9,500	2.483,78	29.805,30



Já os custos e qualidade de vida relacionados aos estados de saúde foram obtidos através do estudo de Fonseca, 2009⁴. Conforme apresentado na tabela 11:

Tabela 11. Custos e qualidade de vida relacionados aos estados de saúde

Estado de saúde	Custo (R\$)	Utilidades
Hepatite C crônica moderada	479,54	0,92
Cirrose compensada	346,17	0,82
Ascite	2.985,85	0,75
Ascite refratária	4.896,48	0,52
Varizes hemorrágicas	8.589,41	0,55
Encefalopatia hepática	31.970,28	0,53
Hepatocarcinoma	10.824,12	0,55
Transplante hepático	68.803,27	0,5
Transplante hepático subsequente	9.517,80	0,7

Além dos custos e utilidades, as probabilidades de transição também foram extraídas do estudo de Fonseca, 2012 (tabela 12).

Tabela 12. Probabilidades de transição entre estados de saúde.

Estado inicial	Evento (Referência)	Probabilidade anual (%)*
Cirrose	Ascite	2,5
	Varizes hemorrágicas	1,1
	Encefalopatia hepática	0,4
	Hepatocarcinoma	1,5
Ascite	Ascite refratária	6,7
	Óbito	11,0
Ascite refratária	Óbito	33,0
Varizes hemorrágicas	Óbito 1º ano	40,0
	Óbito anos subsequente	13,0
Encefalopatia hepática	Óbito 1º ano	68,0
	Óbito anos subsequente	40,0
Hepatocarcinoma	Óbito	86,0
Cirrose descompensada	Transplante hepático	1,023
Transplante hepático	Óbito 1º ano	21,0
	Óbito anos subsequente	5,7



EFETIVIDADE

A efetividade dos tratamentos foi baseada na resposta virológica sustentada em 12 semanas (RVS 12), as taxas de RVS 12 consideradas nos tratamentos foram retiradas do relatório da Conitec nº164 conforme apresentado na tabela 13:

Tabela 13. Taxas de RVS consideradas no modelo.

ASSOCIAÇÃO	RVS UTILIZADO (LIMITE INFERIOR)
VIEKIRA PAK	92,0%
SOF+DAC 12	95,0%
SOF+DAC 24	95,0%
DAC+PEG+RIB	85,0%
SOF+SIM	93,0%

Custo-minimização

Conforme apontado na seção “análise das evidências” os estudos disponíveis dos medicamentos analisados não fazem uma comparação direta entre os tratamentos com ViekiraPak® e os tratamentos preconizados no PCDT de hepatite C. Os estudos relacionados neste relatório apontam taxas de RVS 12 similares entre os tratamentos, portanto foi determinado que uma análise de custo-minimização seria mais adequada, visto que não existe comprovação de superioridade do tratamento com ViekiraPak® sobre os tratamentos com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir para o genótipo 1 da hepatite C.

Os tratamentos para pacientes infectados pelo genótipo 1 da hepatite C apresentam algumas diferenças dependendo da presença de cirrose, subtipo (1a ou 1b) e tratamento prévio. Nesta análise comparamos os custos de tratamento levando em consideração estes parâmetros.

De acordo com a bula do ViekiraPak® o tratamento indicado para infectados pelo genótipo 1b sem cirrose é de 12 semanas de ViekiraPak® sem ribavirina, para infectados pelo genótipo 1a com ou sem cirrose e genótipo 1b com cirrose Child-Pugh A o tratamento é de 12 semanas de ViekiraPak® com ribavirina, existe também a possibilidade de tratamento de 24 semanas de ViekiraPak® com ribavirina para pacientes infectados pelo genótipo 1a com cirrose Child-Pugh



A e que obtiveram resposta nula ao tratamento com interferon e ribavirina. É preciso ressaltar que o tratamento com ViekiraPak® é contraindicado para pacientes com cirrose Child-Pugh B e C, coinfectados pelo vírus HIV e previamente tratados com inibidores de protease.

O PCDT de hepatite C preconiza, para os pacientes que são elegíveis ao tratamento com ViekiraPak®, o tratamento com sofosbuvir e daclatasvir ou sofosbuvir e simeprevir, ambos com 12 semanas de duração. Existe a possibilidade de tratamento de sofosbuvir e daclatasvir por 24 semanas, porém este tratamento é apenas indicado para pacientes com cirrose Child-Pugh B ou C, coinfectados pelo vírus HIV ou previamente tratados com inibidores de protease, pacientes cujo tratamento com ViekiraPak® é contraindicado. Os custos dos tratamentos analisados estão descritos na tabela 14.

Tabela 14. Comparação de custos do tratamento atual e tratamento com ViekiraPak®

Subgrupo	Custo ViekiraPak® ^{xx}	Custo Atual
Genótipo 1b sem cirrose	R\$ 29.319,79	R\$ 29.090,29 a R\$ 29.240,65
Genótipo 1a sem cirrose	R\$ 29.378,59	
Genótipo 1 com cirrose	R\$ 29.378,59	
Genótipo 1a com cirrose e resposta nula ao tratamento IFN-RBV	R\$ 58.757,17	

Observa-se que o custo de tratamento com ViekiraPak® apresenta custos, embora próximos, superiores aos tratamentos com sofosbuvir e daclatasvir ou sofosbuvir e simeprevir. Vale ressaltar que esta análise assume que a eficácia dos tratamentos é equivalente e não considera aspectos como a quantidade maior de comprimidos ingeridos por dia.

11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi apresentada uma análise de impacto orçamentário, a fim de estimar os gastos decorrentes de uma possível incorporação do ViekiraPak® no SUS. Porém, devido ao fato da análise realizada pela empresa ter sido feita antes da aprovação final do protocolo e antes das compras dos novos medicamentos, houve modificações na população e nos preços dos

^{xx} Utilizou-se a cotação de 1USD = R\$ 3,09 para cálculo do preço do ViekiraPak, mesma cotação utilizada na compra dos medicamentos sofosbuvir e daclatasvir pelo ministério da saúde.



tratamentos. Portanto, a análise de impacto orçamentário foi refeita pelo DGITS a fim de relacionar os custos e tratamentos mais atuais.

A população considerada foi baseada no quantitativo total de 15.000 tratamentos para o segundo semestre de 2015. Para o tratamento dos anos seguintes baseou-se num quantitativo total de 30.000 tratamentos para os anos de 2016 a 2019. A partir desses números estimou-se a quantidade de pacientes com genótipo 1a e 1b, a quantidade de pacientes previamente tratados com terapia a base de interferon e terapia com inibidores de protease e coinfectados com HIV.

Foram incluídos no impacto apenas os pacientes infectados pelo genótipo 1 do vírus, assumindo frequências coerentes com o Boletim Epidemiológico de hepatites virais do Ministério da Saúde⁵, conforme apresentado na tabela 15:

Tabela 15: Distribuição de genótipos na população brasileira considerada no impacto orçamentário

Genótipo	Frequência
Genótipo 1a	32,5%
Genótipo 1b	32,5%
Genótipo 2	4,5%
Genótipo 3	30,0%
Genótipo 4	0,5%

Sobre os pacientes previamente tratados, assumiu-se que 70% dos pacientes elegíveis se enquadrariam neste perfil, a mesma porcentagem utilizada no relatório 164 da Conitec¹. Já para estimar quantos destes pacientes foram tratados com terapia a base de interferon e quantos foram tratados com inibidores de protease utilizou-se as quantidades de pacientes que foram tratadas entre 2010 e 2014 (tabela 16). Destas populações foram assumidas as seguintes taxas de RVS 12: 47% em pacientes tratados com terapias baseadas em interferon⁶; 40% em pacientes cirróticos tratados com boceprevir ou telaprevir⁷ e 75% em pacientes não cirróticos tratados com boceprevir ou telaprevir⁸. Além disso, foi assumido que 46% dos pacientes tratados eram não cirróticos e 54% eram cirróticos. A partir destas taxas foi possível



estimar a proporção dos pacientes previamente tratados que receberam terapia com telaprevir ou boceprevir e terapia baseada e interferon, conforme apresentado na tabela 17.

Tabela 16. Quantidade de pacientes que receberam tratamento para hepatite C entre 2010 e 2014

	2010	2011	2012	2013	2014	Total
Alfapeginterferona + ribaririna	11.628	11.505	13.081	11.699	10.243	58.156
Boceprevir/telaprevir + (Alfapeginterferona + ribaririna)	-	-	-	1.963	5.569*	7.532
Total	11.628	11.505	13.081	13.662	15.812	65.688

*Novos tratamentos dispensados de janeiro a dezembro de 2014. Fonte: Coordenações Estaduais, DAF/SCTIE, DDAHV/SVS.

Tabela 17. Estimativa da proporção de pacientes que apresentaram falha com terapia baseada em interferon e com telaprevir/boceprevir.

Terapia	Pacientes	Estimativa de falha terapêutica	Proporção entre falhados
Baseada em Interferon	58.156	29.078	90%
Telaprevir/boceprevir (cirróticos)	4.041	2.424	10%
Telaprevir/boceprevir (não cirróticos)	3.491	873	

Para calcular o impacto orçamentário foram incluídos na população elegível para tratamento pacientes infectados pelo genótipo 1, destes foram excluídos os pacientes que não obtiveram RVS com o tratamento com telaprevir ou boceprevir e pacientes coinfectados pelo HIV. Desta forma, a população elegível para tratamento está descrita nas tabelas 18 e 19:



Tabela 18. Total de pacientes elegíveis para o ano de 2015

Genótipo	Tratamento prévio	Quantidade	Total
Genótipo 1a	Não	1316	8.161
Genótipo 1a	Sim	2764	
Genótipo 1b	Não	1316	
Genótipo 1b	Sim	2764	

Tabela 19. Total de pacientes elegíveis anualmente para os anos seguintes

Genótipo	Tratamento prévio	Quantidade	Total
Genótipo 1a	Não	2633	16.322
Genótipo 1a	Sim	5528	
Genótipo 1b	Não	2633	
Genótipo 1b	Sim	5528	

A respeito dos custos de tratamento foram considerados aqueles descritos na análise de custo-minimização da seção “Avaliação econômica”, sendo que para o tratamento atual foi considerado o custo da terapia com sofosbuvir e daclatasvir. Já caso do tratamento com ViekiraPak®, não foram considerados os custos da adição de ribavirina, porém considerou-se que todos pacientes infectados pelo genótipo 1a, com cirrose e previamente tratados a base de interferon receberiam o tratamento de 24 semanas com ViekiraPak®. Além disso, a proporção de pacientes cirróticos e não cirróticos utilizada foi de 54% cirróticos e 46% não cirróticos.

Ademais foram considerados 3 cenários de incorporação com diferentes taxas de utilização do ViekiraPak: taxas de 10%; 50% e 90% para os cenários 1,2 e 3 respectivamente, enquanto o restante dos pacientes faria uso da terapia com sofosbuvir e daclatasvir. Conforme apresentado nas tabelas 20,21 e 22 o impacto orçamentário no primeiro ano de incorporação pode variar entre aproximadamente R\$ 4,5 e 40 milhões, enquanto o impacto orçamentário para os próximos 5 anos pode variar entre R\$ 40 e 367 milhões dependendo da taxa de utilização do novo tratamento.

Tabela 20. Impacto orçamentário considerando 10% de utilização do novo tratamento

**Cenário 1 (10% dos pacientes utilizando novo tratamento)**

Ano	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Com incorporação	R\$ 241.933.738,08	R\$ 483.867.476,16	R\$ 483.867.476,16	R\$ 483.867.476,16	R\$ 483.867.476,16	R\$ 2.177.403.642,71
Sem incorporação	R\$ 237.398.583,26	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 2.136.587.249,30
Impacto orçamentário	R\$ 4.535.154,82	R\$ 9.070.309,65	R\$ 9.070.309,65	R\$ 9.070.309,65	R\$ 9.070.309,65	R\$ 40.816.393,41

Tabela 21. Impacto orçamentário considerando 50% de utilização do novo tratamento**Cenário 2 (50% dos pacientes utilizando novo tratamento)**

Ano	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Com incorporação	R\$ 260.074.357,37	R\$ 520.148.714,75	R\$ 520.148.714,75	R\$ 520.148.714,75	R\$ 520.148.714,75	R\$ 2.340.669.216,37
Sem incorporação	R\$ 237.398.583,26	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 2.136.587.249,30
Impacto orçamentário	R\$ 22.675.774,12	R\$ 45.351.548,24	R\$ 45.351.548,24	R\$ 45.351.548,24	R\$ 45.351.548,24	R\$ 204.081.967,06

Tabela 22. Impacto orçamentário considerando 90% de utilização do novo tratamento**Cenário 3 (90% dos pacientes utilizando novo tratamento)**

Ano	2015	2016	2017	2018	2019	Total
Com incorporação	R\$ 278.214.976,67	R\$ 556.429.953,34	R\$ 556.429.953,34	R\$ 556.429.953,34	R\$ 556.429.953,34	R\$ 2.503.934.790,02
Sem incorporação	R\$ 237.398.583,26	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 474.797.166,51	R\$ 2.136.587.249,30
Impacto orçamentário	R\$ 40.816.393,41	R\$ 81.632.786,83	R\$ 81.632.786,83	R\$ 81.632.786,83	R\$ 81.632.786,83	R\$ 367.347.540,72

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Devido à falta de informação relacionada à incorporação de novos medicamentos e do fato que o tratamento atual da hepatite C foi recentemente incorporado há uma incerteza em relação aos dados incluídos no impacto orçamentário.

O número de tratamentos estimado, de 30.000 ao ano, pode variar dependendo da demanda pelos tratamentos com os antivirais de ação direta, sendo esta apenas uma estimativa inicial baseada na quantidade de pacientes que obteve falha terapêutica e da média de novos pacientes infectados nos últimos anos.

Em relação ao tratamento com ViekiraPak® foram considerados como nulos de resposta todos os pacientes previamente tratados e falhos de terapias a base de interferon, mono infectados pelo genótipo 1a e com cirrose. Isso por que não há informações detalhadas na população brasileira a respeito da cinética de decaimento viral e o estágio durante o tratamento no qual ocorreu a falha de resposta (relapso, resposta parcial ou nulo).



12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O Ministério da Saúde aprovou recentemente o Protocolo Clínico para o tratamento de hepatite C crônica por meio do qual estabelece novo tratamento medicamentoso para a doença a partir da utilização dos antivirais de ação direta sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir em associação. Um marco do novo Protocolo foi permitir a inclusão de alguns subgrupos de pacientes que antes não tinham indicação ou para os quais era pior o prognóstico com tratamentos baseados em interferon e ribavirina, como os pós-transplantados, indivíduos com transtornos mentais, doentes renais crônicos e indivíduos com cirrose avançada ou descompensada. Além disso, incluíram-se tratamentos que têm demonstrado, em estudos clínicos e observacionais, altas taxas de resposta em indivíduos com cirrose, que é uma população com alto risco de descompensação hepática e morte. O novo tratamento pode ser oferecido a indivíduos que nunca se trataram previamente ou àqueles falhos de terapias prévias com interferon e ribavirina ou inibidores da protease mais antigos como telaprevir e boceprevir, que consistiam nos tratamentos disponibilizados pelo SUS até o início de 2015. No tratamento do genótipo 1 é possível utilizá-los para tratar os subtipos 1a e 1b de forma indistinta, não havendo a necessidade de diferenciá-los antes do tratamento, que tem duração de 12 semanas em indivíduos com fibrose avançada e cirrose não tratados previamente ou falhos de interferon e ribavirina. Ademais, esse tratamento é pangenotípico e está indicado para todos os genótipos, inclusive o genótipo 3, segundo mais prevalente no Brasil. A posologia para esses tratamentos é cômoda, envolvendo a administração de 2 comprimidos, uma vez por dia, o que é fundamental em tratamentos mais longos, como os de 24 semanas (6 meses). Essas características diminuem a complexidade do tratamento tanto para a rede assistencial quanto para os pacientes. A utilização de Viekira Pak[®] demonstrou ser eficaz em indivíduos com cirrose, com taxas registradas de mais de 95% de negatificação viral. Nessa população, entretanto, o tempo de tratamento é diferencial para infectados pelos subtipos 1a e 1b, de forma que naqueles com subtipo 1a e nulos de resposta prévia com interferon peguilado e ribavirina é necessário estender o tratamento para 24 semanas com a adição de ribavirina. Já em infectados pelo subtipo 1b, o tempo de tratamento é menor (12 semanas), sem a necessidade de inclusão de ribavirina e as taxas de negatificação viral são muito expressivas, configurando-se como a população para o qual o medicamento traria o maior benefício. Esse medicamento não está indicado para falhados de resposta a tratamento prévio



com telaprevir e boceprevir e também não se indica para indivíduos com cirrose mais avançada ou descompensada (Child-Pugh B e C). No tratamento de indivíduos coinfectados por HIV e HCV demonstrou ser eficaz quando se avaliou a negatificação viral, mas não foi avaliado em indivíduos que faziam terapia antiretroviral com efavirenz, medicamento de primeira linha preconizado para o tratamento de HIV no Brasil. Além disso, não há previsão na bula brasileira para o uso desse medicamento em coinfectados pelo HIV/HCV. Em pós-transplantados e com reinfeção por HCV foi avaliado somente em indivíduos com baixo grau de fibrose (\leq F2) e antes do tratamento foi necessário diminuir a dose dos medicamentos imunossupressores que eram utilizados pelos pacientes envolvidos. Na população com doença renal crônica está sendo avaliado em estudo de fase III, e até o presente momento disponibilizaram-se os resultados finais para um número muito restrito de pacientes, impossibilitando qualquer conclusão sobre o uso nessa população. O medicamento Viekira Pak[®] é seguro em todas as populações nas quais foi avaliado, de forma que a única notificação mais frequente é o aumento transitório de bilirrubina. Enquanto os estudos utilizados para avaliar a eficácia desses medicamentos possuem várias limitações metodológicas, as taxas de resposta são bastante expressivas, superando os 90% para a maioria dos medicamentos e os desfechos são mensurados de forma objetiva. Por fim, considera-se que além do Viekira Pak[®] existem outros medicamentos eficazes e que ainda não foram registrados no Brasil, por meio dos quais se conseguem atingir taxas de resposta altas e que podem ser utilizados em um número maior de pacientes, inclusive aqueles com cirrose avançada, falhos de inibidor de protease e de tratamentos prévios com sofosbuvir. Alguns desses medicamentos já vêm inclusive sendo avaliados em indivíduos sem cirrose por tempos de tratamento de 6 semanas, com a administração de um comprimido único por dia.

13. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC

A partir das evidências que foram apresentadas mostrou-se que o medicamento Viekira Pak[®] está indicado para um número mais restrito de condições clínicas relacionadas à hepatite C, porque, por exemplo, não se indica para indivíduos com cirrose descompensada ou para pacientes falhos de inibidores de protease, entre outras condições, para as quais os medicamentos já incorporados ao SUS garantem a cobertura e são bastante eficazes. Além disso, para monoinfectados pelo subtipo 1a com cirrose e nulos de terapia prévia com



interferon peguilado e ribavirina é necessário estender o tempo de tratamento para 24 semanas. O tratamento com Viekira Pak® envolve um número maior de comprimidos, não possibilita a retirada de ribavirina em todos os casos e tem posologia mais desfavorável do que aqueles já incorporados ao SUS. Dessa forma, os membros da CONITEC presentes na 39ª reunião do plenário, realizada no dia 02/09/2015 decidiram, por unanimidade, por não recomendar a incorporação de Viekira Pak® para o tratamento de hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 no SUS.

14. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 26/2015 referente ao relatório intitulado: “veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV” foi realizada entre os dias 21/09/2015 a 13/10/2015. Ao todo, foram recebidas 652 contribuições, sendo 149 por meio do formulário destinado a receber contribuições relacionadas à “experiência ou opinião” e 503 no formulário para contribuições “técnico-científicas”. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio.

Entre as 149 enviadas no formulário “experiência ou opinião”, 17 foram elaboradas por pacientes, dos quais 41% fizeram uso do medicamento em análise para incorporação; 100 por profissionais de saúde, dos quais 31% prescreveram e puderam acompanhar pacientes que faziam uso do medicamento em análise; 18 por familiar, amigo ou cuidador de pacientes com hepatite C; 11 por interessados no tema; 2 por sociedades médicas e 1 por grupos, associações ou organizações de pacientes. Com relação às características socioeconômicas dos 146 indivíduos que contribuíram como pessoa física, pôde-se sintetizar que a maioria se declarou como branco (86%), com faixa etária entre 25 a 59 anos (81%), do sexo feminino (63%) e residente na região Sudeste (90%). A maioria declarou que soube da consulta pública por meio das redes sócias ou por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (83%).

A maioria das contribuições enviadas por meio do formulário para contribuições “técnico-científicas” foram elaboradas por familiar, amigo ou cuidador de pacientes com hepatite C e interessados no tema (71%). As provenientes de profissionais de saúde e pacientes juntas somaram 27% do total. Entre as características socioeconômicas dos que



contribuíram identificaram-se com maior frequência a cor branca (80%), idade entre 25 a 59 anos (77%), residência na região Sudeste (90%) e sexo feminino (63%). Cerca de 80% dos indivíduos que contribuíram souberam da consulta pública por meio das redes sociais ou de amigos, colegas ou profissionais de trabalho (83%).

As 652 contribuições foram analisadas pela Secretaria Executiva e pelo Plenário da CONITEC e em seguida sistematizadas e relatadas a seguir.

O formulário de “experiência ou opinião” é estruturado em três conjuntos de perguntas elaboradas para **(1)** conhecer as opiniões a respeito da recomendação inicial da CONITEC, **(2)** da experiência com o medicamento em análise e **(3)** da experiência com outros medicamentos do SUS que são empregados para tratar a doença em pauta.

A porcentagem de discordância com a recomendação inicial da CONITEC foi de 57% e os principais tópicos identificados como pontos críticos do relatório foram os seguintes: **1. Para os profissionais de saúde** o medicamento constitui a alternativa mais segura, dentre os registrados no Brasil, para pacientes com **insuficiência renal crônica** porque, segundo estudos de farmacocinética citados nas contribuições, os princípios ativos que o constituem não são excretados por via renal, mas por excreção biliar e dessa forma um ajuste de doses não seria necessário em indivíduos com a forma mais severa da doença para os quais se esperaria também que a eficácia permanecesse a mesma da registrada para indivíduos com funcionamento renal normal. Além disso, justifica-se ainda que o uso de sofosbuvir, principal tratamento disponível no SUS, não é seguro e contraindicado em pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min, para os quais não é possível recomendar doses que pudessem garantir a eficácia e ao mesmo tempo a segurança, uma vez que o principal metabólito é excretado por via renal e se registraram reações adversas graves em porcentagem dos pacientes com baixa taxa de filtração glomerular que fizeram uso desse medicamento em um estudo observacional.

Além do subgrupo com doença renal, alegam que para **indivíduos com cirrose** o medicamento é considerado pelos melhores consensos internacionais como primeira linha de tratamento, avaliado em estudos clínicos para os quais se atribui o mais alto nível de qualidade. Nessa esteira, afirmam que os resultados dos estudos com Viekira Pak® são mais consistentes que os provenientes dos ensaios clínicos com os medicamentos já incorporados ao SUS, especialmente porque as taxas de resposta são muito altas - mais altas que os antivirais de ação direta padronizados pelo Ministério da Saúde - em indivíduos com cirrose,



principalmente em monoinfectados por 1b, que são propensos a desenvolver hepatocarcinoma celular do tipo mais agressivo (aumento de 10,5% de risco) e também em função das baixas taxas de recidiva (até 2%) observadas nos estudos clínicos. Posto isso, relatam preocupação com perda de resposta virológica em indivíduos com a forma mais avançada da doença pelo uso dos outros medicamentos constantes no protocolo do Ministério da Saúde.

O grande número de pacientes com cirrose monoinfectados pelo subtipo 1b incluídos nos estudos com Viekira® também foi apontado como outro fator que aumentaria a qualidade ou consistência desses estudos. Assim médicos relatam que se sentiriam mais seguros em prescrever Viekira Pak® devido à consistência dos estudos clínicos e também em face dos recém publicados resultados do estudo observacional **AMBER** conduzido na Polônia em indivíduos com cirrose e monoinfectados pelo subtipo 1b. Como resultado de uma análise interina se publicaram as taxas de resposta sustentada, cuja média foi 98%, para 40 indivíduos que participavam do estudo.

Outra questão frequente apontada por profissionais de saúde é que a incorporação de Viekira Pak® ao SUS **ampliaria o número de alternativas terapêuticas** e possibilitaria, dessa forma, uma individualização do tratamento particularmente vantajosa para cardiopatas em uso de antiarrítmicos, diabéticos em uso de metformina, para os quais se contraindica o uso de sofosbuvir e para pós-transplantados e coinfectados com HIV/HCV em um intuito de melhor compatibilizar o tratamento para hepatite C com diferentes esquemas de imunossupressores e antirretrovirais.

2. Para familiares, amigos ou cuidadores a percepção sobre Viekira Pak® é que se trata de um medicamento livre de interferon com alta taxa de negação viral e que foi avaliado por amplo programa de desenvolvimento científico, estudos robustos e com taxas de resposta excelentes. Paralelamente, foi aprovado pela ANVISA e também é bem recomendado pelos protocolos internacionais e dessa forma traria benefício, salvaria vidas e ampliaria o número de opções para os pacientes com hepatite C. Consideram o tratamento mais eficaz que os aprovados pelo Ministério da Saúde e por isso alegam ser um contrassenso a não recomendação pela CONITEC. Além disso, acreditam que Viekira Pak® seria a única opção para pacientes com hemorragia digestiva por cirrose (doença descompensada).

3. Interessados no tema propuseram que Viekira Pak® traria maior benefício para os pacientes porque dispensa o uso de interferon e aumenta as chances de negação viral para



98%, constituindo, portanto, um tratamento altamente eficaz e seguro, uma vez que se observam reações adversas mínimas e que os efeitos colaterais são bem tolerados e desaparecem após 4 semanas. Argumentam que é necessário contemplar todos os perfis de pacientes e que Viekira Pak® seria o tratamento mais indicado para pacientes com doença renal crônica e transplantados.

4. Os relatos dos pacientes não fogem aos tópicos que já foram desenvolvidos, argumentando que o medicamento é referenciado pelas principais entidades internacionais de hepatite, é muito eficaz, principalmente em subtipo 1b, no qual garante 100% de negatificação viral e, portanto, é a melhor opção terapêutica para esses pacientes. Outro grupo que se beneficiaria seria os dos pós-transplantado (com fibrose grau F4). Durante o tratamento observa-se rápido declínio da carga viral – o que traria a cura de forma rápida. Paralelamente, o tratamento com outros medicamentos, incorporados ao SUS, geraria taxas de até 80%. Relatam que os efeitos adversos desaparecem rapidamente - 4 semanas. Alegam que a incorporação traria economia para o estado porque o medicamento é o mais barato entre as opções disponíveis no Brasil.

Em relação à experiência com o medicamento em análise, 31% dos profissionais de saúde relataram ter utilizado Viekira Pak® na prática clínica e 30% dos pacientes descreveram experiências com o medicamento.

Alguns dos profissionais que se manifestaram fazem parte do corpo clínico responsável pelos **estudos TOPAZ** com braço no Brasil e apontaram questões importantes que abarcam os pontos positivos e negativos por eles observados durante a condução do referido estudo, ainda em andamento. Declararam que por meio de resultados preliminares provenientes da avaliação interina de 16 indivíduos com cirrose que foram incluídos no estudo e ainda estão em tratamento foi possível demonstrar que a carga viral ficou indetectável na segunda ou quarta semana de tratamento e que todos toleraram bem o regime, relatando-se poucos efeitos adversos - todos leves. Dessa forma, ponderam que o uso do medicamento possibilitaria alta resposta virológica sustentada associada a pouco ou nenhum efeito adverso e alta tolerabilidade. Importante registrar que esses profissionais não entendem a posologia como um fator que comprometeria a adesão, pela própria experiência no estudo TOPAZ.

Por outro lado, de forma paradoxal, outros anotaram como pontos negativos o maior número de comprimidos, o fato de não ser possível o uso em indivíduos com HIV e em cirrose descompensada.



Outros profissionais relataram os seguintes casos sobre do uso de Viekira Pak® em pacientes pós-transplantados e com cirrose descompensada e também com doença renal crônica: *“Tratamento de indivíduo cirrótico pós-transplantado. O paciente já apresentava sintomas - evoluindo com ascite. Após quatro semanas de tratamento apresentou negativação da carga viral e está usando doses menores de imunossupressores. Nenhum efeito colateral foi identificado.”* *“Uso em indivíduos com insuficiência renal e cirrose. As interações medicamentosas são aceitáveis e facilmente contornáveis”*. *“Paciente renal crônica, em diálise. Primeira semana já houve normalização bioquímica e segunda semanas sem efeitos adversos, com dose reduzida de ribavirina.”*

Os pacientes que fizeram ou fazem uso do medicamento comunicaram que a posologia não é um problema e que não perceberam nenhum ou discretos efeitos colaterais. Experimentaram uma rápida redução da carga viral, melhora de funcionamento corporal e mental e aumento da quantidade de plaquetas. A maioria não relatou pontos negativos, entretanto, contaram também que em um caso houve dificuldade para flexionar as pernas, abaixá-las e levantá-las; aparecimento de pequenas “bolinhas no pescoço” que sumiram rapidamente; dor de cabeça e lapsos de memória (nada que comprometesse as atividades diárias). Outro paciente descreveu que os seguintes eventos foram percebidos durante o tratamento: náuseas, inapetência, insônia, febrículas raras e um episódio de vômito.

As contribuições com **experiências relacionadas a outros medicamentos incorporados ao SUS e utilizados para a mesma doença** foram mais frequentes, atingindo-se 82% para profissionais de saúde, 61% para familiares, amigos ou cuidadores de pacientes e 65% para pacientes. Os medicamentos com os quais os profissionais de saúde relataram ter experiência prévia estão representados na Figura 4, enquanto que a totalidade de contribuições de pacientes e outros grupos se referiam exclusivamente ao uso de interferon e ribavirina.

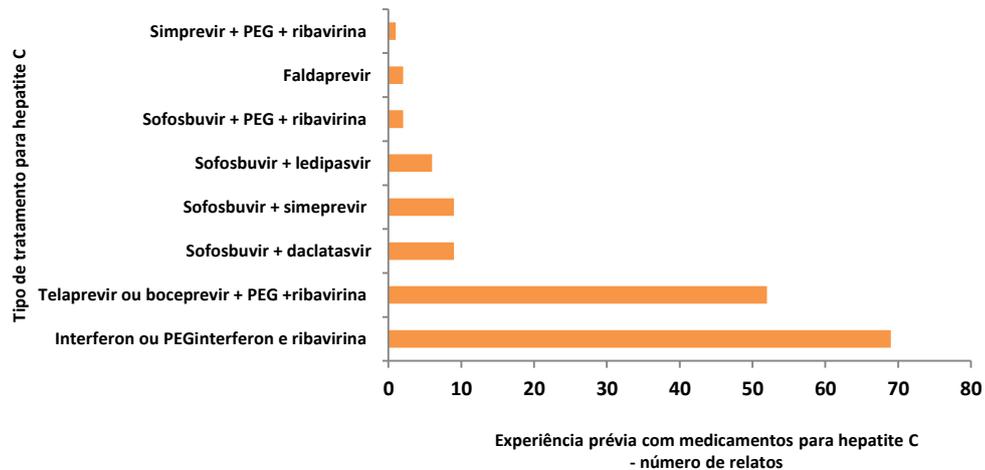


Figura 4 – medicamentos com os quais os profissionais de saúde relataram experiência de uso por número de relatos.

Os profissionais de saúde destacaram a possibilidade de utilização em múltiplos genótipos (pangenotípico) como um ponto positivo dos tratamentos antigos, da mesma forma que a alta barreira à resistência viral relacionada a tratamentos a base de interferon e ribavirina. Alguns dos profissionais de saúde já haviam utilizado os medicamentos constantes no protocolo do Ministério da Saúde e ressaltaram que são eficazes e efetivos, com altos índices de resposta e rápida redução da carga viral. Consideraram-nos seguros, pouco tóxicos, com baixos índices de efeitos colaterais e alta tolerabilidade. Outras características que foram consideradas desejáveis dizem respeito à ação pangenotípica de sofosbuvir e daclatasvir; a comodidade posológica; curto período de tratamento e uso em cirrose descompensada. Relatou-se também experiência com a associação entre sofosbuvir e ledipasvir, ainda não registrada no Brasil, salientando que o medicamento seria a melhor opção para o tratamento de recidivas e de pacientes graves, com mínimo efeito colateral, boa tolerância e período de tratamento curto.

Por outro lado, pacientes e outros grupos relataram não haver pontos positivos relacionados ao tratamento com interferon e ribavirina.

Foram apontadas, tanto por profissionais de saúde quanto por pacientes e outros grupos, uma série de características não desejáveis relacionadas ao tratamento com interferon e ribavirina ou com telaprevir e boceprevir. Essas características negativas são amplamente conhecidas e bem documentadas na literatura. Destacam-se aqui, entretanto, aspectos negativos relevantes relacionados à necessidade de acompanhamento do tratamento e que



foram descritos por profissionais de saúde da seguinte maneira: o tratamento com telaprevir ou boceprevir demandava profissionais de saúde muito especializados, visitas médicas frequentes, monitoramento laboratorial frequente e havia dificuldade de acompanhamento de pacientes que moram longe de centros de referência e impossibilidade de descentralização, inviabilizando a inclusão de um número maior de pacientes ao tratamento.

Os pontos negativos relacionados ao tratamento com medicamentos novos como sofosbuvir foram os seguintes: **1.** Há necessidade de diminuição da dose em renais crônicos com taxa de filtração glomerular menor de 30 ml/min. o que comprometeria a eficácia do medicamento. **2.** Possuem custo elevado. **3.** Há necessidade de associação com outras drogas.

O formulário para receber contribuições “técnico-científicas” está dividido nos campos: “evidências clínicas”; “avaliação econômica”; “impacto orçamentário”; “recomendação inicial da CONITEC” e “contribuições além dos aspectos citados”. Apenas 10% das 503 contribuições recebidas foram identificadas como técnicas, de forma que as restantes eram compostas principalmente por opiniões pessoais.

Dos 355 formulários recebidos de familiares, amigos ou cuidadores de pacientes e de interessados no tema apenas baixa porcentagem trazia alguma contribuição de cunho técnico-científico e o aproveitamento variou entre 1,7 a 3% para o campo “evidências clínicas”; 0,5% para os campos “avaliação econômica” e “impacto orçamentário”; 0,5 a 1,7% para “recomendação inicial da CONITEC” e 0,5% para o campo “contribuições além dos aspectos citados”. Todos os principais assuntos abordados nessas contribuições já foram descritos nesse texto quando do relato do conteúdo das contribuições constantes no formulário de “experiência e opinião”.

Dos formulários recebidos de profissionais de saúde foi possível aproveitar cerca de 60% das contribuições provenientes do campo “evidências clínicas”; 21% e 18% das constantes nos campos “avaliação econômica” e “impacto orçamentário”.

Serão apresentadas aqui as contribuições recuperadas a partir do campo “evidências clínicas” que ainda não foram apresentados nesse texto na seção referente ao formulário de “experiência e opinião”.

O primeiro aspecto abordado baseia-se na premissa de que há diferenças nas respostas virológicas sustentadas para os subtipos 1a e 1b para todos os tratamentos disponíveis. Assim, as taxas mais baixas obtidas pelo tratamento de indivíduos monoinfectados pelo subtipo 1a com Viekira Pak® e o uso compulsório de ribavirina nesses casos não seriam fatores diferenciais ou argumentos válidos que pudessem desqualificar esse medicamento. De



forma complementar afirmam também que ribavirina deve ser usada em todos os esquemas de tratamento registrados no Brasil sem exceções e que, entre outros aspectos, a toxicidade e efeitos adversos bem conhecidos de ribavirina além da posologia e número de comprimidos não seriam diferentes entre os tratamentos com sofosbuvir e Viekira Pak®.

Outra questão diz respeito ao estudo clínico de fase III OPTIMIST-2 utilizado para avaliar a eficácia e segurança da associação entre sofosbuvir e simeprevir e que resultou em taxas mais baixas de resposta virológica sustentada que aquelas registradas em outros estudos clínicos controlados com a associação para indivíduos experimentados de tratamento (taxas menores que 85%). Em contribuição complementar a essa afirmação faz-se uma contraposição com estudos envolvendo Viekira Pak®, por meio dos quais se obtiveram taxas de resposta maiores que 90% nesse mesmo grupo de indivíduos. Baseando-se nessas informações alegam que o tratamento com Viekira Pak® seria melhor que com a associação entre sofosbuvir e simeprevir.

Por fim, considerou-se o protocolo do Ministério da Saúde limitado porque não foram contemplados no documento os indivíduos inelegíveis ao tratamento com sofosbuvir tais como os cardiopatas portadores de arritmias, os pacientes em uso de metformina, pacientes com insuficiência renal crônica. Alegam assim que um maior número de medicamentos possibilitaria um tratamento mais individualizado.

Avaliação das contribuições pela CONITEC:

A Comissão considerou os principais pontos de discordância apresentados pelos contribuintes em ambos os formulários disponibilizados na página da CONITEC. Foi mostrado à Comissão que o argumento apresentado com maior frequência para fundamentar posicionamentos discordantes referia-se ao fato do medicamento ser considerado o único entre os antivirais de ação direta registrados no Brasil que poderia ser usado com segurança em pacientes com taxa de filtração glomerular inferior a 30 mL/min e que paralelamente, sofosbuvir não poderia ser utilizado nessa população porque não havia recomendação de doses que pudessem ser seguras e eficazes para esse medicamento. Nesse contexto, considerou-se como premissa inicial que os consensos das principais associações de estudo do fígado, a Norte-Americana e a Europeia, consideram que todos os antivirais registrados



naqueles países e no Brasil podem ser utilizados sem alteração de doses, ou nas doses consideradas eficazes nos estudos clínicos pivotais que foram utilizados nos registros desses medicamentos, em indivíduos com taxas de filtração glomerular até 30 mL/min. Para indivíduos com taxas de filtração glomerular inferiores a 30 mL/min, dizem os consensos, não há informações consistentes para nenhum antiviral de ação direta e todas as recomendações para pacientes nessas condições é baseada em dados bastante limitados. Considerou-se também que segundo a bula brasileira do medicamento Viekira Pak® está vedada a utilização em indivíduos que se submetem a hemodiálise. Dito isso, esclareceu-se que a indicação de Viekira Pak® para indivíduos com doença renal crônica, constante nos consensos internacionais, se baseia no fato dos princípios ativos constantes no medicamento serem excretados por via biliar e por não se esperar que o mau funcionamento renal pudesse afetar as concentrações plasmáticas de seus constituintes, como foi demonstrado por meio de estudos de farmacocinética com o medicamento. Outra evidência que se utilizou com bastante frequência para pleitear o uso de Viekira Pak® nessa população com doença renal crônica é o resultado de uma análise interina de estudo clínico conduzido com 20 pacientes sem cirrose (METAVIR ≤ F2- **hemoglobina ≥ 10 g/dL**) nos estágios 4 (15 a 29 mL/min) e 5 (< 15 mL/min) da doença e em hemodiálise. Entretanto atualmente há resultados para dois pacientes apenas. Dessa forma considerou-se que se tratam de informações bastante precárias sobre o uso do medicamento nessa população, além da necessidade de uso de ribavirina, não adequado para essa população e que exige monitoramento constante desses pacientes para hemólise. As informações a respeito do uso de sofosbuvir em indivíduos com taxas de filtração glomerular inferiores a 30 mL/min também são precárias e partem de estudo observacional (**HCV-TARGET**) que incluiu 19 pacientes (TFG ≤ 30 mL/min) dos quais 40% foram diagnosticados com cirrose e que fizeram o uso de sofosbuvir e simeprevir por 12 semanas atingindo-se taxa de reposta virológica sustentada de 88% dos tratados. Dessa forma, ponderou-se que os medicamentos constantes no protocolo brasileiro de hepatite C poderiam ser utilizados em pacientes com TFG inferiores a 30 mL/min com o acompanhamento de especialista e que a utilização de Viekira Pak®, nesse contexto de precariedade de informações, para pequena faixa da população com doença renal crônica não justificaria, como fator isolado, a incorporação do medicamento ao SUS. Considerou-se também o estudo **C-SURFER** utilizado para avaliar a eficácia e segurança da associação entre os antivirais de ação direta elbasvir e grazoprevir em população de 224 indivíduos com doença renal crônica em estágios 4 e 5, incluindo indivíduos em hemodiálise e em diversos estágios de fibrose hepática obtendo-se taxas de RVS maiores



que 94%. Ponderou-se também que essa associação está em fase de registro nos Estados Unidos da América e que seu uso poderia ser mais apropriado para o tratamento dessa população uma vez que, além de dispensar o uso de ribavirina, baseia-se em estudos mais consistentes conduzidos com grande número de indivíduos em estágios mais avançados da doença. Ponderou-se que o ciclo de vida desses medicamentos é muito curto e que em um contexto de rápida obsolescência de tecnologias seria esperado que em pouco tempo outros medicamentos mais apropriados para o tratamento de pacientes com doença renal crônica chegassem ao Brasil.

Outra questão avaliada pela Comissão foi que a incorporação de Viekira Pak® proporcionaria um maior número de opções terapêuticas com vistas à individualização do tratamento e melhor compatibilização de interações medicamentosas em pós-transplantados (uso de imunossupressores), coinfectados com HIV (uso de antirretrovirais), cardiopatas em uso de amiodarona e diabéticos em uso de metformina. A Comissão considerou que, no que diz respeito aos imunossupressores, nos estudos clínicos com Viekira Pak® foram necessários ajustes de doses para todos os esquemas de imunossupressores que eram utilizados por seus participantes antes do início do tratamento com Viekira®, o que corrobora os estudos sobre interações medicamentosas com esses medicamentos que antecipam a necessidade de ajuste de doses em função do uso concomitante de Viekira Pak® e alguns imunossupressores, tais como ciclosporina, micofenolato, sirolimo e tacrolimo. Por outro lado não se espera que esses medicamentos interajam com sofosbuvir e daclatasvir. Outra questão ponderada pela Comissão foi o fato de não se incluírem, nos estudos clínicos com Viekira Pak® em pós-transplantados, indivíduos com METAVIR maior que F2. No que diz respeito ao uso em indivíduos coinfectados por HIV/HCV observou-se inicialmente que o princípio ativo ritonavir utilizado como um potencializador farmacocinético para os outros componentes de Viekira Pak® **possui atividade contra a protease do HIV** e dessa forma os coinfectados devem atingir a total supressão viral antes do início do tratamento com Viekira Pak®. Nos estudos clínicos com Viekira Pak®, os pacientes coinfectados não faziam uso de **efavirenz ou lopinavir com ritonavir que constituem os medicamentos de primeira e segunda escolhas no tratamento desses pacientes no Brasil**. De fato, esse medicamento tem o potencial de interagir com grande parte dos antirretrovirais disponíveis para o tratamento de HIV/AIDS. Além disso, o uso de Viekira Pak® em indivíduos com HIV não é preconizado na bula brasileira do medicamento e, portanto, não reconhecido pela ANVISA. O perfil de interação dos principais medicamentos utilizados em arritmias cardíacas é bem semelhante entre os antivirais de ação direta disponíveis no Brasil.



Avaliou-se que o uso concomitante com amiodarona é contraindicado para todos os medicamentos incluindo aí sofosbuvir, daclatasvir e Viekira Pak®. Considerou-se, entretanto, que os medicamentos constantes no protocolo de hepatite C interagem com metformina e que o uso de Viekira Pak® seria mais cômodo, já que não haveria necessidade de ajuste de doses. Entretanto, não está vedado o uso dos medicamentos do protocolo com metformina, o que se preconiza é que devem ser feitos os devidos ajustes de doses.

Considerou-se também a alegação de que os resultados dos estudos com VIEKIRA PAK® seriam mais consistentes (número de pacientes e RVS), reprodutíveis em estudos observacionais (AMBER) e que o medicamento seria apontado com primeira escolha em consensos internacionais. Examinou-se que o número de pacientes que fizeram uso de sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir somente por meio do estudo observacional HCV-TARGET foi de 2.204, fora os incluídos nos estudos clínicos, então não se sustenta o argumento de que o programa clínico com Viekira® teria incluído um maior número de pacientes. Com relação ao desfecho resposta virológica sustentada (RVS), os principais consensos internacionais **não consideram esses medicamentos diferentes** em termos de eficácia e esse é o maior nível de evidência sobre a questão da eficácia comparativa uma vez que não existem estudos de comparação direta ou indireta com esses medicamentos. Além disso, nesses consensos não há algoritmo de tratamento estratificado por linhas preferenciais de tratamento (primeira ou segunda escolhas).

Considerou-se então que havia um estudo observacional com Viekira Pak® que não fora incluído na primeira versão do relatório, o estudo observacional **AMBER** conduzido na Polônia com 186 indivíduos dentre os quais 57% foram classificados com F4. Observou-se, pela análise de parâmetros bioquímicos obtidos na linha de base do estudo, que os indivíduos incluídos no estudo eram portadores de cirrose **bem compensada**. Por meio de uma análise interina do estudo publicaram-se os **resultados para 40** indivíduos tratados por 12 semanas com Viekira Pak® e que atingiram média de RVS de 98%. Concordou-se então que o medicamento poderia ser considerado efetivo em indivíduos selecionados com cirrose em estágios iniciais e bem compensada. Após a apresentação do estudo AMBER esclareceu-se que o órgão de registro de medicamentos Norte-Americano (FDA) havia, no dia 21/10/2015, emitido alerta a respeito de 26 ocorrências de descompensação hepática ou falência hepática em indivíduos com cirrose avançada e que faziam uso de Viekira Pak®. **Alguns desses casos levaram à morte ou necessidade de transplante hepático**. Em função do ocorrido o órgão



Norte-Americano recomendou que o medicamento fosse restrito a indivíduos com cirrose compensada com classificação Child-Pugh A e que os pacientes com cirrose tratados com Viekira Pak® fossem monitorados constantemente pelos profissionais de saúde. Em posse dessas informações a Comissão ponderou que o programa brasileiro de hepatite C priorizou o tratamento de pacientes mais graves e que para esse público seria então necessário, caso fossem tratados com Viekira®, monitoramento constante, o que poderia trazer maiores custos e dificultar uma possível transição do programa para níveis menos especializados de atenção, considerando também a dificuldade dos pacientes de se referirem aos centros de atenção especializada com muita frequência. Outra questão ponderada pela Comissão foi que não se tem clara, dentro dos vários estágios de gravidade que constituem a cirrose, uma margem de segurança que pudesse ser utilizada como parâmetro de corte para a seleção de pacientes que poderiam fazer uso do medicamento com segurança.

Ainda a respeito de estudos envolvendo Viekira Pak®, consideraram-se também os estudos denominados **TOPAZ** que vem sendo conduzidos também no Brasil, mas ainda não possuem resultados definitivos. Os estudos foram delineados para investigar o efeito da RVS12 em desfechos de longo prazo em pacientes com hepatite C. Foram apresentados à Comissão os depoimentos de profissionais de saúde que participam do estudo e que de forma geral consideraram o medicamento uma excelente opção de tratamento baseando-se em resultados preliminares obtidos para 16 pacientes com cirrose, ainda em fase de tratamento, que alegadamente tiveram a negatificação da carga viral na 2 ou 4 semana de tratamento e para os quais não foram relatados efeitos adversos graves. A Comissão considerou os depoimentos e a natureza preliminar dos resultados.

Uma quarta questão defendida por meio das contribuições diz respeito ao maior risco de desenvolver hepatocarcinoma celular em indivíduos mono infectados pelo subtipo 1b, para os quais o tratamento com Viekira Pak® demonstrou os melhores resultados. Esse tópico foi desenvolvido no contexto de uma metanálise por meio da qual se investigou a monoinfecção pelo subtipo 1b como fator de risco isolado para o desenvolvimento do câncer. Foram incluídos na metanálise 21 estudos que comparavam a incidência do câncer em indivíduos mono infectados pelo subtipo 1b ou outros genótipos do HCV. Para subtipo 1b em relação a outros genótipos e subtipos o risco relativo de desenvolver HCC foi maior (RR 1,78 (1,36-2,23 – IC 95%)). Entretanto, quando se estratifica por estágio da doença, o risco para o grupo de indivíduos **com cirrose** foi menor e **quase perde a significância estatística** (RR 1,60 (1,07 – 2,39



- IC 95%)). Esse resultado corrobora o que se discute em outras revisões sobre o tema, de que a cirrose por si é um fator de risco para o desenvolvimento de HCC e que a erradicação do vírus em indivíduos com a forma avançada da doença não elimina o risco de desenvolvimento de HCC. Além disso, considerou-se que os pacientes para os quais o tratamento no Brasil está direcionado são indivíduos em estágio mais avançado da doença e que o tratamento com os medicamentos já incluídos no protocolo de tratamento de hepatite C tem demonstrado taxas de resposta virológica sustentada muito altas em indivíduos mono infectados pelo subtipo 1b.

Outros pontos apareceram em menor frequência como os argumentos de que há diferenças nas respostas virológicas sustentadas para os subtipos 1a e 1b para todos os tratamentos disponíveis e que em todos os esquemas se utiliza ribavirina. A Comissão considerou que as respostas virológicas sustentadas para o subtipo 1a são menos expressivas para todos os tratamentos, como já revisado no estudo que embasou a deliberação inicial, mas que nos estudos com Viekira Pak® ser mono infectado pelo subtipo 1a aparece como fator que isoladamente se associa a uma menor resposta virológica sustentada. Além disso, em indivíduos nulos de tratamento prévio com interferon há necessidade de ampliação do tempo de tratamento para 24 semanas e obrigatoriedade de associação a ribavirina, o que não ocorre para outros esquemas de tratamento incluídos no protocolo de tratamento para hepatite C.

Em relação à posologia e à possibilidade de ser mais desfavorável tanto pela frequência de tomadas quanto pela diversidade de comprimidos diferentes que precisam ser administrados em cada tomada analisou-se o argumento de que a ajuda de médico especialista contornaria esse problema e com a adição de ribavirina todos os tratamentos teriam obrigatoriamente a mesma posologia. A esse respeito ponderou-se que o esperado para o programa de hepatites é a descentralização do atendimento envolvendo também a atenção básica e que a necessidade de monitoramento constante por especialista dificultaria a ampliação do programa e prejudicaria os pacientes uma vez que eles teriam que se referir de forma frequente a centros especializados de referência que muitas vezes se localizam longe do local em que moram.

Dessa forma, em função da impossibilidade de utilização desse medicamento em indivíduos com cirrose mais avançada, que é o alvo do programa de tratamento brasileiro, da dificuldade da identificação de parâmetros claros que pudessem balizar a escolha com segurança do estágio da doença mais apropriado para a indicação de Viekira Pak® e da necessidade de constante monitoramento de pacientes com cirrose em uso do medicamento o



que implicaria em maior custo e complexidade para o sistema, em um contexto de rápida obsolescência de tecnologias voltadas ao tratamento de hepatite C, decidiu-se não recomendar a incorporação de Viekira Pak® ao SUS.

15. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 05/11/2015 deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV, no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 161/2015.

16. DECISÃO

PORTARIA Nº 66, DE 19 DE NOVEMBRO DE 2015

Torna pública a decisão de não incorporar o veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS.

O SECRETÁRIO 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 não incorporado o veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



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 A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

ADRIANO MASSUDA

Publicada no DOU nº 222, pág. 104, de 20 de novembro de 2015.



17. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Hepatitis C 2002. Disponível em <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/Hepc.pdf>. Acesso em junho de 2014.

SIMMONDS, P. The Origin of Hepatitis C Virus *in*: Bartenschlager, R. Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Número 369, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções**. Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2011.

MORADPOUR, D. ; PENIN, F. Hepatitis C Virus Proteins: From Structure to Function *in*: Bartenschlager, R. Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Número 369, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013.

YAMANE, D. ; MCGIVERN, D. R. ; MASAKI, T. ; LEMON, S. M.. Liver Injury and Disease Pathogenesis in Chronic Hepatitis C *in*: Bartenschlager, R. Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Número 369, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013.

LINDENBACH, B. D. ; RICE, C. M. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. **Nature**. Volume 436, número 18, páginas 933-938, 2005.

LOHMANN, V. Hepatitis C Virus RNA Replication. *in*: Bartenschlager, R. Hepatitis C Virus: From Molecular Virology to Antiviral Therapy. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Número 369, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2013.

MAASOUMY, B. ; WEDEMEYER, H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. **Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol**. Volume 26, número 4, agosto, páginas 401-12, 2012.

HAJARIZADEH, B. ; GREBELY, J. ; DORE, G. J. Epidemiology and natural history of HCV infection. **Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol**. Volume 10, número 9, setembro, páginas 553-62, 2013.

HOEFS, J. C. ; SHIFFMAN, M. L. ; GOODMAN, Z. D. ; KLEINER, D. E. ; DIENSTAG, J. L. ; STODDARD, A. M. AND THE HALTC TRIAL GROUP. Rate of Progression of Hepatic Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. **Gastroenterology**. Volume 141, número 3, setembro, páginas 900–908, 2011.



JÚNIOR, D. R. A. ; GALVÃO, F. H. F. ; SANTOS, S. A. ; ANDRADE, D. R. Ascite - estado da arte baseado em evidências. **Rev. Assoc. Med. Bras.** Volume 55, número 4, páginas 489-496, 2009.

FRANCHIS, R. Natural History of Portal Hypertension. Impact of Etiological Treatment. **Acta Gastroenterol. Latinoam.** Volume 36, Supl. 3, 2006.

STRAUSS, E. Encefalopatia hepática – Atualização terapêutica. **Acta Gastroenterol. Latinoam.** Volume 36, Supl. 3, 2006.

CRAXI, A. ; LAFFIB, G. ; ZIGNEGO, A. L. Hepatitis C virus (HCV) infection: A systemic disease. **Molecular Aspects of Medicine.** Volume 29, páginas 85–95, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION Library Cataloguing-in-Publication Data. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Disponível em www.who.int. Acesso junho de 2014.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**, Ano III - nº 1, 2012-a. Disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf. Acesso em junho de 2014.

HANAFIAH, M. K. ; GROEGER, J. ; FLAXMAN, A. D. ; WIERSMA, S. T. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. **Hepatology.** Volume 57, número 4, abril, páginas 1333-42, 2013.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções: manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada.** Suplemento nº1 do Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite viral C e coinfeções: manejo do paciente infectado cronicamente pelo genótipo 1 de HCV e fibrose avançada. 52 p., 2013.

deLEMOES, A. S. ; CHUNG, R. T. Hepatitis C treatment: an incipient therapeutic revolution. **Trends Mol. Med.** Volume 20, número 6, fevereiro, páginas 315-321, 2014.

NAJERA, I. Resistance to HCV nucleoside analogue inhibitors of hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase. **Curr. Opin. Virol.** Volume 3, número 5, outubro, páginas 508-13, 2013.

MEMBRENO, F. E. ; LAWITZ, E. J. The HCV NS5B nucleoside and non-nucleoside inhibitors. **Clin. Liver Dis.** Volume 15, número 3, agosto, páginas 611-26, 2011.

POORDAD, F. ; SCHIFF, R. ; VIERLING, J. M. ; LANDIS, C. ; FONTANA, R. J. ; YANG, R. ; MCPHEE, F. ; HUGHES, E. A. ; NOVIELLO, S. **Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study.** EASL - The International Liver



Congress 2015. 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria, April 22-26, 2015.

POL, S. ; BOURLIERE, M. ; LUCIER, S. ; DE LEDINGHEN, V. ; ZOULIM, F. ; DORIVAL-MOULY, C. ; METIVIER, S. ; LARREY, D. ; TRAN, A. ; HEZODE, C. BRONOWICKI, J. ; SAMUEL, D. ; MARCELLIN, P. ; ZARSKI, J. ; MINELLO, A. ; ALRIC, L. ; TRINCHET, J. ; NAHON, P. ; GUYADER, D. ; CHAZOUILLERES, O. ; RIACHI, G. ; LOUSTAUD-RATTI, V. ; CAUSSE, X. ; MATHURIN, P. ; HUBERT-FOUCHARD, I. ; ROSA, I. ; BENHAMOU, Y. ; GOURNAY, J. ; RAABE, J. ; RAFFI, F. ; PETROV-SANCHEZ, V. ; DIALLO, A. ; FONTAINE, H. ; CARRAT, F. on the behalf of the ANRS/AFEF HEPATHER study group. **Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria, April 22-26, 2015.

AFDHAL, N. ; ZEUZEM, S. ; KWO, P. ; CHOJKIER, M. ; GITLIN, N. ; PUOTI, M. ; ROMERO-GOMEZ, M. ; ZARSKI, J. P. ; AGARWAL, K. ; BUGGISCH, P. ; FOSTER, G. R. ; BRÄU, N. ; BUTI, M. ; JACOBSON, I. M. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; DING, X. ; MO, H. ; YANG, J. C. ; PANG, P. S. ; SYMONDS, W. T. ; MCHUTCHISON, J. G. ; MUIR, A. J. ; MANGIA, A. ; MARCELLIN, P. ; ION-1_INVESTIGATORS. **Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection.** N. Engl. J. Med. Volume 370, número 20, maio, páginas 1889-98, 2014-A.

KOWDLEY, K. V. ; GORDON, S. C. ; REDDY, K. R. ; ROSSARO, L. ; BERNSTEIN, D. E. ; LAWITZ, E. ; SHIFFMAN, M. L. ; SCHIFF, E. ; GHALIB, R. ; RYAN, M. ; RUSTGI, V. ; CHOJKIER, M. ; HERRING, R. ; DI BISCEGLIE, A. M. ; POCKROS, P. J. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; AN, D. ; SVAROVSKAIA, E. ; HYLAND, R. H. ; PANG, P. S. ; SYMONDS, W. T. ; MCHUTCHISON, J. G. ; MUIR, A. J. ; POUND, D. ; FRIED, M. W. ; ION-3 INVESTIGATORS. **Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis.** N. Engl. J. Med. Volume 370, número 15, maio, páginas 1879-88, 2014.

PEARLMAN, B. L. ; EHLEBEN, C. ; PERRYS, M. **The Combination of Simeprevir and Sofosbuvir Is More Effective Than That of Peginterferon, Ribavirin, and Sofosbuvir for Patients With Hepatitis C-Related Child's Class A Cirrhosis.** Gastroenterology [Internet]. 2015 Apr [cited 2015 Apr 27];148(4):762-770.e2.

LAWITZ, E. ; SULKOWSKI, M. S. ; GHALIB, R. ; RODRIGUEZ-TORRES, M. ; YOUNOSSI, Z. M. ; CORREGIDOR, A. **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 [Internet]. 2014 Jul 26 [cited 2014 Sep 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078309>

LAWITZ, E. ; MATUSOW, G. ; DE JESUS, E. **A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naive or –**



experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2. Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2015; Vienna, Austria. Abstract LP04.

JENSEN, D. M. ; O'LEARY, J. ; POCKROS, P. ; SHERMAN, K. ; KWO, P. ; MAILLIARD, M. ; KOWDLEY, K. ; MUIR, A. ; DICKSON, R. ; RAMANI, A. ; MANNS, M. ; LOK, A. ; AKUSHEVICH, L. ; NELSON, D. ; FRIED, M. FOR THE HCV-TARGET STUDY GROUP. **Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort.** 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 7-11 2014.

DIETERICH, D. ; BACON, B. ; FLAMM, S. ; KOWDLEY, K. ; MILLIGAN, S. ; TSAI, N. ; YOUNOSSI, Z. ; LAWITZ, E. **Final evaluation of HCV patients treated with 12 week regimens containing sofosbuvir +/- simeprevir in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26.

SAXENA, V. ; NYBERG, L. ; PAULY, M. ; DASGUPTA, A. ; NYBERG, A ; PIASECKI, B. ; WINSTON, B. ; REDD, J. ; READY, J. ; TERRAULT, N. A. **Safety and Efficacy of Simeprevir/Sofosbuvir in Hepatitis C-Infected Patients With Compensated and Decompensated Cirrhosis.** Hepatology. 2015 Jun 1. doi: 10.1002/hep.27922.

MANNS, M. ; POL, S. ; JACOBSON, I. M. ; MARCELLIN, P. ; GORDON, S. C. ; PENG, C. Y. ; CHANG, T. T. ; EVERSON, G. T. ; HEO, J. ; GERKEN, G. ; YOFFE, B. ; TOWNER, W. J. ; BOURLIERE, M. ; METIVIER, S. ; CHU, C. J. ; SIEVERT, W. ; BRONOWICKI, J. P. ; THABUT, D. ; LEE, Y. J. ; KAO, J. H. ; MCPHEE, F. ; KOPIT, J. ; MENDEZ, P. ; LINABERRY, M. ; HUGHES, E. ; NOVIELLO, S. ; HALLMARK-DUAL STUDY TEAM. **All-oral daclatasvir plus asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b: a multinational, phase 3, multicohort study.** Lancet. Número 384, Volume 9954, páginas 1597-605, Nov. 1, 2014.

KUMADA, H. ; SUZUKI, Y. ; IKEDA, K. ; TOYOTA, J. ; KARINO, Y. ; CHAYAMA, K. ; KAWAKAMI, Y. ; IDO, A. ; YAMAMOTO, K. ; TAKAGUCHI, K. ; IZUMI, N. ; KOIKE, K. ; TAKEHARA, T. ; KAWADA, N. ; SATA, M. ; MIYAGOSHI, H. ; ELEY, T. ; MCPHEE, F. ; DAMOKOSH, A. ; ISHIKAWA, H. ; HUGHES, E. **Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection.** Hepatology. Volume 59 (6) páginas 2083-91, Junho, 2014.

KARINO, Y. ; SUZUKI, F. ; SUZUKI, Y. ; TOYOTA, J. ; CHAYAMA, K. ; KAWAKAMI, Y. ; FUJIYAMA, S. ; ITO, T. ; ITOH, Y. ; TAMURA, E. ; UEKI, T. ; ISHIKAWA, H. ; LINABERRY, M. ; HUGHES, E. ; KUMADA, H. **All-oral Dual Combination of Daclatasvir plus Asunaprevir Compared with Telaprevir plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-naive Japanese Patients Chronically infected with HCV Genotype 1b: The**



AI447031 Study. (APASL) 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 12-15 March, 2014, Brisbane, Australia.

MUIR, A. J. ; POORDAD, F. ; LALEZARI, J. ; EVERSON, G. ; DORE, G. J. ; HERRING, R. ; SHEIKH, A. ; KWO, P. ; HÉZODE, C. ; POCKROS, P. J. ; TRAN, A. , DO, J. Y. ; REAU, N. ; RAMJI, A. ; STUART, K. ; THOMPSON, A. J. ; VIERLING, J. ; FREILICH, B. ; COOPER, J. ; GHESQUIERE, W. ; YANG, R. ; MCPHEE, F. ; HUGHES, E. A. ; SWENSON, E. S. ; YIN, P. D. **Daclatasvir in Combination With Asunaprevir and Beclabuvir for Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection With Compensated Cirrhosis.** *JAMA.* Volume 313 (17), páginas 1736-1744, 2015.

POORDAD, F. ; SIEVERT, W. ; MOLLISON, L. ; BENNETT, M. ; TSE, E. ; BRAU, N. ; LEVIN, J. ; SEPE, T. ; LEE, S. S. ; ANGUS, P. ; CONWAY, B. ; POL, S. ; BOYER, N. ; BRONOWICKI, J. ; JACOBSON, I. ; MUIR, A. J. ; REDDY, K. R. ; TAM, E. ; ORTIZ-LASANTA, G. ; DE LEDINGHEN, V. ; SULKOWSKI, M. ; BOPARAI, N. ; MCPHEE, F. ; HUGHES, E. ; SWENSON, E. S. ; YIN, P. D. FOR THE UNITY-1 STUDY GROUP. **Fixed-Dose Combination Therapy With Daclatasvir, Asunaprevir, and Beclabuvir for Noncirrhotic Patients With HCV Genotype 1 Infection.** *JAMA.* Volume 313 (17), páginas 1728-1735. 2015-B.

LAWITZ, E. ; GANE, E. ; PEARLMAN, B. ; TAM, E. ; GHESQUIERE, W. ; GUYADER, D. ; ALRIC, L. ; BRONOWICKI, J. P. ; LESTER, L. ; SIEVERT, W. ; GHALIB, R. ; BALART, L. ; SUND, F. ; LAGGING, M. ; DUTKO, F. ; SHAUGHNESSY, M. ; HWANG, P. ; HOWE, A. Y. ; WAHL, J. ; ROBERTSON, M. ; BARR, E. ; HABER, B. **Efficacy and safety of 12 weeks versus 18 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin for hepatitis C virus genotype 1 infection in previously untreated patients with cirrhosis and patients with previous null response with or without cirrhosis (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial.** *Lancet.* Volume 21, número 385(9973), páginas 1075-86, Março, 2015-B.



FELD, J. J. ; KOWDLEY, K. V. ; COAKLEY, E. ; SIGAL, S. ; NELSON, D. R. ; CRAWFORD, D. ; WEILAND, O. ; AGUILAR, H. ; XIONG, J. ; PILOT-MATIAS, T. ; DASILVA-TILLMANN, B. ; LARSEN, L. ; PODSADECKI, T. ; BERNSTEIN, B. **Treatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin.** N Engl J Med. Volume 24, número 370(17):1594-603, Abril, 2014.

FERENCI, P. ; BERNSTEIN, D. ; LALEZARI, J. ; COHEN, D. ; LUO, Y. ; COOPER, C. ; TAM, E. ; MARINHO, R. T. ; TSAI, N. ; NYBERG, A. ; BOX, T. D. ; YOUNES, Z. ; ENAYATI, P. ; GREEN, S. ; BARUCH, Y. ; BHANDARI, B. R. ; CARUNTU, F. A. ; SEPE, T. ; CHULANOV, V. ; JANCZEWSKA, E. ; RIZZARDINI, G. ; GERVAIN, J. ; PLANAS, R. ; MORENO, C. ; HASSANEIN, T. ; XIE, W. ; KING, M. ; PODSADECKI, T. ; REDDY, K. R. **PEARL-III STUDY. PEARL-IV STUDY: ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV.** N Engl J Med. Volume 22, número 370(21), páginas 1983-92, Maio, 2014.

POORDAD, F. ; HEZODE, C. ; TRINH, R. ; KOWDLEY, K. V. ; ZEUZEM, S. ; AGARWAL, K. ; SHIFFMAN, M. L. ; WEDEMEYER, H. ; BERG, T. ; YOSHIDA, E. M. ; FORNS, X. ; LOVELL, S. S. ; DA SILVA-TILLMANN, B. ; COLLINS, C. A. ; CAMPBELL, A. L. ; PODSADECKI, T. ; BERNSTEIN, B. **ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin for hepatitis C with cirrhosis.** N Engl J Med. Volume 22, número 370(21), páginas 1973-82, Maio, 2014-C.

AQEL, B. A. ; PUNGPAPONG, S. ; LEISE, M. ; WERNER, K. T. ; CHERVENAK, A. E. ; WATT, K. D. ; MURPHY, J. L. ; RYLAND, K. ; KEAVENY, A. P. ; MCLEMORE, R. ; VARGAS, H. E. **Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis.** Hepatology. Junho, 11. doi: 10.1002/hep.27937. [Epub ahead of print]. 2015.

MIZOKAMI, M. ; YOKOSUKA, O. ; TAKEHARA, T. ; SAKAMOTO, N. ; KORENAGA, M. ; MOCHIZUKI, H. ; NAKANE, K. ; ENOMOTO, H. ; IKEDA, F. ; YANASE, M. ; TOYODA, H. ; GENDA, T. ; UMEMURA, T. ; YATSUHASHI, H. ; IDE, T. ; TODA, N. ; NIREI, K. ; UENO, Y. ; NISHIGAKI, Y. ; BETULAR, J. ; GAO, B. ; ISHIZAKI, A. ; OMOTE, M. ; MO, H. ; GARRISON, K. ; PANG, P. S. ; KNOX, S. J. ; SYMONDS, W. T. ; MCHUTCHISON, J. G. ; IZUMI, N. ; OMATA, M. **Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial.** Lancet Infect Dis. Volume 15(6), páginas 645-53, Junho, 2015.

AFDHAL, N. ; REDDY, K. R. ; NELSON, D. R. ; LAWITZ, E. ; GORDON, S. C. ; SCHIFF, E. ; NAHASS, R. ; GHALIB, R. ; GITLIN, N. ; HERRING, R. ; LALEZARI, J. ; YOUNES, Z. H. ; POCKROS, P. J. ; DI BISCEGLIE, A. M. ; ARORA, S. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; ZHU, Y. ; DVORY-SOBOL, H. ; YANG, J. C. ; PANG, P. S. ; SYMONDS, W. T. ; MCHUTCHISON, J. G. ; MUIR, A. J. ; SULKOWSKI, M. ; KWO, P. ; ION-2 INVESTIGATORS. **Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection.** N. Engl. J. Med. Volume 370, número 17, maio, páginas 1483-93, 2014-B.



ZEUZEM, S. ; JACOBSON, I. M. ; BAYKAL, T. ; MARINHO, R. T. ; POORDAD, F. ; BOURLIÈRE, M. ; SULKOWSKI, M. S. ; WEDEMEYER, H. ; TAM, E. ; DESMOND, P. ; JENSEN, D. M. ; DI BISCEGLIE, A. M. ; VARUNOK, P. ; HASSANEIN, T. ; XIONG, J. ; PILOT-MATIAS, T. ; DASILVA-TILLMANN, B. ; LARSEN, L. ; PODSADECKI, T. ; BERNSTEIN, B. **Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin.** N Engl J Med. Volume 24, número 370(17), páginas 1604-14, Abril, 2014.

KWO, P. ; GANE, E. ; PENG, C. ; PEARLMAN, B. ; VIERLING, J. SERFATY, L. ; BUTI, M. ; SHAFRAN, S. ; STRYSZAK, P. ; LIN, L. GRESS, J. ; ROBERTSON, M. ; WAHL, J. ; BARR, E. ; HABER, B. **Efficacy and safety of grazoprevir/elbasvir +/- rbv for 12 or 16 weeks in patients with HCV G1, G4 or G6 infection who previously failed peginterferon/rbv: C-EDGE treatment-experienced .** EASL - The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26.2015.

FELD, J. J. ; JACOBSON, I. M. ; JENSEN, D. M. ; FOSTER, G. R. ; POL, S. ; TAM, E. ; JABLKOWSKI, M. ; BERAK, H. ; VIERLING, J. M. ; YOSHIDA, E. M. ; PEREZ-GOMEZ, H. R. ; SCALORI, A. ; HOOPER, G. ; TAVEL, J. A. ; NAVARRO, M. T. ; SHAHDAD, S. ; KULKARNI, R. ; LE POGAM, S. ; NÁJERA, I. ; ENG, S. ; LIM, C. Y. ; SHULMAN, N. S. ; YETZER, E. S. **Randomized study of danoprevir/ritonavir-based therapy for HCV genotype 1 patients with prior partial or null responses to peginterferon/ribavirin.** J Hepatol. Volume 62(2), páginas 294-302, Fevereiro, 2015.

SULKOWSKI, M. S. ; GARDINER, D. F. ; RODRIGUEZ-TORRES, M. ; REDDY, K. R. ; HASSANEIN, T. ; JACOBSON, I. ; LAWITZ, E. ; LOK, A. S. ; HINESTROSA, F. ; THULUVATH, P. J. ; SCHWARTZ, H. ; NELSON, D. R. ; EVERSON, G. T. ; ELEY, T. ; WIND-ROTOLO, M. ; HUANG, S. P. ; GAO, M. ; HERNANDEZ, D. ; MCPHEE, F. ; SHERMAN, D. ; HINDES, R. ; SYMONDS, W. ; PASQUINELLI, C. ; GRASELA, D. M. A1444040 STUDY GROUP. **Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection.** N Engl J Med. Volume 16, número 370(3), páginas 211-21, Janeiro, 2014.

BOURLIÈRE, M. ; BRONOWICKI, J. P. ; DE LEDINGHEN, V. ; HÉZODE, C. ; ZOULIM, F. ; MATHURIN, P. ; TRAN, A. ; LARREY, D. G. ; RATZIU, V. ; ALRIC, L. ; HYLAND, R. H. ; JIANG, D. ; DOEHLE, B. ; PANG, P. S. ; SYMONDS, W. T. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; MCHUTCHISON, J. G. ; MARCELLIN, P. ; HABERSETZER, F. ; GUYADER, D. ; GRANGÉ, J. D. ; LOUSTAUD-RATTI, V. ; SERFATY, L. ; METIVIER, S. ; LEROY, V. ; ABERGEL, A. ; POL, S. **Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS).** Lancet Infect Dis. Volume 15(4), páginas 397-404, Abril, 2015.

FORNS, X. ; GORDON, S. C. ; ZUCKERMAN, E. ; LAWITZ, E. ; CALLEJA, J. L. ; HOFER, H. ; GILBERT, C. ; PALCZA, J. ; HOWE, A. Y. M. ; DINUBILE, M. J. ; ROBERTSON, M. N. ; WAHL, J. ; BARR, E. ; BUTI, M. **Grazoprevir/Elbasvir plus Ribavirin For Chronic HCV Genotype-1 Infection After Failure of Combination**



Therapy Containing a Direct-Acting Antiviral Agent. Journal of Hepatology (2015). doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.04.009>. 2015.

WYLES, D. ; POCKROS, P. ; MORELLI, G. ; YOUNES, Z. ; SVAROVSKAIA, E. ; YANG, J. C. ; PANG, P. S. ; ZHU, Y. ; MCHUTCHISON, J. G. ; FLAMM, S. ; LAWITZ, E. **Ledipasvir-sofosbuvir plus ribavirin for patients with genotype 1 hepatitis C virus previously treated in clinical trials of sofosbuvir regimens.** Hepatology. Volume 61(6), páginas 1793-7, Junho, 2015.

WYLES, D. L. ; RUANE, P. J. ; SULKOWSKI, M. S. ; DIETERICH, D. ; LUETKEMEYER, A. ; MORGAN, T. R. ; SHERMAN, K. E. ; DRETLER, R. ; FISHBEIN, D. ; GATHE, J. C. ; HENN, S. ; HINESTROSA, F. ; HUYNH, C. ; MCDONALD, C. ; MILLS, A. ; OVERTON, E. T. ; RAMGOPAL, M. ; RASHBAUM, B. ; RAY, G. ; SCARSELLA, A. ; YOZVIAK, J. ; MCPHEE, F. ; LIU, Z. ; HUGHES, E. ; YIN, P. D. ; NOVIELLO, S. ; ACKERMAN, P. ALLY-2 INVESTIGATORS. **Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1.** N Engl J Med. Volume 20, número 373(8), páginas 714-725, Agosto, 2015-B

SOGNI, P. ; GILBERT, C. ; LACOMBE, K. ; PIROTH, L. ; ROSENTHAL, E. ; DOMINGUEZ, S. ; CHAS, J. ; NEAU, D. ; POIZOT-MARTIN, I. ; GERVAIS, A. ; MORLAT, P. ; SIMON, A. ; ZUCMAN, D. ; AUMAÎTRE, H. ; LASCOUX-COMBE, C. ; ESTERLE, L. ; DABIS, F. ; WITTKOP, L. ; SALMON, D. ON THE BEHALF OF THE FRENCH ANRS CO13 HEPAVIH COHORT. **Safety and efficacy of all-oral DAA regimens in HIV-HCV coinfecting cirrhotic patients from the prospective ANRS CO13 - HEPAVIH cohort.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26. 2015.

SULKOWSKI, M. S. ; ERON, J. J. ; WYLES, D. ; TRINH, R. ; LALEZARI, J. ; WANG, C. ; SLIM, J. ; BHATTI, L. ; GATHE, J. ; RUANE, P. J. ; ELION, R. ; BREDEEK, F. ; BRENNAN, R. ; BLICK, G. ; KHATRI, A. ; GIBBONS, K. ; HU, Y. B. ; FREDRICK, L. ; SCHNELL, G. ; PILOT-MATIAS, T. ; TRIPATHI, R. ; DA SILVA-TILLMANN, B. ; MCGOVERN, B. ; CAMPBELL, A. L. ; PODSADECKI, T. **Ombitasvir, paritaprevir co-dosed with ritonavir, dasabuvir, and ribavirin for hepatitis C in patients co-infected with HIV-1: a randomized trial.** JAMA. Volume 313(12), páginas 1223-31, Março 24-31, 2015-B.

SULKOWSKI, M. S. ; HEZODE, C. ; GERSTOFT, J. ; VIERLING, J. M. ; MALLOLAS, J. ; POL, S. ; KUGELMAS, M. ; MURILLO, A. ; WEIS, N. ; NAHASS, R. ; SHIBOLET, O. ; SERFATY, L. ; BOURLIERE, M. ; DEJESUS, E. ; ZUCKERMAN, E. ; DUTKO, F. ; SHAUGHNESSY, M. ; HWANG, P. ; HOWE, A. Y. ; WAHL, J. ; ROBERTSON, M. ; BARR, E. ; HABER, B. **Efficacy and safety of 8 weeks versus 12 weeks of treatment with grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) with or without ribavirin in patients with hepatitis C virus genotype 1 mono-infection and HIV/hepatitis C virus co-infection (C-WORTHY): a randomised, open-label phase 2 trial.** Lancet. Volume 21, número 385(9973), páginas 1087-97, Março, 2015-C.



ROCKSTROH, J. K. ; NELSON, M. ; KATLAMA, C. ; LALEZARI, J. ; MALLOLAS, J. ; BLOCH, M. ; MATTHEWS, G. ; SAAG, M. S. ; ZAMOR, P. ; ORKIN, C. ; GRESS, J. ; SHAUGHNESSY, M. ; KLOPFER, S. ; WAHL, J. ; NGUYEN, B. ; BARR, E. ; HEATHER L. PLATT, H. L. ; ROBERTSON, M. ; SULKOWSKI, M. **C-EDGE COINFECTION: phase 3 study of grazoprevir/elbasvir in patients with HCV/HIV.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria, April 22-26. 2015.

SULKOWSKI, M. S. ; NAGGIE, S. ; LALEZARI, J. ; FESSEL, W. J. ; MOUNZER, K. ; SHUHART, M. ; LUETKEMEYER, A. F. ; ASMUTH, D. ; GAGGAR, A. ; NI, L. ; SVAROVSKAIA, E. ; BRAINARD, D. M. ; SYMONDS, W. T. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; MCHUTCHISON, J. G. ; RODRIGUEZ-TORRES, M. ; DIETERICH, D. PHOTON-1 INVESTIGATORS. **Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection.** JAMA. Volume 312(4), páginas 353-61, Julho 23-30, 2014-D.

MOLINA, J. M. ; ORKIN, C. ; ISER, D. M. ; ZAMORA, F. X. ; NELSON, M. ; STEPHAN, C. ; MASSETTO, B. ; GAGGAR, A. ; NI, L. ; SVAROVSKAIA, E. ; BRAINARD, D. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; MCHUTCHISON, J. G. ; PUOTI, M. ; ROCKSTROH, J. K. PHOTON-2 STUDY TEAM. **Sofosbuvir plus ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients co-infected with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised, phase 3 study.** Lancet. Volume 21, número 385(9973), páginas 1098-106, Março, 2015.

OSINUSI, A. ; TOWNSEND, K. ; KOHLI, A. ; NELSON, A. ; SEAMON, C. ; MEISSNER, E. G. ; BON, D. ; SILK, R. ; GROSS, C. ; PRICE, A. ; SAJADI, M. ; SIDHARTHAN, S. ; SIMS, Z. ; HERRMANN, E. ; HOGAN, J. ; TEFERI, G. ; TALWANI, R. ; PROSCHAN, M. ; JENKINS, V. ; KLEINER, D. E. ; WOOD, B. J. ; SUBRAMANIAN, G. M. ; PANG, P. S. ; MCHUTCHISON, J. G. ; POLIS, M. A. ; FAUCI, A. S. ; MASUR, H. ; KOTTILIL, S. **Virologic response following combined ledipasvir and sofosbuvir administration in patients with HCV genotype 1 and HIV co-infection.** JAMA. Volume 313(12), páginas 1232-9, Março 24-31, 2015.

NAGGIE, S. ; COOPER, C. ; SAAG, M. ; WORKOWSKI, K. ; RUANE, P. ; TOWNER, W. J. ; MARKS, K. ; LUETKEMEYER, A. ; BADEN, R. P. ; SAX, P. E. ; GANE, E. ; SANTANA-BAGUR, J. ; STAMM, L. M. ; YANG, J. C. ; GERMAN, P. ; DVORY-SOBOL, H. ; NI, L. ; PANG, P. S. ; MCHUTCHISON, J. G. ; STEDMAN, C. A. ; MORALES-RAMIREZ, J. O. ; BRÄU, N. ; JAYAWEERA, D. ; COLSON, A. E. ; TEBAS, P. ; WONG, D. K. ; DIETERICH, D. ; SULKOWSKI, M. ION-4 INVESTIGATORS. **Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1.** N Engl J Med. Volume 20, número 373(8), páginas 705-713, Agosto, 2015.

FELD, J. J. ; MORENO, C. ; TRINH, R. ; TAM, E. ; BOURGEOIS, S. ; HORSMANS, Y. ; ELKHASHAB, M. ; BERNSTEIN, D. E. ; YOUNES, Z. ; FU, B. ; PANGERL, A. ; SHULMAN, N. S. ; POORDAD, F. **TURQUOISE-III: safety and efficacy of 12-week ribavirin-free treatment for patients with hcv genotype 1b and cirrhosis.** 15th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease Berlin, Germany 26 June 2015.

FOSTER, G. R. ; MCLAUCHLAN, J. ; IRVING, W. ; CHEUNG, M. ; HUDSON, B. ; VERMA, S. ; AGARWAL, K. HCV RESEARCH UK EAP GROUP. **Treatment of decompensated HCV cirrhosis in patients with diverse**



genotypes: 12 weeks sofosbuvir and NS5A inhibitors with/without ribavirin is effective in HCV Genotypes 1 and 3. EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26.2015.

WELZEL, T. M. ; HERZER, K. ; FERENCI, P. ; PETERSEN, J. ; GSCHWANTLER, M. ; CORNBERG, M. ; BERG, T. ; SPENGLER, U. ; WEILAND, O. ; VAN DER VALK, M. ; KLINKER, H. ; ROCKSTROH, J. ; INGILIZ, P. ; PECK-RADOSAVLJEVIC, M. ; JIMENEZ-EXPOSITO, M. J. ; ZEUZEM, S. **Daclatasvir Plus Sofosbuvir With or Without Ribavirin for the Treatment of HCV in Patients With Severe Liver Disease: Interim Results of a Multicenter Compassionate Use Program.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26. 2015.

CHARLTON, M. ; EVERSON, G. T. ; FLAMM, S. L. ; KUMAR, P. ; LANDIS, C. ; BROWN, R. S. J. R. ; FRIED, M. W. ; TERRAULT, N. A. ; O'LEARY, J. G. ; VARGAS, H. E. ; KUO, A. ; SCHIFF, E. ; SULKOWSKI, M. S. ; GILROY, R. ; WATT, K. D. ; BROWN, K. ; KWO, P. ; PUNGPAPONG, S. ; KORENBLAT, K. M. ; MUIR, A. J. ; TEPERMAN, L. ; FONTANA, R. J. ; DENNING, J. ; ARTERBURN, S. ; DVORY-SOBOL, H. ; BRANDT-SARIF, T. ; PANG, P. S. ; MCHUTCHISON, J. G. ; REDDY, K. R. ; AFDHAL, N. SOLAR-1 INVESTIGATORS. **Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients With Advanced Liver Disease.** Gastroenterology. 2015. pii: S0016-5085(15)00682-4, Maio, 2015.

MANNS, M. ; FORNS, X. ; SAMUEL, D. ; DENNING, J. ; ARTERBURN, S. ; BRANDT-SARIF, T. ; DVORY-SOBOL, H. ; PANG, P. S. ; MCHUTCHISON, J. G. ; GANE, E. ; MUTIMER, D. **Ledipasvir/Sofosbuvir With Ribavirin is Safe and Efficacious in Decompensated and Post-Liver Transplantation Patients With HCV Infection: Preliminary Results of the SOLAR-2 Trial.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26, 2015-B.

REDDY, K. R. ; LIM, J. K. ; KUO, A. ; DI BISCEGLIE, A. M. ; VARGAS, H. E. ; GALATI, J. S. ; MORELLI, G. ; EVERSON, G. T. ; KWO, P. ; BROWN, R. S. ; SULKOWSKI, M. S. ; AKUSHEVICH, L. ; STEWART, T. G. ; VAINORIUS, M. ; PETER, J. A. ; NELSON, D. ; FRIED, M. W. ; MANNS, M. P. FOR THE HCV-TARGET STUDY GROUP. **All Oral HCV Therapy is Safe and Effective in Patients with Decompensated Cirrhosis: Report from HCV-TARGET.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26. 2015.

PUNGPAPONG, S. ; AQEL, B. ; LEISE, M. ; WERNER, K. T. ; MURPHY, J. L. ; HENRY, T. M. ; RYLAND, K. ; CHERVENAK, A. E. ; WATT, K. D. ; VARGAS, H. E. ; KEAVENY, A. P. **Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 after liver transplant.** Hepatology. Volume 61(6), páginas 1880-6. doi: 10.1002/hep.27770, Junho, 2015.

KWO, P. Y. ; MANTRY, P. S. ; COAKLEY, E. ; TE, H. S. ; VARGAS, H. E. ; BROWN, R. ; GORDON F. ; LEVITSKY, J. ; TERRAULT, N. A. ; BURTON, J. R. ; XIE, W. ; SETZE, C. ; BADRI, P. ; PILOT-MATIAS, T. ; VILCHEZ, R. ;



FORNS, X. **An interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation.** N Engl J Med. Volume 18, número 371(25), páginas 2375-82, Dezembro, 2015.

ROTH, D. ; NELSON, D. ; BRUCHFELD, A. ; LIAPAKIS, A. ; SILVA, M. ; MONSOUR, H. ; MARTIN, P. ; POL, S. ; LONDOÑO, M. ; HASSANEIN, T. ; ZAMOR, P. ; ZUCKERMAN, E. ; ZHAO, Y. ; WAN, S. ; JACKSON, B. ; ROBERTSON, M. ; WAHL, J. ; BARR, E. ; GREAVES, W. **C-SURFER: grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis c virus genotype 1 infection and chronic kidney disease.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26. 2015.

RAM, K. ; FRANK, C. ; ADAM, P. ; CYNTHIA, L. ; MARIA, H. ; LENNOX, J. ; DAVID, R. ; EUGENE, S. ; CHRISTOPHER, O. ; PAUL, M. **Safety, efficacy and tolerability of half-dose sofosbuvir plus simeprevir in treatment of Hepatitis C in patients with end stage renal disease.** J Hepatol. Volume 63(3), páginas 763-5, Setembro, 2015.

POCKROS, P. J. ; REDDY, K. R. ; MANTRY, P. S. ; COHEN, E. ; BENNETT, M. ; SULKOWSKI, M. ; BERNSTEIN, D. ; PODSADECKI, T. ; COHEN, D. ; SHULMAN, N. S. ; WANG, D. ; KHATRI, A. ; ABUNIMEH, M. ; LAWITZ, E. **Safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir plus dasabuvir for treating HCV GT1 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: the RUBY-I study.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26. 2015.

SAXENA, V. ; KORASHY, F. M. ; SISE, M. ; LIM, J. K. ; CHUNG, R. T. ; LIAPAKIS, A. ; SCHMIDT, N. M. ; FRIED, M. W. ; TERRAULT, N. FOR THE HCV-TARGET STUDY GROUP. **Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens in Hepatitis C Infected Patients with Reduced Renal Function: Real-World Experience from HCV-TARGET.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver Vienna, Austria April 22-26. 2015-B.

REFERÊNCIAS PARTE ECONÔMICA

¹ Relatório nº164 - Sofosbuvir, Simeprevir e daclatasvir para o tratamento da hepatite viral C crônica. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Antivirais_HepatiteC_final.pdf



² Diário Oficial da União – seção 3, página 90 - 03/08/2015

³ Diário Oficial da União – seção 3, páginas 98,99 - 27/07/2015

⁴ Fonseca MC, Araujo GT, Araujo DV. Cost effectiveness of peginterferon alfa-2B combined with ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Brazil. *The Brazilian journal of infectious diseases : an official publication of the Brazilian Society of Infectious Diseases*. 2009 Jun;13(3):191-9. PubMed PMID: 20191195.

⁵ Brasil. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Hepatites Virais [Internet]. *Boletim Epidemiológico*. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. p. 174. Available from: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiol_gico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf

⁶ M. SIMIN, J. BROK, D. STIMAC, C. GLUUD & L. L. GLUUD; Cochrane systematic review: pegylated interferon plus ribavirin vs. interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C. *Journal compilation 2007 Blackwell Publishing Ltd* doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03294.x

⁷ Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of telaprevir or boceprevir in treatment-experienced patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis. *Gastroenterology* 2014.

⁸ Ira M. Jacobson, M.D., John G. McHutchison, M.D., Geoffrey Dusheiko, M.D., Adrian M. Di Bisceglie, M.D., K. Rajender Reddy, M.D., et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2011; 364:2405-2416 June 23, 2011