

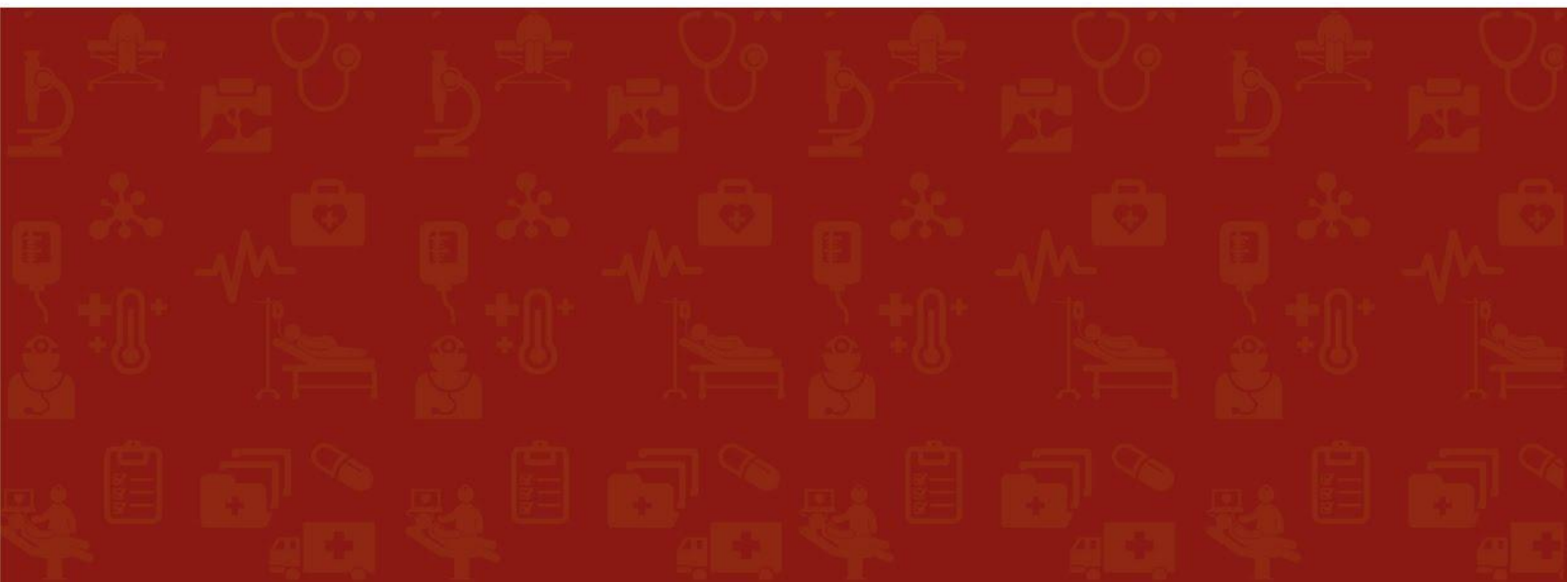
Elbasvir associado a grazoprevir no
tratamento de adultos com hepatite C
crônica infectados pelos genótipos 1 e 4

Nº 361
Janeiro/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2018 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

CONTEXTO.....	3
SUMÁRIO	5
1. RESUMO EXECUTIVO.....	6
2. A DOENÇA.....	8
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	8
2.2 Tratamento recomendado	10
3. A TECNOLOGIA	13
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE.....	15
4.1 Busca de evidência do demandante	15
4.2 Nova busca de evidência.....	18
4.3 Seleção das evidências do demandante	19
4.4 Nova seleção das evidências.....	20
4.5 Descrição da Evidência Clínica	22
4.5.1 Estudos incluídos apenas na seleção do demandante.....	22
4.5.2 Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	28
4.5.3 Estudos incluídos apenas pela nova seleção.....	30
4.6 Qualidade das Evidências.....	43
4.6.1 Qualidade das revisões incluídas pelo demandante	43
4.6.2 Qualidade das revisões incluídas na nova seleção	43
4.7 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	44
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	45
5.1 Estimativa do custo do tratamento	45
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	47
6.1 Limitações do impacto orçamentário	52
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	53
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	55
9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	56
10. CONSULTA PÚBLICA	56
10.1 contribuições técnico-científicas	57
10.2 Contribuições sobre experiência e opinião.....	57
Avaliação global das contribuições	60
11. RECOMENDAÇÃO FINAL.....	60
12. DECISÃO	61
13. REFERÊNCIAS	62



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Elbasvir em associação a grazoprevir (Zepatier®)

Indicação: Hepatite C crônica (genótipos 1 e 4)

Demandante: Merck Sharp & Dohme AG® (MSD)

Contexto: O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo laboratório MSD no que diz respeito à associação entre elbasvir e grazoprevir (EBR/GZR) ser eficaz e segura para tratamento da hepatite C crônica, baseado em desfechos como SVR12 (Resposta Viroológica Sustentada - do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*), frequência de eventos adversos e descontinuação do tratamento pelos mesmos, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

Pergunta: A associação entre elbasvir e grazoprevir (EBR/GZR) é eficaz e segura para o tratamento da hepatite C crônica?

Evidências científicas: Na busca realizada pelo demandante foram incluídos 20 estudos, classificados por ele como duas revisões sistemáticas com metanálise e 18 ensaios clínicos randomizados (ECR) descritos em 12 publicações. Uma nova busca foi realizada, em 04/12/2017, com termos mais abrangentes e sem delimitar comparadores, desfechos e tipos de estudo. Após a realização da nova seleção foram incluídos 13 estudos, dos quais, apenas três coincidiram com os encontrados pelo demandante. Os ECR e a revisão sistemática incluídos na nova seleção apresentaram uma qualidade da evidência moderada e muito baixa, respectivamente, pela ferramenta GRADE. De maneira geral, os ECR incluídos apontam para uma eficácia de EBR/GZR, considerando como resposta o SVR12, superior a 90% em todos os estudos realizados e, embora os controles históricos adotados sejam questionáveis, todos foram inferiores aos resultados encontrados para EBR/GZR, sendo sua eficácia comparável a dos demais antivirais de ação direta. Do mesmo modo, o perfil de segurança encontrado nos ECR foi estatisticamente semelhante ao do placebo ou demais comparadores.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O demandante conduziu uma avaliação de custo-minimização, cujo modelo foi considerado adequado. Os custos considerados na análise foram restritos aos de aquisição dos diferentes medicamentos. O demandante propôs o valor de US\$ 3.000,00 para a incorporação do tratamento com EBR/GZR. Foram considerados 65.000 tratamentos para Hepatite C, sendo 39.461 pacientes elegíveis para o tratamento com EBR/GZR. Considerou-se um *Market Share* de 30%. Assumiu-se dois cenários, um com todos os pacientes utilizando as alternativas terapêuticas de maior preço e o outro com as de menor preço. Dessa forma, com a incorporação de EBR/GZR no SUS, estima-se uma economia entre 68 a 87 milhões de reais no primeiro ano após a sua incorporação. Em um horizonte temporal de cinco anos, o impacto orçamentário incremental seria uma economia entre 342 a 439 milhões, e não 1 bilhão e 111 milhões de reais, como foi apresentado pelo demandante.



Experiência Internacional: NICE da Inglaterra, HAS da França, SMC da Escócia e PBAC da Austrália recomendam o uso do EBR/GZR em pacientes com HCV genótipos 1 e 4. O CADTH do Canadá, recomenda para o tratamento de pacientes com HCV genótipo 3, além dos com genótipos 1 e 4.

Considerações finais: Os estudos incluídos neste relatório demonstram que o tratamento com EBR/GZR resultou em taxas de SVR12 maiores que 90%. Assim como o perfil de segurança é semelhante ao dos demais medicamentos já incorporados no SUS. A avaliação econômica demonstrou que o tratamento com EBR/GZR poderá representar uma economia de 68 a 87 milhões de reais no primeiro ano de incorporação, comparado aos tratamentos atualmente disponíveis.

Recomendação inicial da CONITEC: Na 63ª reunião da CONITEC em 1º de fevereiro de 2018 a Comissão decidiu por unanimidade recomendar a incorporação da associação entre elbasvir e grazoprevir em comprimido único para o tratamento de infecção pelos genótipos 1 e 4 da hepatite C crônica em adultos. A matéria segue para consulta pública com recomendação inicial de incorporação ao SUS.

Consulta pública: A consulta pública nº 09/2018 foi realizada entre os dias 24/02/2018 e 05/03/2018. Foram recebidas 19 contribuições, sendo 3 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 16 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela consulta pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial, mantendo-se a recomendação favorável à incorporação da associação dos antivirais grazoprevir e elbasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelos genótipos 1 e 4 do vírus.

Recomendação final da CONITEC: Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 08 de março de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação ao SUS da associação dos antivirais grazoprevir e elbasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelos genótipos 1 e 4 do vírus. Foi assinado o registro de deliberação nº 343/2018 pela incorporação da tecnologia.

Decisão: Incorporar o elbasvir associado a grazoprevir no tratamento de adultos com hepatite C crônica infectados pelos genótipos 1 e 4, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 11, publicada no DOU nº 51, do dia 15 de março de 2018, seção 1, pág. 59.



2. A DOENÇA

2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA

A hepatite C é uma doença infecciosa que causa inflamação aguda ou crônica do fígado. É causada pelo vírus da hepatite C (HCV – do inglês: *Hepatitis C Virus*), classificado em seis principais genótipos (GT) 1 a 6, com subtipos importantes. O vírus é transmitido principalmente pelo sangue, sendo as vias de contaminação possíveis às transfusões sanguíneas, hemodiálise, contaminação por agulhas, seringas e materiais intravenosos; já a via sexual e a transmissão vertical não apresentam potencial de contaminação elevado (BRASIL, 2017a; COVAS *et al.*, 2005). Aproximadamente 80% dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sinais e sintomas inespecíficos, comuns a diversas doenças crônicas do fígado, como febre, diminuição do apetite, dor abdominal e icterícia. Por essa razão, a maioria dos pacientes têm diagnósticos tardios, quando a doença já está em fase avançada e apresenta complicações secundárias. Dentre as complicações graves estão a cirrose e o câncer hepático, de modo que a hepatite C é uma das maiores causas de transplantes de fígado (MANDELL *et al.*, 2009; OMS, 2017).

São considerados fatores de risco para a progressão da doença: idade superior a 40 anos no momento da infecção; sexo masculino; etilismo; coinfecção pelo vírus da hepatite B (HBV – do inglês: *Hepatitis B Virus*) e/ou da imunodeficiência adquirida (HIV – do inglês: *Human Immunodeficiency Virus*); imunossupressão; esteatose hepática; resistência à insulina; e atividade necroinflamatória na primeira biópsia hepática (BRASIL, 2017a).

Em geral, os casos de hepatite C aguda têm apresentação assintomática, o que dificulta o diagnóstico, sendo possível apenas com a realização de testes rápidos ou sorológicos para detecção de anticorpos. Os sintomas da infecção aguda podem começar entre seis e 20 semanas após a exposição ao HCV, podendo durar até seis meses, mas sua resolução costuma acontecer em até 12 semanas. A infecção aguda pode ser grave, mas a falência hepática fulminante é rara. A eliminação viral espontânea, após a infecção aguda, ocorre em 25% a 50% dos casos (BRASIL, 2017a).



Frequentemente, no entanto, a hepatite C é diagnosticada em sua fase crônica, já que, na maioria das pessoas, as primeiras duas décadas após a contaminação pelo vírus caracterizam-se por evolução lenta e assintomática. Nos casos mais graves, ocorre progressão para cirrose e descompensação hepática. Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos; em média, 20% podem evoluir para cirrose, e de 1% a 5% dos pacientes desenvolvem carcinoma hepatocelular. A maioria dos estudos sugere que a cirrose hepática ocorre em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos. A evolução para óbito geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, ou em consequência da hipertensão portal – varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (BRASIL, 2017a).

A hepatite C possui elevadas taxas de morbimortalidade, sendo atualmente um problema de saúde pública. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 71 milhões de pessoas tenham infecção crônica de hepatite C no mundo e aproximadamente 399.000 delas morrem a cada ano, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular. A prevalência mundial de infecção por HCV varia de 0,5% a 1,0% (OMS, 2017).

No Brasil, estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhões de pessoas com hepatite C crônica e que ocorram cerca de 10 mil novos casos por ano. No que diz respeito à coinfeção por HIV, estima-se que cerca de 10,0% dos indivíduos diagnosticados com hepatite C no país apresentam as duas infecções. Em relação aos GT, um estudo realizado no Brasil em 2005 identificou que as frequências gerais foram de 64,9% para o GT 1; 4,6% para o GT 2; 30,2% para o GT 3; 0,2% para o GT 4 e 0,1% para o GT 5. Não foram identificadas amostras com GT 6. Esses dados são corroborados por aqueles apresentados pelo Ministério da Saúde (MS) em 2010, nos quais a maioria dos casos notificados eram de GT 1 (67,7%), seguido pelos GT 3 (25,9%) e 2 (5,7%) (BRASIL, 2017a; BRASIL, 2017b; CAMPIOTTO *et al.*, 2005; BRASIL, 2012a).



2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

A definição e o estadiamento da doença hepática são estabelecidos por biópsias e elastografia hepática, além dos índices APRI (do inglês: *AST to Platelet Ratio Index*) e FIB4 (do inglês: *Fibrosis-4*), que abrangem desde exames laboratoriais da função hepática, contagem de plaquetas, até a idade dos pacientes. O tratamento medicamentoso é indicado para pacientes monoinfectados pelo HCV com APRI >0,5 ou FIB4 > 1,45. A escala METAVIR é utilizada para correlacionar os índices APRI e FIB4 e, para indicação de tratamento, o METAVIR deve ser igual ou superior à F2 (Quadro 01).

Quadro 01: Escala de METAVIR.

METAVIR	APRI (baixo corte)	APRI (alto corte)	FIB4 (baixo corte)	FIB4 (alto corte)
METAVIR F2 (fibrose moderada)	0,5	1,5	1,45	3,25
METAVIR F4 (cirrose)	1,0	2,0	-	-

O principal objetivo do tratamento da hepatite C crônica é a resposta virológica sustentada (SVR12 do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*), ou seja, manter os níveis de RNA do HCV indetectáveis em 12 semanas após o final do tratamento. Dessa forma, o tratamento diminui a transmissão do vírus e evita complicações da doença, aumentando a qualidade e expectativa de vida dos pacientes (BRASIL, 2017a).

Atualmente no Brasil, todos os medicamentos disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS) atuam interrompendo a replicação do HCV (Tabela 01).

Esses medicamentos apresentam uma posologia de fácil compreensão e curtos períodos de tratamento.

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e coinfeccões, preconiza os esquemas terapêuticos de acordo com diferentes GT da Hepatite C (Quadros 02 a 04) (BRASIL, 2017a).



Além disso, o paciente com hepatite C deve ser imunizado contra as demais hepatites (AASLD & IDSA, 2016; EASL, 2017).

Tabela 01: Medicamentos disponíveis no SUS e seus respectivos mecanismos de ação.

Medicamentos	Mecanismo de ação
Ribavirina	Inibe o RNA mensageiro viral e a polimerase do RNA viral
Alfapeguinterferona	Inibe replicação do DNA e RNA
Daclatasvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A
Simeprevir	Inibidor de protease
Sofosbuvir	Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV
3D	Inibidor de NS5A, Inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, Inibidor de protease NS3/4 ^a , Potencializador farmacocinético

3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir

Quadro 02. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 1a

GT 1a	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV sem cirrose	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir com ribavirina	
Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou paciente experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

**Quadro 03. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 1b**

GT 1b	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina	12 semanas
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas

Quadro 04. Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica GT 4

GT 4	REGIME TERAPÊUTICO	TEMPO
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	12 semanas
	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina	
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina	24 semanas



3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Elbasvir + grazoprevir

Nome comercial: Zepatier®

Fabricante: Merck Sharp & Dohme AG (MSD)

Demandante: MSD

Indicação aprovada na ANVISA: Zepatier® (elbasvir + grazoprevir) é indicado no tratamento da hepatite C crônica com GT 1 ou 4 em adultos.

Indicação proposta pelo demandante: Zepatier® (elbasvir + grazoprevir) é indicado no tratamento da hepatite C crônica com GT 1 ou 4 em adultos.

Posologia e Forma de Administração: Zepatier® (elbasvir + grazoprevir) é administrado por via oral. A dose indicada é de um comprimido de Zepatier® (50 mg de elbasvir e 100 mg de grazoprevir) uma vez por dia.

Preço proposto para incorporação: US\$ 3.000,00 por tratamento de 12 semanas.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes; doentes com comprometimento hepático moderado ou grave (Child-Pugh B ou C); administração concomitante com medicamentos que inibem o polipeptídeo de transporte de ânions orgânicos 1B, tais como, a rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistate ou ciclosporina; administração concomitante com medicamentos indutores do citocromo P450 3A ou da glicoproteína P, tais como, efavirenz, fenitoína, carbamazepina, bosentano, etravirina, modafinil ou hipérico (*Hypericum perforatum*).

Precauções: A probabilidade de aumento tardio da alanina aminotransferase (ALT) durante o tratamento está diretamente relacionado com a exposição plasmática a grazoprevir. Esses aumentos tardios ocorrem, em geral, durante ou após a oitava semana de tratamento. Dessa forma, devem ser efetuados testes laboratoriais hepáticos antes do tratamento, na oitava semana de tratamento, e conforme indicação clínica. Para pacientes que necessitam receber tratamento por 16 semanas, devem ser efetuados testes laboratoriais hepáticos adicionais na 12ª semana de tratamento. Deve ser considerada a descontinuação do Zepatier® se o aumento dos níveis de ALT for acompanhado de sinais ou sintomas de inflamação hepática ou aumentos da bilirrubina conjugada, fosfatase alcalina ou razão normalizada internacional.



Zepatier® não é recomendado em doentes infetados com GT HCV 2, 3, 5 e 6. A segurança e a eficácia de Zepatier® não foram estudadas em doentes com coinfeção com HCV/HBV. Além disso, Zepatier® não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, uma vez que a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população. Não existem estudos adequados e bem controlados com Zepatier® em mulheres grávidas e lactantes.

Eventos adversos da classe medicamentosa: os eventos adversos mais frequentemente notificados (superior a 10%) foram fadiga e cefaleia. Reações adversas graves (dor abdominal, acidente isquêmico transitório e anemia) foram reportadas em menos de 1% dos indivíduos tratados com Zepatier®, com ou sem ribavirina.

Mecanismo de ação: Zepatier® combina dois agentes antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação e com perfis de resistência não sobreponíveis para atuar no HCV em várias etapas do ciclo de vida do vírus. O elbasvir é um inibidor da NS5A do HCV que é essencial para a replicação do RNA viral e agregação dos viriões. O grazoprevir é um inibidor de protease NS3/4A do HCV que é necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada do HCV (nas proteínas maduras NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: MSD

Data da solicitação: Outubro de 2017

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório MSD no que diz respeito à associação de Elbasvir + Grazoprevir (EBR/GZR) ser eficaz e segura para tratamento da hepatite C crônica, baseado em desfechos como SVR12, frequência de eventos adversos e descontinuação do tratamento pelos mesmos, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

Para a avaliação de incorporação do EBR/GZR ao SUS, o demandante apresentou uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 05.

Quadro 05: Pergunta estruturada pelo demandante no formato PICO.

P	População	Adultos com vírus da hepatite C crônica GT 1a, 1b e 4
I	Intervenção	Elbasvir + grazoprevir (EBR/GZR)
C	Comparadores	3D (Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir), Sofosbuvir + Simeprevir, Sofosbuvir + Daclatasvir e Sofosbuvir + Alfapeguinterferona
O	(Outcomes) Desfechos	SVR em 12 semanas, descontinuação por eventos adversos, frequência de eventos adversos e frequência de eventos adversos graves.
S	(Study) Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado, metanálises diretas e indiretas

Pergunta: O EBR/GZR é eficaz e seguro para o tratamento da hepatite C crônica?

4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE

A busca de evidências do demandante foi realizada nas bases Pubmed (via Medline), Scopus, CENTRAL, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for*



Reviews and Dissemination (CRD), além de busca manual. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no Quadro 06.

Quadro 06: Busca realizada pelo demandante.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	<p>#1 ("hepatitis C"[TIAB] OR HCV[TIAB] OR hepatitis C[MH]) #2 (((elbasvir[TIAB] OR EBR[TIAB]) AND (grazoprevir[TIAB] OR GZR[TIAB])) OR zepatier[TIAB] OR "elbasvir-grazoprevir drug combination"[Supplementary Concept])) #3 ((sofosbuvir[MH] OR sofosbuvir[TIAB] OR SOF[TIAB]) AND (BMS-790052 [Supplementary Concept] OR daclatasvir[TIAB] OR DCV[TIAB])) #4 ((ombitasvir[TIAB] OR ABT-267[Supplementary Concept]) AND (veruprevir[TIAB] OR paritaprevir[TIAB] OR ABT-450 [Supplementary Concept]) AND (ritonavir[TIAB] OR ritonavir[MH]) AND dasabuvir[TIAB]) OR "viekira pak"[TIAB] OR PrOD[TIAB]) #5 ((sofosbuvir[MH] OR sofosbuvir[TIAB] OR SOF[TIAB]) AND (simeprevir[TIAB] OR simeprevir[MH] OR SIM[TIAB])) #6 ((sofosbuvir[MH] OR sofosbuvir[TIAB] OR SOF[TIAB]) AND (peginterferon[TIAB] OR "pegylated interferon"[TIAB] OR PEG-IFN[TIAB])) #7 ((ledipasvir, sofosbuvir drug combination [Supplementary Concept]) OR ((ledipasvir[TIAB] OR LDV[TIAB]) AND (sofosbuvir[TIAB] OR SOF[TIAB])) OR harvoni[TIAB]) #8 ((randomized controlled trial[PT] OR (randomized[TIAB] AND controlled[TIAB]) AND trial[TIAB])) #9 (meta analysable[TIAB] OR meta analysas[TIAB] OR meta analyse[TIAB] OR meta analysed[TIAB] OR meta analysei[TIAB] OR meta analysen[TIAB] OR meta analyser[TIAB] OR meta analysers[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysescohort[TIAB] OR meta analysespublication[TIAB] OR meta analysetype[TIAB] OR meta analysis[TIAB] OR meta analysia[TIAB] OR meta analysisic[TIAB] OR meta analysing[TIAB] OR meta analysisi[TIAB] OR meta analysis's[TIAB] OR meta analysis,[TIAB] OR meta analysis2[TIAB] OR meta analysisbone[TIAB] OR meta analysisdagger[TIAB] OR meta analyses[TIAB] OR meta analysisevaluating[TIAB] OR meta analysisif[TIAB] OR meta analysisindicated[TIAB] OR meta analysisintroduction[TIAB] OR meta analysisjr[TIAB] OR meta analysisimoderate[TIAB] OR meta analysisisof[TIAB] OR meta analysisistrade[TIAB] OR meta analysisiv[TIAB] OR meta analysisixs[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyst[TIAB] OR meta analyticians[TIAB] OR meta analysts[TIAB] OR meta analysys[TIAB]) OR (meta analyzable[TIAB] OR meta analyze[TIAB] OR meta analyzed[TIAB] OR meta analyzes[TIAB] OR meta analyzing[TIAB]) OR (meta analytic[TIAB] OR meta analytical[TIAB] OR meta analytically[TIAB] OR meta analytics[TIAB]) OR (metaanalyse[TIAB] OR metaanalysen[TIAB] OR metaanalyses[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metaanalysisi[TIAB] OR metaanalysisdata[TIAB] OR metaanalyst[TIAB]) OR (metaanalyze[TIAB] OR metaanalyzed[TIAB] OR metaanalyzedall[TIAB] OR metaanalyzing[TIAB]) OR (metaanalytic[TIAB] OR metaanalytical[TIAB] OR metaanalytically[TIAB]) OR "meta-analysis as topic"[MeSH] OR Meta-Analysis[PTYP]) #11 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9) #13 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #8 #15 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #9</p>	45
SCOPUS	<p>#1 TITLE-ABS-KEY("hepatitis C" OR HCV OR "hepatitis C") #2 TITLE-ABS-KEY(((elbasvir OR EBR) AND (grazoprevir OR GZR)) OR zepatier) #3 TITLE-ABS-KEY(((sofosbuvir OR SOF) AND (daclatasvir OR DCV))) #4 TITLE-ABS-KEY(((ombitasvir OR ABT-267) AND (veruprevir OR paritaprevir OR ABT-450) AND ritonavir AND dasabuvir) OR "viekira pak" OR PrOD) #5 TITLE-ABS-KEY((sofosbuvir OR SOF) AND (simeprevir OR simeprevir OR SIM)) #6 TITLE-ABS-KEY ((sofosbuvir OR SOF) AND (peginterferon OR</p>	530



	<p>"pegylated interferon" OR PEG-IFN)) #7 TITLE-ABS-KEY(((ledipasvir OR LDV) AND (sofosbuvir OR SOF)) OR harvoni) #8 ((TITLE-ABS-KEY (("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials as Topic" OR "random allocation" OR "randomly allocated" OR "allocated randomly" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "cross-over trial" OR "single blind" OR "double blind" OR "factorial design" OR "factorial trial"))) OR (TITLE- ABS (clinical AND trial* OR trial* OR rct* OR random* OR blind*))) OR ((INDEXTERMS ("clinical trials" OR "clinical trials as a topic" OR "randomized controlled trial" OR "Randomized Controlled Trials as Topic" OR "controlled clinical trial" OR "Controlled Clinical Trials" OR "random allocation" OR "Double-Blind Method" OR "Single-Blind Method" OR "Cross-Over Studies" OR "Placebos" OR "multicenter study" OR "double blind procedure" OR "single blind procedure" OR "crossover procedure" OR "clinical trial" OR "controlled study" OR "randomization" OR "placebo")))) #9 TITLE-ABS-KEY ("meta analyzable" OR "meta analysas" OR "meta analyse" OR "meta analysed" OR "meta analysei" OR "meta analysen" OR "meta analyseer" OR "meta analysers" OR "meta analyses" OR "meta analysescohort" OR "meta analysespublication" OR "meta analysestype" OR "meta analysi" OR "meta analysia" OR "meta analysisic" OR "meta analyzing" OR "meta analysis" OR "meta analysis's" OR "meta analysis" OR "meta analysis2" OR "meta analysisbone" OR "meta analysisdagger" OR "meta analyseses" OR "meta analysisevaluating" OR "meta analysisif" OR "meta analysisindicated" OR "meta analysisintroduction" OR "meta analysisisj" OR "meta analysisimoderate" OR "meta analysisisof" OR "meta analysisistrade" OR "meta analysis" OR "meta analysisxs" OR "meta analyzed" OR "meta analyst" OR "meta analysticians" OR "meta analysts" OR "meta analysys") OR ("meta analyzable" OR "meta analyze" OR "meta analyzed" OR "meta analyzes" OR "meta analyzing") OR ("meta analytic" OR "meta analytical" OR "meta analytically" OR "meta analytics") OR (metaanalyse OR metaanalysen OR metaanalyses OR metaanalysis OR metaanalysis' OR metaanalysisdata OR metaanalyst) OR (metaanalyze OR metaanalyzed OR metaanalyzedall OR metaanalyzing) OR (metaanalytic OR metaanalytical OR metaanalytically) OR DOCTYPE(re) #10 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND (#8 OR #9) #11 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #8 #12 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) AND #9</p>	
CENTRAL	<p>#1 ("hepatitis C" or HCV) #2 ((elbasvir or EBR) and (grazoprevir or GZR) or zepatier) #3 ((sofosbuvir or SOF) and (daclatasvir or DCV)) #4 ((ombitasvir and (veruprevir or paritaprevir) and (ritonavir) and dasabuvir) or "viekira pak" or PrOD) #5 ((sofosbuvir OR SOF) AND (simeprevir OR SIM)) #6 ((sofosbuvir OR SOF) AND (peginterferon OR "pegylated interferon" OR PEG-IFN)) #7 ((ledipasvir or LDV) and (sofosbuvir or SOF) or harvoni) #8 #1 AND #2 AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7) #9 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)/ Filtro: Trials #10 #1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)/ Filtro: Review</p>	7
CRD	<p>(hepatitis C or HCV) AND ((elbasvir or EBR) and (grazoprevir or GZR) or zepatier) AND (((sofosbuvir or SOF) and (daclatasvir or DCV)) OR ((ombitasvir and (veruprevir or paritaprevir) and (ritonavir) and dasabuvir) or viekira pak or PrOD) OR ((ledipasvir or LDV) and (sofosbuvir or SOF) or harvoni))</p>	0
LILACS	<p>(hepatitis C or HCV) AND ((elbasvir or EBR) and (grazoprevir or GZR) or zepatier) OR ((sofosbuvir or SOF) and (daclatasvir or DCV)) OR (ombitasvir and (veruprevir or paritaprevir) and (ritonavir) and dasabuvir) or viekira pak or PrOD) OR ((ledipasvir or LDV) and (sofosbuvir or SOF) or harvoni)) OR ((sofosbuvir OR SOF) AND (simeprevir OR SIM)) OR ((sofosbuvir OR SOF) AND (peginterferon OR "pegylated interferon" OR PEG-IFN))</p>	0



4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA

Ainda que a pergunta PICO realizada pelo demandante tenha sido bem estruturada, considerou-se plausível deixar o campo comparador em aberto, visto que a maioria dos Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) utiliza o controle histórico como comparador. Além disso, observa-se que boa parte dos ECR tem fases *open-label*. Dessa forma, uma nova busca foi realizada, em 04/12/2017, com termos mais abrangentes, nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS e EMBASE (que inclui não apenas a base Scopus, como também várias outras não sobrepostas pelas demais). Adicionalmente foi realizada uma busca manual em todas as referências dos estudos incluídos, além de busca no *clinicaltrials*, com o intuito de capturar todas as publicações que avaliaram EBR/GZR (Quadro 07).

Quadro 07: Nova busca de evidências.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	((((((((((((((((((((((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ((Hepatitis C[Text Word]) OR (Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis[Text Word] OR Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis[Text Word] OR PT-NANBH[Text Word] OR Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted[Text Word]))) OR chronic hepatitis C genotype 1[Text Word]) OR chronic hepatitis C genotype 1a[Text Word]) OR chronic hepatitis C genotype 1b[Text Word]) OR chronic hepatitis C genotype c[Text Word])) OR (((((Hepaciviruses[Text Word] OR Hepatitis C-Like Viruses[Text Word] OR Hepatitis C Like Viruses[Text Word] OR Hepatitis C-Like Virus[Text Word] OR Hepatitis C virus[Text Word] OR Hepatitis C viruses[Text Word]))) OR (("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR ((Hepatitis C, Chronic[Text Word]) OR Chronic Hepatitis C[Text Word]))) OR (("Hepatitis"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Text Word]) OR Hepatitides[Text Word]))) AND (("elbasvir-grazoprevir drug combination" [Supplementary Concept]) OR ((elbasvir-grazoprevir drug combination[Text Word]) OR elbasvir, grazoprevir drug combination[Text Word]) OR Zepatier[Text Word] OR	19
EMBASE	#1 'hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis c virus infection'/exp OR 'hepatitis c virus infection' OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis'/exp OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis' OR 'hepatitis c virus genotype 1' OR 'hepatitis c virus genotype 1a' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 1b' OR 'hepatitis c virus genotype 4' OR 'hepacivirus'/exp OR 'hepacivirus' OR 'hepatitis c viruses'/exp OR 'hepatitis c viruses' OR 'hepatitis c-like viruses'/exp OR 'hepatitis c-like viruses' OR 'chronic hepatitis c'/exp OR 'chronic hepatitis c virus infection'/exp OR 'chronic hepatitis c virus infection' OR 'hepatitis c, chronic'/exp OR 'hepatitis c, chronic' #2 'elbasvir plus grazoprevir'/exp OR 'grazoprevir plus elbasvir' OR 'mk 5172 plus mk 8742' OR 'mk 8742 plus mk 5172' OR 'mk5172 plus mk8742' OR 'mk8742 plus mk5172' OR 'zepatier' #1 and #2	291
CENTRAL	ID Search Hits #1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees #2 Hepatitis C (Word variations have been searched) #3 chronic hepatitis C genotype 1 (Word variations have been searched) #4 chronic hepatitis C genotype 1a (Word variations have been searched) #5 chronic hepatitis C genotype 1b (Word variations have been searched) #6 chronic hepatitis C genotype c (Word variations have been searched) #7 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees	41

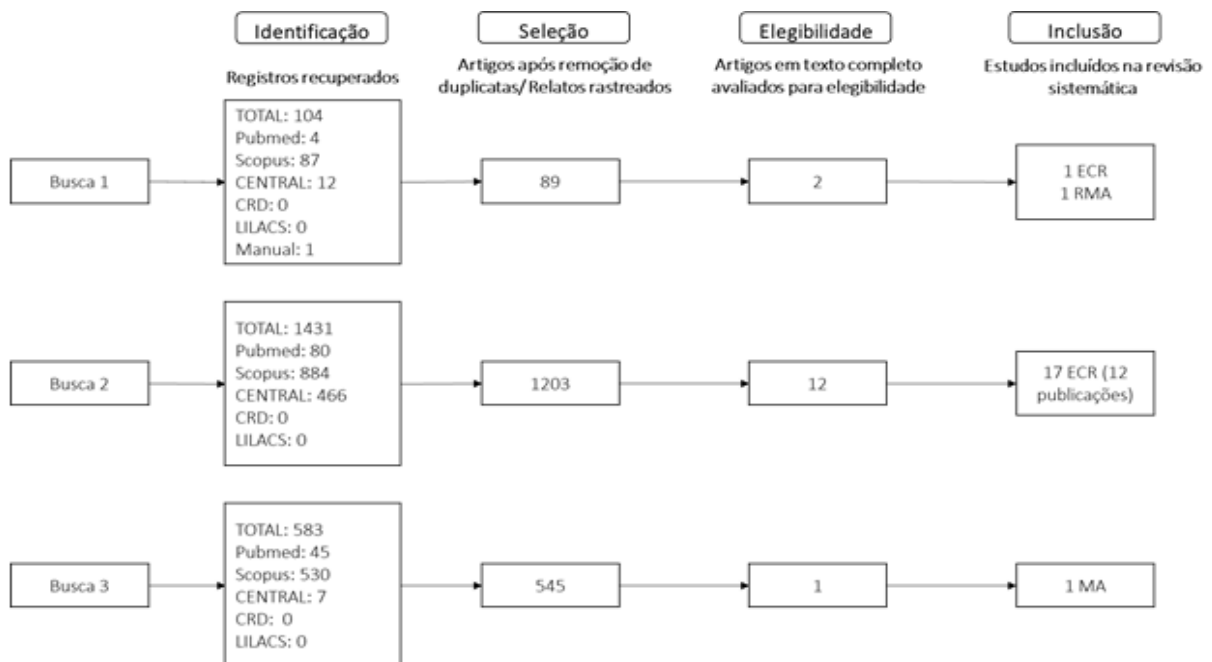


	#8 Hepatitis C, Chronic (Word variations have been searched) #9 MeSH descriptor: [Hepatitis] explode all trees 5389 #10 {or #1-#9} #11 elbasvir-grazoprevir drug combination (Word variations have been searched) #12 Zepatier (Word variations have been searched) #13 elbasvir-grazoprevir (Word variations have been searched) #14 {or #11-#13} #15 #10 and #14	
LILACS	(((((((((((("HEPATITIS C") or "PARENTERALLY-TRANSMITTED NON-A, NON-B HEPATITIS") or "PARENTERALLY TRANSMITTED NON A, NON B HEPATITIS") or "PT-NANBH") or "HEPATITIS, VIRAL, NON-A, NON-B, PARENTERALLY-TRANSMITTED") or "HEPACIVIRUS") or "HEPACIVIRUSES") or "HEPATITIS C-LIKE VIRUSES") or "HEPATITIS C-LIKE VIRUS") or "HEPATITIS C VIRUS") or "HEPATITIS C, CHRONIC") or "CHRONIC HEPATITIS C") or "HEPATITIS") or "HEPATITIDES" [Palavras] and elbasvir-grazoprevir drug combination or elbasvir-grazoprevir or Zepatier [Palavras]	0

4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Na busca realizada pelo demandante foram incluídos 20 estudos, classificados por ele como duas revisões sistemáticas com metanálise e 18 ECR descritos em 12 publicações (Figura 01).

Figura 01: Processo de seleção dos estudos (adaptado de PRISMA).





Diferentemente do proposto na sua pergunta PICO, alguns dos estudos incluídos pelo demandante tratavam-se de análises integrativas (não sistemáticas) de ECR e estudos observacionais. Além disso, a maior parte dos estudos incluídos não avaliava o uso da intervenção EBR/GZR proposto pela pergunta PICO e pelo objetivo do presente relatório.

Quadro 08: Estudos incluídos na seleção do demandante.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	Alavian	Revisão sistemática com metanálise indireta	2016
2	Ferreira	Revisão sistemática com metanálise indireta	2016
3	Jacobson	Análise integrativa de seis ECR	2017
4	Lawitz	ECR C-WORTHY FASE II	2015
5	Sperl	ECR C-EDGE FASE III	2016
6	Ferenci	ECR PEARL	2014
7	Zeuzem	ECR SAPPHIRE-II FASE III	2014
8	Poordad	ECR TURQUOISE-II	2014
9	Lawitz	ECR-COSMOS	2014
10	El Raziky	ECR OSIRIS FASE II	2017
11	Kwo	ECR-OPTIMIST-1	2016
12	Modi	Coorte prospectiva	2016
13	Sulkowski	ECR AI444040	2014
14	Poordad	ECR ALLY-1 FASE III	2016

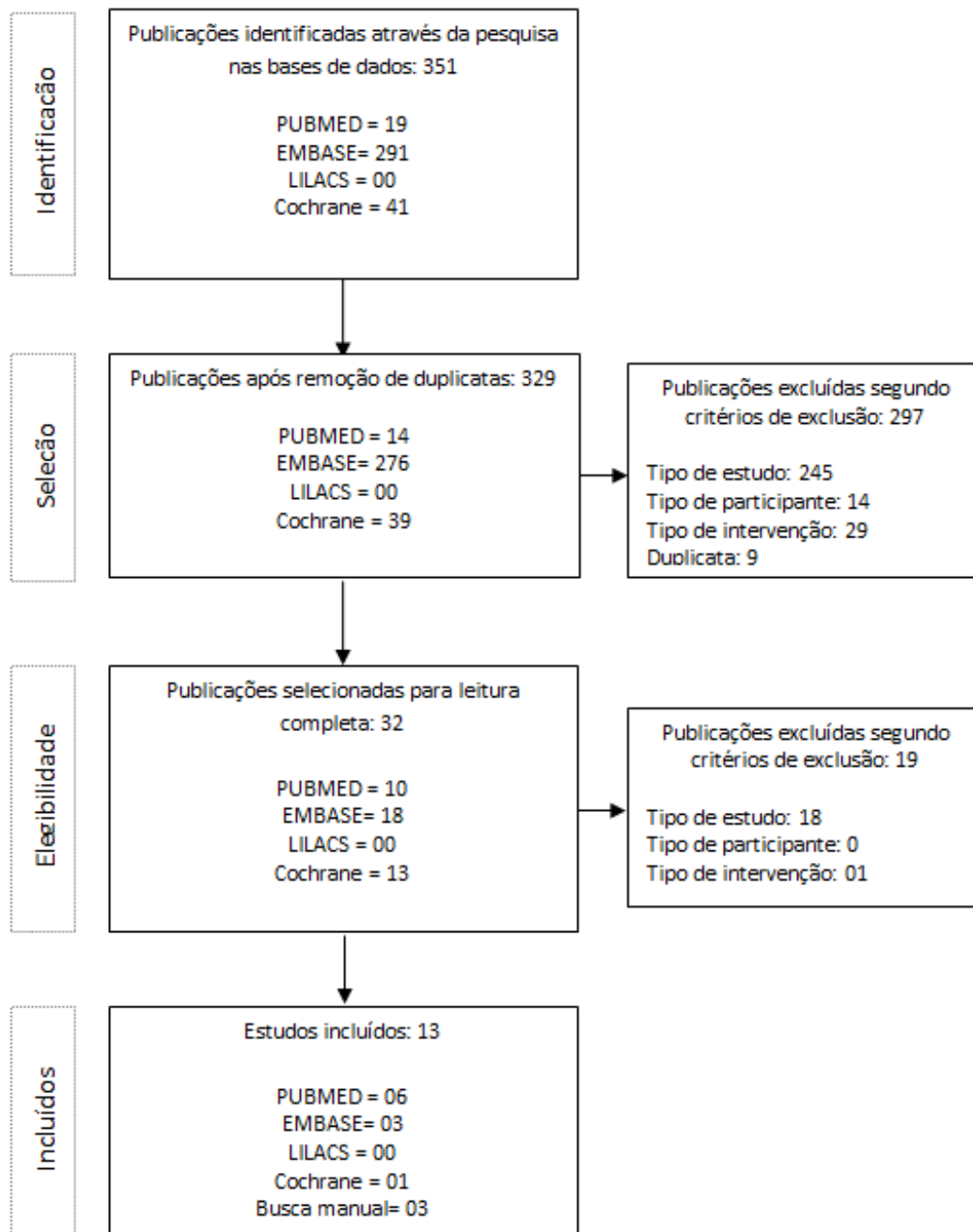
4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Após a realização da nova busca nas bases de dados, 351 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra aplicando os critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 32 estudos lidos na íntegra, 13 foram selecionados e incluídos por



essa nova seleção (Figura 02). Os critérios de inclusão utilizados foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase II ou III ou observacionais com pacientes infectados com HCV GT 1 ou 4, nos quais o EBR/GZR foi avaliado.

Figura 02: Fluxograma da nova seleção dos estudos.



Dos 13 estudos incluídos ao final do processo de seleção, três coincidiram com os encontrados na busca realizada pelo demandante, conforme Quadro 09.



Quadro 09: Estudos incluídos na nova seleção.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
1	Ferreira*	Revisão sistemática com metanálise	2016
2	Sperl*	ECR C-EDGE <i>Head-2-Head</i>	2016
3	Lawitz*	ECR C-WORTHY FASE II	2015
4	Hézode	ECR C-EDGE IBLD FASE III	2017
5	Kumada	ECR NCT02203149 FASE II E FASE III	2017
6	Roth	ECR C-SURFER FASE III	2015
7	Bruchfeld	ECR C-SURFER FASE III	2017
8	Rockstroh	ECR C-EDGE COINFECTION	2015
9	Dore	ECR C-EDGE Co-Star	2016
10	Zeuzem	ECR C-EDGE FASE III	2015
11	Buti	ECR C-SALVAGE FASE II	2016
12	Lawitz	ECR C-SWIFT FASE III	2016
13	Kwo	ECR C-EDGE FASE III	2017

* Estudos incluídos também pelo demandante

4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS NA SELEÇÃO DO DEMANDANTE

Dentre os artigos incluídos pelo demandante, onze não foram incluídos na nova seleção realizada por não atenderem aos critérios de seleção. Desses Alavian 2016, Lawitz 2014, Ferenci 2014, Zeuzem 2014, Poordad 2014, El Raziky 2017, Modi 2016, Sulkowski 2014, Poordad 2016 e Kwo 2016, foram excluídos por não avaliarem o tratamento com EBR/GZR. Jacobson 2017 foi excluído por se tratar de uma revisão integrativa de seis ECR do EBR/GZR; tendo em vista a disponibilidade de tais estudos, além de maior precisão dos dados, os mesmos foram selecionados individualmente.



A seguir apresenta-se uma breve descrição do delineamento desses estudos e um resumo dos seus principais resultados de eficácia (Quadro 10).

Quadro 10: Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos apenas na seleção do demandante.

Autor e ano	População	Braços do estudo	SVR12
Alavian, 2016	Pacientes com HCV, tratados com DCV em associação.	DCV/ASV DCV/ASV/BCV DCV/IFN/RBV DCV/ASV/IFN/RBV DCV/SOF DCV/SOF/RBV	Todos os braços \geq 85,0%, (85,0%-100,0%)
Lawitz, 2014	Pacientes com HCV GT 1	SIM + SOF \pm RBV	SIM + SOF + RBV: 91,0% SIM + SOF - RBV: 95,0%
Ferenci, 2014	Pacientes com HCV GT 1a e 1b	3D \pm RBV	3D + RBV GT 1a: 99,5% 3D + RBV GT 1b: 97,0% 3D - RBV GT 1a: 99,0% 3D - RBV GT 1b: 90,2%
Zeuzem, 2014	Pacientes com HCV GT 1a e 1b	3D + RBV Placebo	3D + RBV GT 1:
Poordad, 2014	Pacientes cirróticos com HCV GT 1a e 1b	3D + RBV	91,8%
El Raziky, 2017	Pacientes com HCV GT 4, cirróticos ou não.	SIM + SOF	Cirróticos ou não: 100%
Modi, 2016	Pacientes cirróticos Child B ou C com HCV GT 1a e 1b	SIM + SOF \pm RBV	88,0%
Sulkowski, 2014	Pacientes com HCV GT 1, 2 ou 3, virgens ou não de tratamento	SOF + DCV \pm RBV	SOF + DCV + RBV: 98,0% SOF + DCV - RBV: 94,0%
Poordad, 2016	Pacientes pré e pós transplante hepático com HCV GT 1a e 1b	SOF/ DCV + RBV	Pacientes pré: 83,0% Pacientes pós: 94,0%



Kwo, 2016	Pacientes com HCV GT 1a e 1b	SIM + SOF	97,0%
Jacobson, 2017	Pacientes cirróticos com HCV GT 1, 4 e 6, virgens ou não de tratamento	EBR/GZR	Virgens: 97,8% Não virgens: 88,9%

SVR12: do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*; HCV: *Hepatitis C Virus* GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina; IFN: interferon; 3D: ritonavir 12,5 mg + veruprevir 75 mg + ombitasvir 50 mg+ dasabuvir 250 mg; ASV: asunaprevir.

Alavian (2016)

Alavian e Rezaee-Zavareh conduziram uma revisão sistemática com metanálise para avaliar o tratamento da hepatite C com daclatasvir (DCV). Um total de 55 estudos, envolvendo seis esquemas terapêuticos distintos, foram incluídos. As intervenções avaliadas foram associações do DCV com: asunaprevir (ASV), beclabuvir, interferon (IFN), ribavirina (RBV) e/ou sofosbuvir (SOF). O desfecho apresentado foi a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml).

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR.

Lawitz (2014)

Lawitz e colaboradores relataram um estudo *open-label*, randomizado com pacientes adultos com HCV GT 1. Os grupos foram randomizados para receber Simeprevir (SIM) 150 mg + SOF 400 mg com ou sem RBV, uma vez ao dia, por 12 ou 24 semanas. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml) e eventos adversos.

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela Janssen.

Ferenci (2014)

Ferenci e colaboradores descreveram um estudo que randomizou pacientes com HCV GT 1a e 1b para receberem tratamento com 3D (veruprevir 150 mg + ritonavir 100 mg v + ombitasvir



25 mg + dasabuvir 250 mg) associado a RBV (dose dependente do peso) *versus* 3D associado a placebo. O desfecho apresentado foi a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml).

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela indústria AbbVie, produtora do medicamento.

Zeuzem (2014)

Zeuzem e colaboradores descreveram um estudo de fase III que avaliou a eficácia e segurança de regimes terapêuticos livres de interferon: 3D associado a RBV (dose dependente do peso) *versus* 3D associado a placebo para o tratamento de pacientes com HCV GT 1, sem cirrose e respondentes parciais ou não ao tratamento prévio com RBV e interferon peguilado. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos.

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela indústria AbbVie, produtora do medicamento.

Poordad (2014)

Poordad e colaboradores descreveram um estudo que randomizou 380 pacientes com cirrose que receberam tratamento com 3D associado a RBV (dose dependente do peso) por 12 ou 24 semanas. O desfecho apresentado foi a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml).

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela indústria AbbVie, produtora do medicamento.

El Raziky (2017)

El Raziky e colaboradores descreveram um estudo de fase II, randomizado, *open-label* e multicêntrico. Foram comparados 63 pacientes com HCV GT 4, dos quais 33 eram virgens de tratamento e 30 eram tinham feito tratamento prévio com interferon + RBV. Todos os



pacientes receberam SIM 150 mg + SOF 400 mg uma vez ao dia por 12 semanas. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos.

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela indústria Janssen, produtora do medicamento.

Modi (2016)

Modi e colaboradores descreveram uma coorte prospectiva que avaliou a segurança e eficácia do tratamento por 12 semanas com SIM + SOF com ou sem RBV em 42 pacientes com cirrose Child B ou C.

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo não teve financiamento, mas um dos autores declarou receber auxílio financeiro das indústrias Gilead, AbbVie, Janssen, BMS e Salix.

Sulkowski (2014)

Sulkowski e colaboradores descreveram um estudo *open-label* e randomizado. Um total de 44 pacientes HCV GT 1 e 44 pacientes com GT 2 ou 3 foram randomizados para receber DCV 60 mg ao dia + SOF 400 mg ao dia com ou sem RBV por 24 semanas. O desfecho apresentado foi a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml).

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela indústria Bristol-Myers Squibb e Gilead Sciences.

Poordad (2016)

Poordad e colaboradores relataram um estudo prospectivo fase III (ALLY-1), *open-label*, incluindo duas coortes: uma de pacientes com HCV, com cirrose avançada e necessidade de transplante hepático e a outra com pacientes com HCV recorrente após o transplante hepático. Todos os pacientes receberam DCV 60 mg + SOF 400 mg + RBV 600 mg (até 1.000



mg/dia a depender da hemoglobina e depuração de creatinina) uma vez ao dia. Os pacientes foram acompanhados por 24 semanas e os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml) e eventos adversos.

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo foi financiado pela indústria Bristol-Myers Squibb.

Kwo (2016)

Kwo e colaboradores descreveram um estudo de fase III, randomizado, *open-label*, multicêntrico. Um total de 310 indivíduos, todos tinham 18 anos ou mais de idade, hepatite C crônica GT 1, virgens ou não de tratamento e sem cirrose. Todos os grupos receberam SIM 150 mg + SOF 400 mg uma vez ao dia por 8 ou 12 semanas. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml) e eventos adversos.

Limitações: Não incluíram estudos que avaliaram o EBR/GZR. O estudo não teve financiamento, mas um dos autores declarou receber auxílio financeiro de diversas indústrias farmacêuticas.

Jacobson (2017)

Jacobson e colaboradores conduziram uma análise integrativa de seis ECR com 402 pacientes com HCV GT 1, 4 ou 6 e com cirrose descompensada. Todos os participantes receberam EBR/GZR 50 mg + 100 mg uma vez ao dia com ou sem RBV por 12 ou 18 semanas. O desfecho apresentado foi a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml).

Limitações: Trata-se de uma revisão integrativa, cujo próprio delineamento torna o estudo com baixa qualidade de evidência. Os autores relataram receber auxílio financeiro de diferentes indústrias.



4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO

Três estudos foram incluídos pelo demandante e pela nova seleção, são eles: Sperl 2016, Ferreira 2016 e Lawitz 2015. A seguir apresenta-se uma breve descrição do delineamento desses estudos e um resumo dos seus principais resultados de eficácia e segurança (Quadro 11 e 12).

Ferreira (2016)

Ferreira e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com metanálise em rede de ECR para comparar a segurança de antivirais de segunda geração de ação direta *versus* outros regimes terapêuticos livres de interferon ou placebo. A qualidade dos estudos foi avaliada pela escala de Jadad (1996) e o risco de viés pela ferramenta da Cochrane (Higgins & Green, 2008). A média de idade dos participantes dos estudos incluídos foi de 52 anos, a maioria (66%) foram tratados por 12 semanas (variando de 8 a 40 semanas), o HCV GT 1 foi o mais frequentemente encontrado (76%). Na metanálise foram incluídos 20 ECR, dos quais três apresentavam como intervenção o EBR/GZR, sendo dois deles associado com RBV. As demais intervenções dos estudos incluídos foram: ombitasvir; paritaprevir; ritonavir; DCV; ledipasvir; SOF; ASV, RBV e placebo. Os autores concluíram que o uso de EBR/GZR com ou sem RBV mostrou-se mais seguro para a incidência de eventos adversos. Os autores declaram não terem tido financiamento, nem conflitos de interesse.

Limitações: Artigos publicados em outras línguas, que não o inglês, foram excluídos. A maioria dos pacientes (80%) eram não cirróticos. Os autores citam como limitação a condução da metanálise indireta, uma vez que não existiam estudos *head-to-head*.



Sperl (2016)

Sperl e colaboradores relataram sobre o estudo C-EDGE *Head-2-Head*, fase III, multicêntrico (Estados Unidos e Turquia), randomizado, *open-label*, com 257 pacientes com HCV GT 1, 4 ou 6, com carga viral maior que 10.000 UI/ml. Esses pacientes receberam aleatoriamente EBR/GZR 50 uma vez por dia ou SOF 400 mg (uma vez ao dia) + interferon peguilado 1.5 mg/kg + RBV 1.000 a 1.200 mg (dose dependente do peso) (SOF + IPR). Todos os pacientes receberam os medicamentos por 12 semanas e foram acompanhados por 24 semanas. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos. A maioria dos pacientes era não cirrótico (83,1%), virgens de tratamento (74,9%) e portadores do HCV GT 1b (82,0%). Os autores relataram que 99,2% (IC: 95,6–99,9) dos pacientes que receberam EBR/GZR alcançaram a SVR12, enquanto no grupo comparador essa porcentagem foi de 90,5% (IC: 84,0-95,0), com a diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A frequência de eventos adversos graves foi menor entre os pacientes que receberam EBR/GZR do que naqueles que receberam SOF/IPR (0,8% vs. 27,8%) com diferença estatisticamente significativa entre os grupos de ($p < 0,001$).

Limitações: Pacientes coinfectados pelo vírus HIV ou HBV, com evidência de doença hepática descompensada e/ou carcinoma hepatocelular foram excluídos do estudo. O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Lawitz (2015)

Lawitz e colaboradores descreveram um estudo de fase II, randomizado, *open-label*, multicêntrico. Um total de 253 indivíduos participou do estudo, sendo 125 tratados por 12 semanas. Desses, todos tinham 18 anos ou mais, hepatite C crônica GT 1, dos quais a metade eram virgens de tratamento e com cirrose descompensada e os demais eram não respondentes ao tratamento prévio com interferon peguilado + RBV com ou sem cirrose. Todos os grupos receberam EBR/GZR uma vez ao dia por 12 ou 18 semanas com ou sem RBV. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml) e eventos adversos. Dentre os pacientes cirróticos e virgens de tratamento, aqueles que utilizaram RBV, 90,0% (IC: 74,0-78,0) alcançou SVR12, para os que não utilizaram RBV esse resultado foi de 97,0% (82,0-



100,0). Já dentre os pacientes previamente tratados, cirróticos ou não, 94,0% (IC: 79,0-99,0) e 91,0% (IC: 76,0-98,0) alcançaram SVR12, daqueles que utilizaram usaram ou não RBV, respectivamente. Dentre os utilizaram a RBV, frequências semelhantes de eventos adversos foram encontradas entre os pacientes virgens ou não de tratamento (65,0% *versus* 63,0%, respectivamente). Já entre os pacientes que não fizeram uso de RBV, a ocorrência de eventos adversos foi menor no grupo virgem de tratamento (38,0% *versus* 55,0%). Eventos adversos graves foram relatados apenas em pacientes que não utilizaram RBV, sendo de 7% no grupo virgem de tratamento e de 3% no previamente tratado; dentre os que utilizaram RBV a ocorrência de eventos graves foi observada apenas nos previamente tratados (6%). Os eventos adversos mais comumente relatados foram: fadiga, cefaleia e astenia.

Limitações: Trata-se de um estudo fase II, cujo delineamento por si só apresenta diversas limitações, dentre elas o tamanho da amostra, a falta de comparador (nem mesmo dados de séries históricas foram apresentados). Além disso, o limite de referência para SVR12 adotado foi superior àquele observado na maioria dos estudos (HCV RNA <25 UI/ml *versus* <15 UI/ml), embora não se possa afirmar que essa diferença é clinicamente relevante, a comparação entre os resultados obtidos deve ser feita com maior cautela. Ressalta-se ainda que o estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

4.5.3 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO

Hézode 2017

Hézode e colaboradores descreveram um ECR fase III (C-EDGE IBLD), randomizado, multicêntrico, placebo-controlado. Esse ECR avaliou a segurança e eficácia de EBR/GZR em pacientes com HCV GT 1, 4 ou 6 e com distúrbios hematológicos hereditários (anemia falciforme, talassemia ou hemofilia A / B ou doença de von Willebrand), com ou sem cirrose compensada, virgens ou não de tratamento prévio e com ou sem coinfeção por HIV. Os pacientes receberam EBR/GZR uma vez ao dia por 12 semanas e foram divididos em dois grupos: um que recebeu o tratamento ativo imediatamente e o outro que inicialmente



recebeu placebo e depois o tratamento ativo. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos. No grupo de pacientes que recebeu o tratamento ativo imediato, 93,5% (IC: 87,0-97,3) alcançaram a SVR12. Os autores relatam as taxas de SVR12 em todos os subgrupos, pacientes cirróticos (SVR12= 100,0%, IC: 86,8-100,0), com anemia hereditária (SVR12= 94,7%, IC: 74,0-99,9), talassêmicos (SVR12= 97,6%, IC: 87,1-99,9), com hemofilia A/B ou VW (SVR12= 89,4%, IC: 76,9-96,5), com HIV (SVR12= 83,3%, IC: 35,9-99,6), que experimentaram tratamento prévio (SVR12= 100,0%, IC: 93,4-100,0). O perfil de segurança foi semelhante entre os pacientes que receberam EBR/GZR imediato em comparação aos tardiamente. Os eventos adversos mais frequentes foram dor de cabeça, fadiga, náusea, astenia e apenas um evento adverso grave foi relacionado ao tratamento, gastrite erosiva com hipofosfatemia. Apenas um paciente do grupo placebo descontinuou o tratamento por causa de um evento adverso, aumento dos níveis de transaminases hepáticas.

Limitações: Pacientes com hepatopatia descompensada, coinfectados com HBV, com histórico de abuso de drogas ou câncer foram excluídos do estudo. O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Kumada 2017

Kumada e colaboradores relataram um estudo com japoneses de 20 a 80 anos de idade com HCV GT 1, com ou sem cirrose compensada. Esse estudo foi dividido em duas partes, sendo a primeira de fase II e a segunda de fase III. O estudo de fase III foi randomizado, multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado com pacientes divididos em três grupos: (1) não cirróticos que receberam o tratamento ativo (EBR/GZR) imediatamente; (2) não cirróticos que receberam inicialmente placebo e depois o tratamento ativo; (3) pacientes cirróticos que receberam tratamento ativo. Os desfechos apresentados foram a SVR12 e eventos adversos. Dentre os pacientes que receberam o tratamento ativo imediatamente, 96,5% (IC: 93,2-98,5) alcançaram a SVR12. Os autores relatam as taxas de SVR12 em vários subgrupos, pacientes com idades entre de 65-74 anos (SVR12= 99,2% IC: 85,1-97,8), com idades igual ou maior a 75 anos (SVR12= 93,1%, IC: 77,2-99,2). O perfil de segurança foi semelhante entre os pacientes que receberam EBR/GZR (64,8%) em comparação aos que receberam placebo (67,6%).



Eventos adversos graves ocorreram em 11 (4,8%) e um (1,4%) dos pacientes do grupo que recebeu ativo imediato e tardio, respectivamente. Apenas um paciente (1,4%) do grupo placebo descontinuou o tratamento por causa de eventos adversos, já no grupo que recebeu ativo imediato, isso ocorreu com três pacientes (1,3%).

Limitações: Pacientes com hepatopatia descompensada, coinfectados com HBV ou HIV, com histórico de hepatocarcinoma celular, cirurgia gástrica, distúrbios de má absorção ou história de hepatite crônica não causado pelo HCV foram excluídos do estudo. O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Bruchfeld 2017

Bruchfeld e colaboradores relataram um ECR (C-SURFER) de fase III, duplo-cego, multicêntrico (68 centros), placebo-controlado em pacientes adultos com HCV GT 1, virgens ou não de tratamento e com doença renal estágio 4-5. Um total de 235 pacientes receberam EBR/GZR uma vez ao dia por 12 semanas e foram divididos em dois grupos: um que recebeu o tratamento ativo imediatamente e o outro que inicialmente recebeu placebo e depois, na semana 16, receberam o tratamento ativo. Todos os pacientes foram seguidos por 24 semanas. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml), eventos adversos e qualidade de vida medida pelo HRQOL (*Health-Related Quality Of Life*). Dentre os pacientes que receberam o tratamento ativo imediato, 99,1% (IC: 95,3-100,0) alcançaram a SVR12, enquanto esse percentual foi de 97,0% (IC: 92,9-99,7) nos pacientes que receberam primeiro placebo. Na análise de subgrupos, todos os 12 pacientes cirróticos incluídos no estudo alcançaram a SVR12. Além disso, os autores relatam que elevadas taxas de SVR12 foram alcançadas em todos os principais subgrupos de pacientes (estágios 4 e 5 de doença renal crônica, com e sem diabetes, e aqueles que fazem ou não hemodiálise) em ambos os grupos de tratamento, porém os dados não encontram-se disponíveis no artigo. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento, sendo que 16 e 13 pacientes apresentaram eventos adversos graves, nos grupos do tratamento ativo imediato e tardio, respectivamente. Nenhum paciente do grupo que recebeu tratamento ativo imediato descontinuou o tratamento devido a eventos adversos, enquanto no grupo que recebeu



inicialmente placebo, três pacientes descontinuaram devido a isso. Os eventos adversos mais frequentes foram: dor de cabeça, náusea, fadiga, insônia, tontura e diarreia. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes na qualidade de vida dos pacientes, antes e após o tratamento e nem entre os grupos de tratamento.

Limitações: O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Roth 2015

Roth e colaboradores relataram um estudo observacional de fase III, multicêntrico, em pacientes com HCV GT 1 e doença renal crônica (estágios 4-5 dependentes ou não de hemodiálise) e virgens ou não de tratamento. Os pacientes receberam EBR/GZR uma vez ao dia por 12 semanas e foram divididos em dois grupos: um que recebeu o tratamento ativo imediatamente e o outro que inicialmente recebeu placebo por quatro semanas e depois o tratamento ativo. Todos os pacientes foram acompanhados por 24 semanas. Os desfechos apresentados foram SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) para pacientes tratados imediatamente e eventos adversos para ambos os grupos. Dentre os pacientes que receberam o tratamento ativo imediato, 99,1% (IC: 95,3-100,0) alcançaram a SVR12, com uma diferença estatisticamente significativa, quando comparado ao controle histórico adotado, 45% ($p < 0,001$). Os autores relatam as taxas de SVR12 em vários subgrupos, pacientes cirróticos (SVR12= 100,0%, IC: 54,1-100,0), com falha de tratamento prévio (SVR12= 95,0%, IC: 75,1-99,9), dialíticos (SVR12= 98,9%, IC: 93,8-100,0), diabéticos (SVR12= 97,6%, IC: 87,1-99,9) doença renal crônica estágio 5 (SVR12= 98,9%, IC: 94,2-100,0). A incidência de eventos adversos foi maior no grupo que iniciou o tratamento ativo tardiamente, sendo 14,4% *versus* 16,8% para eventos adversos graves. Nenhum paciente do grupo que recebeu tratamento ativo imediato descontinuou o tratamento devido a eventos adversos, enquanto no grupo que recebeu inicialmente placebo, cinco (4,4%) pacientes descontinuaram devido a isso. Os eventos adversos mais frequentes foram: dor de cabeça, náusea, fadiga, insônia, tontura e diarreia.

Limitações: O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.



Rockstroh 2015

Rockstroh e colaboradores relataram um estudo (C-EDGE CO-INFECTION) de fase III, não controlado, multicêntrico, não-randomizado, *open-label*, em pacientes com HCV GT 1, 4 ou 6, coinfectados com HIV, com ou sem cirrose. Todos os pacientes eram virgens de tratamento com antirretroviral ou tinham terapia estável com tenofovir, abacavir, emtricitabina, lamivudina + raltegravir, dolutegravir, rilpivirina a mais de 8 semanas antes do início do estudo. Todos os pacientes receberam EBR/GZR e os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos. De modo geral, 96,0% (IC: 92,9-98,4) dos pacientes alcançaram SVR12, com uma diferença estatisticamente significativa quando comparado ao referencial teórico adotado de 70%. Os autores relataram que as taxas de SVR12 em vários subgrupos, cirróticos (SVR12= 100,0%, IC: 90,0-100,0), em uso estável de abacavir (SVR12= 93,6%, IC: 82,5-98,7), tenofovir (SVR12= 97,6%, IC: 93,6-99,3), raltegravir (SVR12= 96,5%, IC: 91,2-99,0), dolutegravir (SVR12=100,0%, IC: 93,9-100,0) e rilpivirina (SVR12= 94,7%, IC: 82,3-99,4). Um total de 74,0% (IC: 67,5-79,6) relataram a ocorrência de eventos adversos, dos quais 62,0% foram de gravidade moderada. Os eventos adversos mais frequentes foram: fadiga, dor de cabeça, náusea. Um total de seis pacientes experimentaram eventos adversos graves, mas nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a isso.

Limitações: Pacientes com doença hepática descompensada foram excluídos do estudo. O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Dore 2016

Dore e colaboradores relataram um estudo randomizado, placebo-controlado, duplo-cego, multicêntrico, com pacientes virgens de tratamento com HCV GT 1, 4 ou 6, com ou sem coinfeção por HIV e que faziam uso de agonistas opioides (com aderência mínima de 80,0%). Todos os pacientes receberam EBR/GZR uma vez ao dia por 12 semanas e foram divididos em dois grupos: um que recebeu o tratamento ativo imediatamente e o outro que inicialmente recebeu placebo por quatro semanas e depois o tratamento ativo. Todos os pacientes foram acompanhados por 24 semanas. Os desfechos apresentados foram SVR12 e 24 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos. Os pacientes que receberam o tratamento ativo imediato, 91,5%



(IC: 86,8-95,0) alcançaram SVR12, enquanto no grupo que recebeu inicialmente placebo esse valor foi de 89,5% (IC: 81,5-94,8). Os autores relataram que elevadas taxas de SVR12 foram alcançadas em todos os subgrupos, porém os dados não se encontram disponíveis no artigo. A incidência de eventos adversos foi semelhante entre os grupos de tratamento, sendo que sete pacientes de cada um dos grupos apresentaram eventos adversos graves. Um paciente de cada um dos grupos descontinuou o tratamento devido a eventos adversos. Os eventos adversos mais frequentes foram: fadiga, dor de cabeça, náusea.

Limitações: O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.

Zeuzem 2015

Zeuzem e colaboradores descrevem os resultados do ECR C-EDGE, um estudo randomizado, triplo-cego, placebo controlado, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de EBR/GZR no tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica, GT 1, 4 e 6, virgens de tratamento e cirróticos ou não. Os pacientes foram estratificados em grupos conforme o GT e a presença de cirrose e, em seguida randomizados na proporção de 3:1 para receber o tratamento imediato ou tardio (12 semanas após o início do estudo). Todos os pacientes foram acompanhados por 24 semanas, tendo recebido EBR/GZR uma vez ao dia por 12 semanas. Os desfechos avaliados foram a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e eventos adversos. Um total de 421 pacientes foi incluído no estudo, sendo 316 alocados para tratamento imediato e 105 tardio. Desses, 91% eram portadores de HCV GT1 e 22% possuíam cirrose. Os resultados de eficácia demonstraram que 95% dos pacientes imediatamente tratados (IC: 92,0-97,0) alcançaram SVR12. No grupo de pacientes cirróticos 97% (IC: 90,0-100,0) obtiveram o resultado esperado e no grupo de não cirróticos esse número foi de 94% (IC: 90,0-97,0). No que diz respeito à segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes na ocorrência de eventos adversos entre os grupos intervenção e placebo, 36,1% e 39% respectivamente. Eventos adversos graves foram observados em cerca de 3% dos pacientes em ambos os grupos. Os eventos adversos mais comumente observados foram cefaleia (17%), fadiga (15%) e náuseas (9%). Os autores relatam que os resultados encontrados foram superiores ao do controle histórico adotado (SVR12 75%) e similar aos de outros comparadores tanto para eficácia quanto para segurança.



Limitações: Pacientes com cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, coinfectados por HIV e/ou HBV, diabetes não controlada, além daqueles com exames laboratoriais alterados foram excluídos do estudo. Do mesmo modo, a amostra de pacientes do GT 4 incluídos no estudo foi extremamente pequena (n=26). Além disso, foi financiado pela empresa fabricante do medicamento.

Buti 2016

Buti e colaboradores descrevem os resultados do ECR C-SALVAGE, um estudo de fase II, *open-label*, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de EBR/GZR associado à RBV no tratamento de pacientes adultos com HCV GT 1, que apresentaram falha ao tratamento prévio, durante 4 semanas ou mais, com Interferon-peguilado e RBV associado com boceprevir, telaprevir ou SIM. Todos os pacientes foram acompanhados por 24 semanas, tendo recebido EBR/GZR uma vez ao dia durante 12 semanas. O desfecho avaliado foi a SVR12 (HCV RNA <15 UI/ml) e SVR24. Um total de 79 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 30% desses portadores de HCV GT1a e 43% possuíam cirrose. Ao término do estudo 96,2% dos pacientes (IC: 89,3-99,2) alcançaram SVR12.

Limitações: Pacientes com cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, coinfectados por HIV e/ou HBV, além daqueles com exames laboratoriais alterados foram excluídos do estudo. Trata-se de um estudo fase II, cujo delineamento por si só apresenta diversas limitações, dentre elas o tamanho da amostra, a falta de comparador (nem mesmo dados de séries históricas foram apresentados) e a falta de dados acerca da ocorrência de eventos adversos. Além disso, o estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento e os autores declaram receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

Lawitz 2016

Lawitz e colaboradores descrevem os resultados do ECR C-SWIFT, um estudo *open-label*, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de EBR/GZR em associação com SOF no tratamento de pacientes adultos com HCV GT 1 e 3, virgens de tratamento e cirróticos ou não. Os



pacientes com HCV GT1 não cirróticos foram randomizados para receber a terapia durante quatro ou seis semanas e os pacientes cirróticos para receber durante seis ou oito semanas. Em uma segunda etapa desse estudo, os pacientes que apresentaram falha a terapia de curta duração foram elegíveis para o retratamento com EBR/GZR + SOF + RBV, por 12 semanas, exceto aqueles que tiveram eventos adversos graves. Os desfechos avaliados foram a SVR12 (HCV RNA <25 UI/ml), tanto para o tratamento inicial quanto para o retratamento, e eventos adversos. Um total de 102 pacientes HCV GT1 foi incluído no estudo, sendo 41 (40%) cirróticos. Os resultados de eficácia demonstraram que entre os pacientes não cirróticos, 32% (n=10/31) e 87% (n=26/30) alcançaram SVR12 para o tratamento por quatro e seis semanas, respectivamente. Dentre os cirróticos 80% (n=16/20) e 81% (n=17/21), para os tempos seis e oito semanas alcançaram SVR12, respectivamente. No total, 33 pacientes GT1 apresentaram falha ao tratamento inicial, desses três descontinuaram por motivos diversos e 30 tiveram recidiva, a maioria desses pacientes (n=20) foram tratados por apenas quatro semanas. Dentre os 30 pacientes que tiveram recidiva, 25 (83%) foram submetidos ao retratamento por 12 semanas com EBR/GZR + SOF + RBV, dois foram perdidos durante o seguimento e os outros 23 alcançaram SVR12. Em todos os braços do estudo, os eventos adversos mais comumente observados foram fadiga (6%) cefaleia (4%), náuseas (4%), diarreia (2%) e *rash* (2%). Entre os pacientes submetidos ao retratamento a incidência de eventos adversos foi superior, sendo os mais comuns: fadiga (16%), *rash* (12%), náuseas (8%) e infecção do trato urinário (8%); Oito pacientes (35%) relataram eventos de intensidade leve a moderada, não sendo preciso interromper o tratamento e 3 (13%) apresentaram eventos adversos graves.

Limitações: Pacientes com cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, coinfectados por HIV, além daqueles com exames laboratoriais alterados foram excluídos do estudo. A amostra do estudo torna-se muito pequena quando randomizada nos diferentes braços do estudo para o GT1, de modo que em todos eles o número de indivíduos incluídos foi menor ou igual a 31; esse número apresenta-se ainda mais relevante ao observarmos que os autores não informam o Intervalo de Confiança (IC) de nenhuma das estimativas apresentadas. Dessa forma, não é possível avaliar o poder estatístico da medida pontual descrita. Além disso, o limite de referência para SVR12 adotado foi superior àquele observado na maioria dos estudos (HCV RNA <25 UI/ml *versus* <15 UI/ml), embora não se possa afirmar que essa diferença é



cl clinicamente relevante, a comparação entre os resultados obtidos deve ser feita com maior cautela. Por fim, o estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento.

Kwo 2017

Kwo e colaboradores descrevem os resultados do ECR C-EDGE, um estudo randomizado, multicêntrico, open-label, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de EBR/GZR em associação ou não com RBV no tratamento de pacientes adultos com HCV crônica, GT 1, 4 ou 6 cirróticos e não cirróticos, que apresentaram falha ao tratamento prévio com interferon-peguilado + RBV. Os pacientes foram randomizados para receber o tratamento com EBR/GZR ± RBV durante 12 ou 16 semanas. Os desfechos avaliados foram a SVR12 (HCV RNA <15 IU/ml), segurança e tolerabilidade. Um total de 420 pacientes participaram do estudo, sendo 5% coinfectados com HIV, 35% cirróticos e 64% tiveram resposta parcial ou nula ao tratamento prévio. Dentre os 420 pacientes elegíveis, 209 foram randomizados para receber 12 semanas de tratamento, sendo 185 com HCV GT1 e 24 com GT4. Os resultados de eficácia demonstraram que, entre os pacientes tratados por 12 semanas, 92,4% (IC: 85,5-96,7) daqueles que utilizaram EBR/GZR e 94,2% (IC: 87,9-97,9) que utilizaram em associação com RBV alcançaram SVR12, resultados esses superiores ao controle histórico adotado de 58% (pacientes previamente tratados com SIM + Interferon-peguilado + RBV). Em todos os braços do estudo, os eventos adversos mais comumente observados foram fadiga (23,1%) cefaleia (19,8%), náuseas (11%) e overdose acidental (7,9%). Entre os pacientes que receberam RBV, 64,4% apresentaram eventos adversos, sendo 2,9% deles graves; já entre aqueles que receberam apenas EBR/GZR, 39% relataram eventos adversos, sendo 3,8% deles graves. Três pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos relacionados ao tratamento, sendo dois por labilidade emocional, ambos do grupo tratado com RBV; e um por ascite, no grupo que não recebeu RBV.

Limitações: Pacientes com cirrose descompensada, carcinoma hepatocelular, coinfectados por HBV, ou previamente tratados com outros medicamentos anti-HCV de ação direta foram excluídos do estudo. O estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento e os autores relataram receber auxílio financeiro de diversas indústrias.



Tendo em vista que o tratamento proposto no PCDT atual para a população elegível para tratamento com EBR/GZR é de 12 semanas, assim como a proposta submetida pelo demandante, apenas os resultados para esse período foram reportados. Síntese dos mesmos estão apresentados no Quadros 11 e 12.

Quadro 11: Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos na nova seleção.

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SRV12 (IC95%)
Sperl, 2016	GT 1, 4, 6	EBR/GZR por 12 semanas (n=129) SOF+ INF+RBV 4 por 12 semanas (n=126)	<u>EBR/GZR</u> : 99,2% (95,6–99,9) <u>SOF+INF+RBV</u> : 90,5% (84,0-95,0)
Lawitz, 2015	GT 1, cirróticos virgens de tratamento e previamente tratados, com ou sem cirrose	EBR/GZR ± RBV por 12 semanas (n= 125)	<u>Cirróticos virgens EBR/GZR + RBV</u> : 90,0% (74,0-78,0) <u>Cirróticos virgens EBR/GZR - RBV</u> : 97,0% (82,0-100,0) <u>Não virgens EBR/GZR + RBV</u> : 94,0% (79,0-99,0) <u>Não virgens EBR/GZR - RBV</u> : 91,0% (76,0-98,0)
Hézode, 2017	GT 1, 4, 6, virgens ou não, com e sem cirrose	EBR/GZR por 12 semanas (n = 107) Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n=52)	<u>EBR/GZR</u> : 93,5% (IC: 87,0-97,3)
Kumada, 2017	Japoneses com GT 1, com e sem cirrose	EBR/GZR por 12 semanas (n= 262) Placebo 4 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n= 74)	<u>EBR/GZR</u> : 96,5% (IC: 93,2-98,5)
Bruchfeld, 2017	GT 1, Virgens ou não, com ou sem cirrose e com doença renal crônica	EBR/ GZR por 12 semanas (n= 122) Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n = 113)	<u>EBR/GZR</u> : 99,1% (IC: 95,3-100,0) <u>Placebo</u> : 97,0% (IC: 92,9-99,7)
Roth, 2015	GT 1, Virgens ou não, com ou sem cirrose e com doença renal crônica	EBR/ GZR por 12 semanas (n= 122) Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n= 113)	<u>EBR/GZR</u> : 99,1% (IC: 95,3-100,0)

/continua



Quadro 11: Continuação

Rockstroh, 2015	GT 1, 4, 6, virgens, com ou sem cirrose, com HIV	EBR/ GZR por 12 semanas (n = 218)	<u>EBR/GZR</u> : 96,0% (IC: 92,9-98,4)
Dore, 2016	Pacientes em uso de opioides com GT 1,4,6, virgens, com ou sem cirrose e HIV	EBR/GZR por 12 semanas (n= 201) Placebo 4 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n= 95)	<u>EBR/GZR</u> : 91,5% (IC: 86,8-95,0) <u>Placebo</u> : 89,5% (IC: 81,5-94,8)
Zeuzem, 2015	GT 1, 4, 6, virgens, com ou sem cirrose	EBR/ GZR por 12 semanas (n = 316) Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n = 105)	<u>EBR/GZR</u> : 95,0% (IC: 92,0-97,0)
Buti, 2016	GT 1, virgens, com ou sem cirrose	EBR/GZR+RBV por 12 semanas (n = 79)	<u>EBR/GZR+RBV</u> : 96,2% (IC:89,3-99,2)
Lawitz, 2016	GT 1, 3, virgens, com ou sem cirrose	EBR/GZR+SOF por 4 semanas (n=31) EBR/GZR+SOF por 6 semanas (n=30/20 cirróticos) EBR/GZR+SOF por 8 semanas (n =21) EBR/GZR+SOF+RBV por 12 semanas (n=23)	<u>EBR/GZR+SOF por 4 semanas</u> : 32,0% <u>EBR/GZR+SOF por 6 semanas</u> : 87,0%/80,0% cirróticos <u>EBR/GZR+SOF por 8 semanas</u> : 81,0% <u>EBR/GZR+SOF+RBV por 12 semanas</u> : 100,0%
Kwo, 2017	GT 1, 4, 6 Previamente tratado com ou sem cirrose	EBR/GZR - RBV por 12 semanas (n=105) EBR/GZR+RBV por 12 semanas (n=104)	<u>EBR/GZR -RBV</u> : 92,4% (IC: 85,5-96,7) <u>EBR/GZR+RBV</u> : 94,2% (IC: 87,9-97,9)

SVR12: do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*; HIV: Human Immunodeficiency Virus; GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina; IFN: interferon; EBR/GZR: Elbasvir + Grazoprevir, IC: Intervalo de Confiança.

Quadro 12: Síntese dos resultados de segurança dos estudos incluídos na nova seleção.

Estudo	População	Braços de estudo e duração	Eventos adversos
Sperl, 2016	GT 1, 4, 6	EBR/GZR por 12 semanas (n=129) SOF+ INF+RBV 4 por 12 semanas (n=126)	<u>EBR/GZR</u> :51,9% <u>SOF+ INF+RBV</u> : 92,9% Graves <u>EBR/GZR</u> :0,8% <u>SOF+ INF+RBV</u> : 27,8%
Lawitz, 2015	GT 1, cirróticos virgens de tratamento e previamente tratados, com ou sem cirrose	EBR/GZR ± RBV por 12 semanas (n= 125)	Cirróticos virgens EBR/GZR + RBV: 65,0% Cirróticos virgens EBR/GZR - RBV: 38,0% Não virgens EBR/GZR + RBV: 63,0%



			<p>Não virgens EBR/GZR - RBV: 55,0%)</p> <p>Graves</p> <p>Cirróticos virgens EBR/GZR - RBV: 7,0%</p> <p>Não virgens EBR/GZR + RBV: 6,0%)</p> <p>Não virgens EBR/GZR - RBV: 3,0%)</p>
Hézode, 2017	GT 1, 4, 6, virgens ou não, com e sem cirrose	<p>EBR/GZR por 12 semanas (n = 107)</p> <p>Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n=52)</p>	<p><u>EBR/GZR</u>:72,0%</p> <p><u>Placebo</u>: 63,5%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR</u>: 2,8%</p> <p><u>Placebo</u>: 11,5%</p>
Kumada, 2017	Japoneses com GT 1, com e sem cirrose	<p>EBR/GZR por 12 semanas (n= 262)</p> <p>Placebo 4 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n= 74)</p>	<p><u>EBR/GZR imediato</u>: 64,8%</p> <p><u>EBR/GZR tardio</u>: 67,6%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR imediato</u>: 4,8%</p> <p><u>EBR/GZR tardio</u>: 1,4%</p>
Bruchfeld, 2017	GT 1, Virgens ou não, com ou sem cirrose e com doença renal crônica	<p>EBR/ GZR por 12 semanas (n= 122)</p> <p>Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n = 113)</p>	<p><u>EBR/GZR</u>: 75,7%</p> <p><u>Placebo</u>: 84,1%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR</u>: 14,4%</p> <p><u>Placebo</u>: 16,8%</p>

/continua

Quadro 12: Continuação

Roth, 2015	GT 1, Virgens ou não, com ou sem cirrose e com doença renal crônica	<p>EBR/ GZR por 12 semanas (n= 122)</p> <p>Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n= 113)</p>	<p><u>EBR/GZR</u>: 75,7%</p> <p><u>Placebo</u>: 84,1%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR</u>:14,4%</p> <p><u>Placebo</u>: 16,8%</p>
Rockstroh, 2015	GT 1, 4, 6, virgens, com ou sem cirrose, com HIV	EBR/ GZR por 12 semanas (n = 218)	<p><u>EBR/GZR</u>: 74,0% (IC: 67,5–79,6)</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR</u>: 1,0% (IC: 0,1–3,3)</p>
Dore, 2016	Pacientes em uso de opioides com GT 1,4,6,	EBR/GZR por 12 semanas (n= 201)	<p><u>EBR/GZR</u>:82,6%</p> <p><u>Placebo</u>: 83,0%</p>



	virgens, com ou sem cirrose e HIV	Placebo 4 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n= 95)	<p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR</u>: 3,5%</p> <p><u>Placebo</u>: 4,0%</p>
Zeuzem, 2015	GT 1, 4, 6, virgens, com ou sem cirrose	EBR/ GZR por 12 semanas (n = 316) Placebo por 12 semanas + EBR/GZR por 12 semanas (n = 105)	<p><u>EBR/GZR imediato</u>: 36,1%</p> <p><u>EBR/GZR tardio</u>: 39,0%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR imediato</u>: 3,0%</p> <p><u>EBR/GZR tardio</u>:3,0%</p>
Lawitz, 2016	GT 1, 3, virgens, com ou sem cirrose	EBR/GZR+SOF por 4 semanas (n=31) EBR/GZR+SOF por 6 semanas (n=30/20 cirróticos) EBR/GZR+SOF por 8 semanas (n =21) EBR/GZR+SOF+RBV por 12 semanas (n=23)	<p><u>EBR/GZR+SOF por 4 semanas</u>:6,5%</p> <p><u>EBR/GZR+SOF por 6 semanas</u>:3,3% não cirróticos e 10,0% cirróticos</p> <p><u>EBR/GZR+SOF por 8 semanas</u>:9,5% cirrótico e 6,7% não cirróticos</p> <p><u>EBR/GZR+SOF por 12 semanas</u>:7,1% não cirrótico e 25,0% cirróticos.</p> <p><u>EBR/GZR+SOF+RBV por 12 semanas</u>: 34,8%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR+SOF por 8 semanas</u>:4,8% cirróticos</p> <p><u>EBR/GZR+SOF+RBV por 12 semanas</u>: 13,0%</p>
Kwo, 2017	GT 1, 4, 6 Previamente tratado com ou sem cirrose	EBR/GZR - RBV por 12 semanas (n=105) EBR/GZR+RBV por 12 semanas (n=104)	<p><u>EBR/GZR -RBV</u>: 39,0%</p> <p><u>EBR/GZR+RBV</u>: 64,4%</p> <p>Graves</p> <p><u>EBR/GZR -RBV</u>: 3,8%</p> <p><u>EBR/GZR+RBV</u>: 2,9%</p>

SVR12: do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina; IFN: interferon; EBR/GZR: Elbasvir + Grazoprevir, IC: Intervalo de Confiança.

* No estudo de Lawitz, 2016 só foram descritos na tabela os grupos em que pelo menos um paciente apresentou eventos adversos graves.



4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

4.6.1 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE

O demandante avaliou a qualidade metodológica dos ECR pela ferramenta da Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2008) e das revisões sistemáticas pela de ROBIS (WHITING *et al.*, 2016). Avaliação da qualidade geral da evidência foi feita seguindo recomendações GRADE (BRASIL, 2014). Dessa forma, o demandante considerou que os ECR e revisões sistemáticas tinham qualidade metodológica de moderada a alta.

4.6.2 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS NA NOVA SELEÇÃO

Os ECR incluídos na nova seleção tiveram suas qualidades metodológicas avaliadas pela ferramenta da Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2008) e a qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (BRASIL, 2014). Para os dois desfechos analisados, SVR12 e eventos adversos, a qualidade da evidência foi considerada moderada, conforme quadros 13 e 14.

Quadro 13: Qualidade da evidência dos ECR para o desfecho de SVR12.

Qualidade da evidência							Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<i>Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment (seguimento: 12 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100)</i>								
12	ECR	NÃO GRAVE	GRAVE ^a	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

a. Populações muito heterogêneas ao se analisar o conjunto dos estudos, diferenças entre características como idade, comorbidades, doença hepática, raça, carga viral, virgens ou não de tratamento, dentre outras.



Quadro 14: Qualidade da evidência dos ECR para o desfecho de eventos adversos.

Qualidade da evidência							Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
Eventos adversos								
11	ECR	NÃO GRAVE	GRAVE ^A	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

A. Populações muito heterogêneas ao se analisar o conjunto dos estudos, diferenças entre características como idade, comorbidades, doença hepática, raça, carga viral, virgens ou não de tratamento, dentre outras.

A revisão sistemática de Ferreira *et al.* (2015) teve sua qualidade metodológica avaliada pela ferramenta Amstar 2 (SHEA, 2017), apresentando qualidade criticamente baixa, visto que possui mais de uma falha crítica, além de três falhas não críticas.

4.7 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA

As evidências compiladas no presente relatório, em sua maioria, apresentaram qualidade moderada, apenas um estudo apresentou qualidade muito baixa. De maneira geral, os estudos incluídos são de não inferioridade e/ou superioridade à taxa histórica de resposta a tratamento e apontam para uma eficácia superior a 90,0%. Embora os controles históricos adotados sejam questionáveis, os resultados encontrados para EBR/GZR são comparáveis aos dos demais antivirais de ação direta disponíveis atualmente no SUS. Do mesmo modo, o perfil de segurança encontrado nos ECR foi estatisticamente semelhante ao do placebo ou demais comparadores. E, ainda que a revisão sistemática incluída, que avalia perfil de segurança, tenha qualidade muito baixa, seu resultado corrobora os dos ECR, não alterando, portanto, seu direcionamento.



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante (MSD) conduziu uma avaliação de custo-minimização, cujo modelo foi considerado adequado, uma vez que tanto a busca do demandante quanto a nova seleção de evidências demonstraram que EBR/GZR tem eficácia clínica e segurança semelhante aos demais medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite C crônica.

5.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO

Os custos considerados na análise foram restritos aos de aquisição dos diferentes medicamentos. O demandante propôs o valor de US\$ 3.000,00 para o tratamento de 12 semanas (R\$ 9.869,00, convertidos em real pela cotação média do banco central entre os dias 03/12/2017 à 03/01/2018: R\$ 3,2898) para a incorporação do tratamento com EBR/GZR. O acréscimo da RBV aos regimes pode ser realizado em diversas situações previstas no PCDT, porém, para adotar um cenário conservador na comparação desenvolvida, foram desconsiderados os custos de tratamento sem RBV.

O demandante apresentou um custo total de tratamento para todas as demais intervenções, baseados em contratos firmados entre as indústrias farmacêuticas e o MS, sem, no entanto, apresentar as referências que possibilitassem averiguar a veracidade desses dados. Dessa forma, foi realizado um levantamento dos valores praticados no âmbito federal no ano de 2017 (BRASIL, 2018). Foi encontrada uma pequena divergência entre os valores apresentados pelo demandante e aqueles disponíveis para consulta, possível devido à conversão cambial aplicada pelo demandante.

A Tabela 02 apresenta os valores encontrados no Painel de Preços (PP) do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão e os preços apresentados pelo demandante. A avaliação econômica apresentada nesse relatório será aquela com os valores encontrados no PP.



Tabela 02. Custo de tratamento de EBR/ GZR *versus* tratamentos atualmente disponíveis no SUS.

Opções de tratamento	Posologia	Preço unitário PP (R\$)	Preço tratamento PP (R\$)	Preço tratamento MSD (R\$)*
SOF 400 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	160,25	13.461,00	14.063,90
SIM 150 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	84,48	7.096,32	7.270,46
DCV 60 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	79,38	6.667,92	6.770,41
Total SOF 400 mg + DCV 60 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	239,63	20.128,92	20.834,30
Total SOF 400 mg + SIM 150 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	244,73	20.557,32	21.334,35
3D	2 cp de cada ao dia por 12 semanas	36,64	12.311,04	12.764,42

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: daclatasvir; 3D: 1 comprimido (Ombitasvir + veruprevir + ritonavir) + 1 comprimido (dasabuvir); MSD: Merck Sharp & Dohme AG[®]; Cp: Comprimido.

* Valores convertidos em real pela cotação média do banco central entre os dias 03/12/2017 à 03/01/2018 (R\$ 3,2898).



6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo de impacto orçamentário foram considerados os custos de tratamento apresentados na seção anterior. Foram considerados 65.000 tratamentos para Hepatite C, conforme pronunciamento do MS, com incorporação de EBR/GZR para GT 1 e 4. Assim, para cálculo dessa população elegível foi utilizado o estudo de Ferreira *et al.* (2015), conforme apresentado na tabela 03.

Tabela 03. População a ser tratada pelo MS, por Genótipo.

Genótipo	Percentual	Número de pacientes a partir de 65.000 tratamentos
1a	31%	20.150
1b	33%	21.450
3	30%	19.500
4	0,1%	65
Outros	5,9%	3.835

Adicionalmente o demandante utilizou um estudo da Sociedade Brasileira de Hepatologia, para determinar o percentual de pacientes com e sem cirrose (53% e 47%, respectivamente), com cirrose descompensada (10%), coinfectados com HIV (3,5%) e previamente tratados com telaprevir ou boceprevir (20%). Tendo em vista que o estudo citado pelo demandante não foi referenciado, foram assumidos os dados publicados no relatório da CONITEC N° 233 (BRASIL, 2016), visando um novo cálculo do impacto orçamentário mais fidedigno aos demais já publicados (Quadro 15).

Dessa forma, as Tabelas 04-06 demonstram o número de pacientes elegíveis para o tratamento com EBR/GZR, por genótipo e subgrupo de tratamento conforme o novo cálculo, além disso, estão apresentadas as alternativas terapêuticas e seus respectivos custos.



Quadro 15. Distribuição dos quantitativos de fatores preditivos de resposta na população brasileira infectada com hepatite C crônica.

Variável	Apresentado pelo MSD (%)	Assumido no presente relatório
Cirróticos	53,0	54,0
Não cirróticos	47,0	46,0
Cirrose Child-Pugh B e C	10,0	5,4 (54*0,10)
Coinfectado com HIV	3,5	10,0
Previamente tratados com telaprevir ou boceprevir	20,0	7,0 (70*0,10)

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; MSD: Merck Sharp & Dohme AG ®.

Tabela 04. População elegível – genótipo 1a.

20.150 pacientes	Genótipo 1a	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
7.419	Monoinfecção HCV sem cirrose	SOF+SIM 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
		3D 12 semanas	R\$ 12.311,04
8.239	Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	SOF+SIM 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
2.015	Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.411	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.066	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose ou Child-Pugh B e C – Não elegíveis	SOF+DCV 24 semanas	R\$ 40.257,84

HCV: Hepatitis C Virus; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina; 3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir.



Tabela 05. População elegível – genótipo 1b.

21.450 pacientes	Genótipo 1b	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
16.668	Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	3D 12 semanas	R\$ 12.311,04
2.145	Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.502	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.135	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose ou Child-Pugh B e C – Não elegíveis	SOF+DCV 24 semanas	R\$ 40.257,84

HCV: Hepatitis C Virus; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina; 3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir.

Tabela 06. População elegível – genótipo 4.

65 pacientes	Genótipo 4	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
62	Sem cirrose ou com cirrose Child A	SOF+SIM 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV 12 semanas	R\$ 20.128,92
3	Com cirrose Child B e C – Não elegíveis	SOF+DCV 24 semanas	R\$ 40.257,84

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina.

Desses pacientes acima, 2204 não são elegíveis, visto que EBR/GZR é contraindicado para indivíduos com cirrose descompensada (Child B e C). Assim, o número final de pacientes elegíveis ao tratamento com EBR/GZR seria de 39.461.

O demandante considerou que atualmente o EBR/GZR tem 0% de participação no mercado e passará para 100% após a sua incorporação. Porém, de acordo com as diretrizes metodológicas do MS sobre impacto orçamentário, nesse relatório assumiu-se um *Market Share* de 30% (BRASIL, 2012b).

Considerando-se que para o subgrupo de pacientes monoinfectados com ou sem cirrose existe mais de uma alternativa disponível no SUS e a participação de cada uma delas no mercado



atual é desconhecida, assumiu-se dois cenários, um com todos os pacientes utilizando as alternativas terapêuticas de maior preço (SOF+SIM) e o outro com a de menor preço (3D e SOF+DCV, para pacientes de GT 1 e 4, respectivamente) (Tabela 07 e 08).

Tabela 07. Cenário 1 - Análise de impacto orçamentário incremental mínimo com a incorporação de EBR/ GZR para genótipo 1 e 4.

Genótipo	Sem incorporação (100% alternativa mais barata)	Com incorporação Cenário 1 (70% alternativa mais barata + 30% EBR/GZR)	IO mínimo
1a	R\$ 369.059.320,46	R\$ 327.723.351,82	-R\$ 41.335.968,64
1b	R\$ 383.169.957,73	R\$ 356.234.602,43	-R\$ 26.935.355,30
4	R\$ 1.377.619,26	R\$ 1.188.145,83	-R\$ 189.473,43
Total	R\$ 753.606.897,45	R\$ 685.146.100,07	-R\$ 68.460.797,37

EBR/GZR: Elbasvir + Grazoprevir; IO: Impacto Orçamentário.



Tabela 08. Cenário 2 - Análise de impacto orçamentário incremental máximo com a incorporação de EBR/ GZR para genótipo 1 e 4.

Genótipo	Sem incorporação	Com incorporação Cenário 2	IO máximo
	(100% alternativa mais cara)	(70% alternativa mais cara + 30% EBR/GZR)	
1a	R\$ 433.769.926,90	R\$ 373.020.776,33	-R\$ 60.749.150,57
1b	R\$ 383.169.957,73	R\$ 356.234.602,43	-R\$ 26.935.355,30
4	R\$ 1.403.991,65	R\$ 1.206.606,50	-R\$ 197.385,15
Total	R\$ 818.343.876,28	R\$ 730.461.985,26	-R\$ 87.881.891,02

EBR/GZR: Elbasvir + Grazoprevir; IO: Impacto Orçamentário.

Com a incorporação de EBR/GZR no SUS, estima-se uma economia entre 68 a 87 milhões de reais no primeiro ano após a sua incorporação.

Em um horizonte temporal de cinco anos, com a população fixa anual de 65 mil tratamentos e incorporação de EBR/GZR com o mesmo *Market Share* proposto para o primeiro ano, o impacto orçamentário incremental seria uma economia entre 342 a 439 milhões e não os 1 bilhão e 111 milhões de reais apresentados pelo demandante (Tabela 09).

Tabela 09. Análise de impacto orçamentário incremental com a incorporação de EBR/ GZR para genótipo 1 e 4 em cinco anos.

	Sem incorporação	Com incorporação	IO Incremental	Sem incorporação	Com incorporação	IO Incremental
	- 100% alternativa mais barata (R\$)	Cenário 1 (R\$)	mínimo (R\$)	- 100% alternativa mais cara (R\$)	Cenário 2 (R\$)	máximo (R\$)
2018	753.606.897,45	685.146.100,07	-68.460.797,37	818.343.876,28	730.461.985,26	-87.881.891,02
2019	753.606.897,45	685.146.100,07	-68.460.797,37	818.343.876,28	730.461.985,26	-87.881.891,02
2020	753.606.897,45	685.146.100,07	-68.460.797,37	818.343.876,28	730.461.985,26	-87.881.891,02
2021	753.606.897,45	685.146.100,07	-68.460.797,37	818.343.876,28	730.461.985,26	-87.881.891,02
2020	753.606.897,45	685.146.100,07	-68.460.797,37	818.343.876,28	730.461.985,26	-87.881.891,02
IO EM 5 ANOS			-342.303.986,87			-439.409.455,12

EBR/GZR: Elbasvir + Grazoprevir; IO: Impacto Orçamentário.



6.1 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Devido à escassez de informação relacionada aos dados epidemiológicos da Hepatite C, aos valores e disseminação dos medicamentos no mercado, aliados ao fato de que o tratamento atual da hepatite C foi recentemente incorporado, há uma incerteza em relação aos dados incluídos no impacto orçamentário. Do mesmo modo, o número de tratamentos estimado, de 65.000 em 2018, pode variar dependendo de vários fatores, sendo esta apenas uma estimativa baseada em comunicações e projeções do Ministério da Saúde.

Na análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante, entende-se que a taxa de mercado de 100%, no primeiro ano após a sua incorporação pode estar superestimada, uma vez que se trata de um mercado no qual já estão disponíveis outros medicamentos. Nesse sentido a economia estimada pelo demandante nesta análise pode estar demasiadamente otimista com relação à economia de recursos para o SUS, porém a economia é inegável, conforme demonstrado no novo cálculo apresentado.



7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) do Reino Unido recomendou, em 2016, EBR/GZR como uma opção para o tratamento da hepatite C crônica GT 1 ou 4 em adultos, conforme especificado na tabela abaixo, com a condição da empresa fabricante fornecer a droga com preço inferior ou igual àquele acordado com a *Commercial Medicines Unit* (Tabela 10).

Tabela 10. Elbasvir-grazoprevir para o tratamento da hepatite C crônica em adultos. NICE, 2016.

Genótipo	Tratamento e duração
	EBR/GZR por 12 semanas.
1a	Considerar EBR/GZR + RBV por 16 semanas em indivíduos com nível de RNA viral na <i>baseline</i> maior que 800.000 UI/ml ou polimorfismos NS5A causando pelo menos uma redução de cinco vezes na atividade de elbasvir.
1b	EBR/GZR por 12 semanas.
4	EBR/GZR por 12 semanas. Considerar EBR/GZR + RBV por 16 semanas em indivíduos com nível de RNA viral na <i>baseline</i> maior que 800.000 UI/ml

EBR/GZR: Elbasvir + Grazoprevir

No Canadá, também em 2016, o CADTH (*Cadth Canadian Drug Expert Committee*) autorizou o reembolso de EBR/GZR para o tratamento da hepatite C crônica GT 1, 3 e 4 em adultos, se as seguintes condições forem atendidas: o tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência no tratamento de pacientes com infecção crônica pelo HCV e redução substancial no preço proposto.

A HAS (*Haute Autorité de Santé*), na França, recomendou a inclusão de EBR/GZR, em 2016, na lista de produtos reembolsáveis para fornecimento por farmacêuticos e para uso hospitalar (hepatite C crônica GT 1 e 4).



O PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) da Austrália recomendou, também em 2016, o uso de EBR/GZR para tratamento de pacientes com HCV GT 1 e 4, virgens ou não de tratamento prévio.

Em Janeiro de 2017, o SMC (*Scottish Medicines Consortium*) da Escócia recomendou EBR/GZR no NHS Scotland (*National Health Service*) para o tratamento da hepatite C crônica em adultos com HCV GT 1a, 1b ou 4.



8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, evidências indicam que, de maneira geral, o uso de antivirais de ação direta resulta em taxas de resposta de 90 a 100% no tratamento da Hepatite C crônica. Em consonância com tais evidências, os estudos incluídos neste relatório demonstram que o tratamento com EBR/GZR resultou em taxas de SVR12 maiores que 90% e possui perfil de segurança semelhante ao dos demais medicamentos já incorporados no SUS.

Embora estudos controlados e randomizados de comparação direta sejam considerados os mais adequados para avaliar a eficácia relativa entre dois ou mais tratamentos, o delineamento principal dos estudos incluídos nesse relatório é o de não-inferioridade/superioridade. Assim como as últimas incorporações da CONITEC para a Hepatite C que foram baseadas em estudos de braço único e de não-inferioridade a taxas históricas. Torna-se, portanto, plausível a avaliação de evidências de tal natureza, sobretudo em função da grande magnitude dos efeitos observados e do fato de o desfecho principal ser mensurado por meio de técnica de detecção altamente sensível, pouco sujeito a alterações por limitações metodológicas.

A avaliação econômica demonstrou que o tratamento com EBR/GZR poderá representar uma economia de 68 a 87 milhões de reais no primeiro ano de incorporação, comparado aos tratamentos atualmente disponíveis.



9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC

Na 63ª reunião da CONITEC em 1º de fevereiro de 2018 a Comissão decidiu por unanimidade recomendar a incorporação da associação entre elbasvir e grazoprevir em comprimido único para o tratamento de infecção pelos genótipos 1 e 4 da hepatite C crônica em adultos. A matéria segue para consulta pública com recomendação inicial de incorporação ao SUS.

10. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 09/2018 foi realizada entre os dias 24/02/2018 e 05/03/2018. Foram recebidas 19 contribuições, sendo 3 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 16 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas também é composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes, e a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada com uma pergunta sobre a qualidade do relatório e cinco blocos de perguntas sobre: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

O formulário de experiência ou opinião é composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes, e a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, está estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram avaliadas separadamente para cada formulário. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC.



10.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS

Nenhuma das 3 contribuições recebidas de cunho técnico-científico trazia informações técnico-científicas em nenhum dos campos disponíveis no formulário, mas tão somente se declararam totalmente concordantes com a recomendação inicial da CONITEC favorável à incorporação da associação entre grazoprevir e elbasvir. As contribuições foram provenientes da empresa fabricante do medicamento, da Sociedade Brasileira de Infectologia e do Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

Perfil dos participantes

Tabela 11 - Características dos participantes da consulta pública nº 09 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	-
Pessoa jurídica	3(100)
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1
Sociedade Médica	1
Instituição de Saúde	1
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	-
<i>Nordeste</i>	-
<i>Sul</i>	-
<i>Sudeste</i>	3(100)
<i>Centro-oeste</i>	-

10.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

Das 16 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, 9 foram excluídas por se tratarem de duplicações de outras contribuições, por abordarem um tema diferente ou por não conter informação (em branco).



Perfil dos participantes

Tabela 12 - Características dos participantes da consulta pública nº 09 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	16(100)
Pessoa jurídica	-
Paciente	5(31,25)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	8(50)
Profissional de saúde	2(12,5)
Interessado no tema	1(6,25)
Sexo	
<i>Feminino</i>	10(63)
<i>Masculino</i>	6(38)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	1(6)
<i>Branco</i>	10(63)
<i>Indígena</i>	-
<i>Pardo</i>	4(25)
<i>Preto</i>	1(6)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	-
<i>18 a 24 anos</i>	2(13)
<i>25 a 39 anos</i>	7(44)
<i>40 a 59 anos</i>	4(25)
<i>60 anos ou mais</i>	3(19)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	1(6)
<i>Nordeste</i>	1(6)
<i>Sul</i>	1(6)
<i>Sudeste</i>	10(63)
<i>Centro-oeste</i>	3(19)



Experiência profissional

Foram identificadas **duas** experiências profissionais totalmente favoráveis à recomendação inicial da CONITEC pela incorporação do medicamento, não havendo opiniões de profissionais contrárias à recomendação. Em um dos relatos o profissional afirma que a experiência profissional foi com a associação entre elbasvir e grazoprevir. Essencialmente, abordaram os benefícios percebidos pelo uso do medicamento tanto do ponto de vista da eliminação da reação inflamatória e do dano tecidual hepático causados pela presença do vírus da hepatite C, abordando os impactos positivos futuros em termos financeiros e de qualidade de vida do indivíduo tratado. Transcrevemos na íntegra a contribuição: *“Nível de carga viral indetectável, estabilização do grau de lesão hepática”*. Além disso relata que um evento adverso comum relaciona-se aos efeitos gastrointestinais. Outro aspecto abordado diz respeito ao benefício do medicamento em indivíduos que tem doença renal crônica grave e são infectados pelos genótipos 1 e 4 do vírus. Para esses indivíduos há contraindicação ao uso de sofosbuvir, que constitui o principal tratamento para hepatite C atualmente. Em estudos clínicos de alta qualidade com essa população demonstraram-se altas taxas de resposta virológica sustentada. Um desses profissionais também relatou ter experiência com outros medicamentos utilizados para hepatite C, tais como sofosbuvir, simeprevir, boceprevir e daclatasvir, expressando experiência positiva no que se refere às taxas de resposta virológica sustentada atingidas pelo uso de todos esses medicamentos, com boa tolerabilidade.

Experiência pessoal

Foram recebidas três contribuições sobre experiências pessoais ou como cuidador com a tecnologia avaliada, das quais duas são válidas e totalmente concordantes com a recomendação inicial da CONITEC. Em uma das contribuições, de um indivíduo que utilizou o medicamento, afirma-se que o tratamento é eficiente e evita que o infectado tenha complicações futuras decorrentes da doença.

Importante relatar nesse ponto que em 11 contribuições declarou-se não ter nenhuma experiência com o medicamento.

Opinião

Foram recebidas cinco opiniões contrárias à recomendação inicial da CONITEC, sem validade por tratarem de outros temas ou por não trazerem conteúdo. Da mesma forma, a contribuição com manifestação parcialmente contrária não traz conteúdo e não foi considerada válida.

Foram recebidas dez opiniões totalmente favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, das quais cinco foram consideradas válidas. Em síntese, ressaltaram que a inclusão do tratamento os beneficiaria por sofrerem de doença renal crônica e que com a ampliação dos critérios de inclusão poderiam ser tratados.



AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial, mantendo-se a recomendação favorável à incorporação da associação dos antivirais grazoprevir e elbasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelos genótipos 1 e 4 do vírus.

11.RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 64ª reunião ordinária, no dia 08 de março de 2018, deliberaram, por unanimidade, por recomendar a incorporação ao SUS da associação dos antivirais grazoprevir e elbasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelos genótipos 1 e 4 do vírus.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 343/2018.



12.DECISÃO

PORTARIA Nº 11, DE 13 DE MARÇO DE 2018

Torna pública a decisão de incorporar o elbasvir associado a grazoprevir no tratamento de adultos com hepatite C crônica infectados pelos genótipos 1 e 4 conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, 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 Incorporar o elbasvir associado a grazoprevir no tratamento de adultos com hepatite C crônica infectados pelos genótipos 1 e 4, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre a tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



13. REFERÊNCIAS

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases); IDSA (Infectious Diseases Society of America). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, 2016. Disponível em: <http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf>. Acesso em: 22 Dez. 2017.

ALAVIAN SM, REZAEI-ZAVAREH MS. Daclatasvir-based Treatment Regimens for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepat Mon.* setembro de 2016;16(9): e41077.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Hepatites Virais: Desafios para o período de 2011 a 2012. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil, 2012b.

_____. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Relatório de Recomendação nº 233: Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV. Dezembro, 2016.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação em Saúde. Portaria nº 33, de 31 de agosto de 2017. Aprova Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções. Brasília, 2017a.

_____. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais 2017, Ano V - nº 1, 2017b.



Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>. Acesso em 26 dezembro de 2017b.

_____. MINISTÉRIO DO PLANEJAMENTO, DESENVOLVIMENTO E GESTÃO. Painel de Preços. Disponível em: <http://paineldepresos.planejamento.gov.br/analise-materiais> Acesso em: 03 Jan. 2018.

BUTI M, GORDON SC, ZUCKERMAN E, *et al.* Grazoprevir, Elbasvir, and Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection After Failure of Pegylated Interferon and Ribavirin With an Earlier-Generation Protease Inhibitor: Final 24-Week Results From C-SALVAGE. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(1):32–6.

BRUCHFELD A, ROTH A, MARTIN P, *et al.* Elbasvir plus grazoprevir in patients with hepatitis C virus infection and stage 4–5 chronic kidney disease: clinical, virological, and health-related quality-of-life outcomes from a phase 3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2017. [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30116-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30116-4).

CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE. ELBASVIR/GRAZOPREVIR. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0454_complete_Zepatier_May_25-16.pdf.

CAMPIOTTO, S. *et al.* Geographic distribution of hepatitis C virus genotypes in Brazil. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v.38 (1) 41-49. 2005.

COVAS DT, PASSOS ADC, VALENTE VB. Marcadores sorológicos das hepatites B e C em doadores de sangue do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, Uberaba, v.36, n.6 nov./dez. 2005.

DORE GJ, ALTICE F, LITWIN AH, *et al.* Elbasvir–Grazoprevir to Treat Hepatitis C Virus Infection in Persons Receiving Opioid Agonist Therapy: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2016; 165:625-634. doi:10.7326/M16-0816.

EASL (European Association for the Study of the Liver). EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*, [S.l.], v. 66, n. 1, p. 153-94, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.001>>. Acesso em: 22 Dez. 2017.



EL RAZIKY M, GAMIL M, ASHOUR MK, COHEN D, LUO Y, COOPER C, *et al.* Simeprevir plus sofosbuvir for eight or 12 weeks in treatment-naïve and treatment-experienced hepatitis C virus genotype 4 patients with or without cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2017; 24(2):102–10.

FERENCI P, BERNSTEIN D, LALEZARI J, *et al.* ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with or without ribavirin for HCV. *N Engl J Med.* 2014; 370(21):1983–92.

FERREIRA PRA, BRANDÃO-MELLO CE, ESTES C, *et al.* Disease burden of chronic hepatitis C in Brazil. *Brazilian J Infect Dis.* 2015; 19(4):363–8.

FERREIRA VL, ASSIS JAREK NA, TONIN FS, *et al.* Safety of interferon-free therapies for chronic hepatitis C: a network meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2016; 41(5): 478–85.

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ. COMMISSION DE LA TRANSPARENCE. Rapport d'évaluation des antiviraux d'action directe dans le traitement de l'hépatite C. Disponible en: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/rapport_reev_aad_avis2_19102016.pdf.

HÉZODE C, COLOMBO M, BOURLIE`RE M, *et al.* Elbasvir/Grazoprevir for Patients With Hepatitis C Virus Infection and Inherited Blood Disorders: A Phase III Study. *Hepatology*, VOL. 66, NO. 3, 2017.

HIGGINS JPT, GREEN S. (eds). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.2. *The Cochrane Collaboration*. England: John Wiley & Sons Ltd, 2008.

JACOBSON IM, LAWITZ E, KWO PY, *et al.* Safety and Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Compensated Cirrhosis: An Integrated Analysis. *Gastroenterology.* 2017; 152(6): 1372–1382.e2.

JADAD AR, MOORE RA, CARROLL D, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996; 17:1–12.

KUMADA H, SUZUKI Y, KARINO Y, *et al.* The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol*, 2017, 52: 520–533. DOI 10.1007/s00535-016-1285-y.



KWO P, GANE EJ, PENG CY, *et al.* Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology* 2017; 152:164–175.

KWO P, GANE EJ, PENG C-Y, *et al.* Effectiveness of Elbasvir and Grazoprevir Combination, With or Without Ribavirin, for Treatment-Experienced Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *Gastroenterology*. 2017; 152(1): 164–175.e4.

LAWITZ E, GANE E, PEARLMAN B, *et al.* 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. *Lancet*. 2014; 385 (9973): 1075–86.

LAWITZ E, GANE E, PEARLMAN B, *et al.* 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. *Lancet*, 2015; 385(9973): 1075–86.

LAWITZ E, POORDAD F, GUTIERREZ JA, *et al.* Short-duration Treatment With Elbasvir/Grazoprevir and Sofosbuvir for Hepatitis C: A Randomized Trial. *Hepatology*, 2016. Doi: 10.1002/hep.28877

MANDELL, G; BENNETT, J.; DOLIN, R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. *Philadelphia: Elsevier*, 2009.

MODI AA, NAZARIO H, TROTTER JF, *et al.* Safety and efficacy of simeprevir plus sofosbuvir with or without ribavirin in patients with decompensated genotype 1 hepatitis C cirrhosis. *Liver Transplant*. 2016; 22(3): 281–6.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Elbasvir–grazoprevir for treating chronic hepatitis C. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA413/chapter/1-Recommendations>.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Hepatitis. Atualização de 07 abr 2017. Disponível em: <<http://www.who.int/hepatitis/en>>. Acesso em 05 dez. 2017.



PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE. Grazoprevir 100 mg/ Elbasvir 50 mg, fixed dose combination tablet (Zepatier). Public Summary Document - July 2016 PBAC Meeting. 2016 (accessed 2 November 2016).

POORDAD F, HEZODE C, TRINH R, *et al.* ABT-450/r-Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 140411220115009.

POORDAD F, SCHIFF ER, VIERLING JM, *et al.* Daclatasvir with sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C virus infection with advanced cirrhosis or post-liver transplantation recurrence. *Hepatology.* 2016; 63(5): 1493–505.

ROCKSTROH JK, NELSON M, KATLAMA C, *et al.* Efficacy and safety of grazoprevir (MK-5172) and elbasvir (MK-8742) in patients with hepatitis C virus and HIV co-infection (C-EDGE CO-INFECTION): a non-randomised, open-label trial. *Lancet HIV,* 2015. [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(15\)00114-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(15)00114-9).

ROTH D, NELSON DR, BRUCHFELD A, *et al.* Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537–45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00349-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00349-9).

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. Elbasvir 50 mg, grazoprevir 100mg film-coated tablet (Zepatier®), SMC No. (1203/17). Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/elbasvir-grazoprevir_Zepatier_FINAL_Dec_2016_Amended_020117_for_website.pdf.

SHEA BJ, REEVES BC, WELLS G, *et al.* AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017; 358: j4008.

SPERL J, HORVATH G, HALOTA W, *et al.* Efficacy and safety of elbasvir/grazoprevir and sofosbuvir/pegylated interferon/ribavirin: a phase III randomized controlled trial. *In: Journal of hepatology.* 2016. p. 1112–9.



SULKOWSKI MS, GARDINER DF, RODRIGUEZ-TORRES M, *et al.* Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014; 370(3): 211–21.

ZEUZEM S, JACOBSON IM, BAYKAL T, *et al.* Retreatment of HCV with ABT-450/r-ombitasvir and dasabuvir with ribavirin. *N Engl J Med.* 2014; 370(17):1604–14.

ZEUZEM S, GHALIB R, REDDY KR, *et al.* Grazoprevir–Elbasvir Combination Therapy for Treatment-Naïve Cirrhotic and Noncirrhotic Patients With Chronic HCV Genotype 1, 4, or 6 Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med,* 2015. Doi:10.7326/M15-0785.

WHITING P, SAVOVIĆ J, HIGGINS JPT, *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016; 69: 225–34.