

Ledipasvir associado a sofosbuvir para
o tratamento de pacientes adultos
com hepatite C crônica infectados
por vírus de genótipo 1

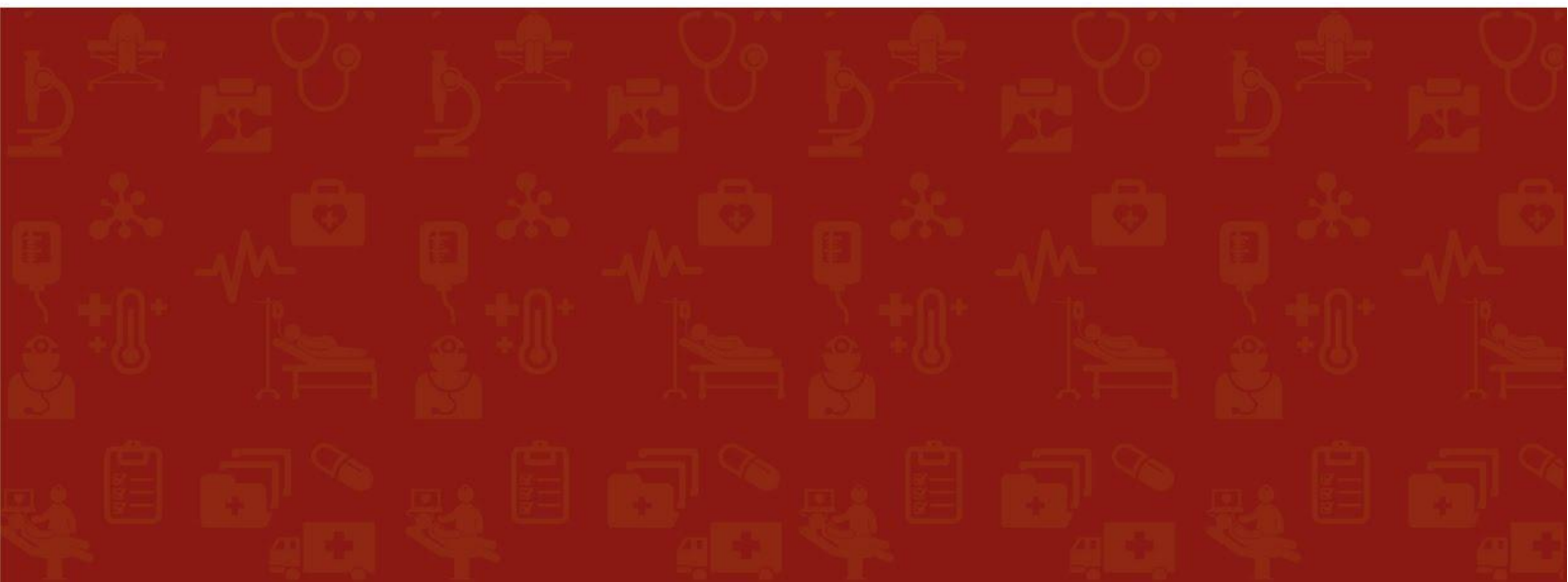
Nº 363

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

1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A DOENÇA	9
2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	9
2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO	10
3. A TECNOLOGIA	13
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	15
4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE	16
4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA	17
4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE	19
4.3.1 EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA	19
4.3.2 EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS ECONÔMICOS	21
4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	23
4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA	26
4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS NA SELEÇÃO DO DEMANDANTE	26
4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO	33
4.5.3 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO	48
4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS	69
4.6.1 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE	69
4.6.2 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS NA NOVA SELEÇÃO	69
4.7 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA	71
5. ANÁLISE ECONÔMICA	71
5.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO	71
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	73
6.1 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	76
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	78
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS	79
9. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	80
10. CONSULTA PÚBLICA	80
10.1 Contribuições técnico-científicas	81
10.2 Contribuições sobre experiência e opinião	83
Avaliação global das contribuições	85
11. RECOMENDAÇÃO FINAL	85
12. DECISÃO	86
13. REFERÊNCIAS	87



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)

Indicação: Pacientes adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV – do inglês: *Hepatitis C Virus*), genótipo 1.

Demandante: Gilead Sciences do Brasil Ltda®.

Contexto: O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo demandante no que diz respeito à associação entre ledipasvir e sofosbuvir (LDV/SOF) ser eficaz e segura para tratamento da hepatite C crônica, de acordo com desfechos como SVR12 (Resposta Viroológica Sustentada - do inglês - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*) e 24, frequência de eventos adversos e descontinuação do tratamento pelos mesmos, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

Pergunta: O uso de ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com infecção crônica pelo HCV genótipo 1, quando comparado a outras opções atualmente disponíveis no SUS para o tratamento?

Evidências científicas: Foram incluídos 28 estudos avaliando a tecnologia LDV/SOF em pacientes com HCV GT 1. As evidências encontradas apresentaram qualidade baixa a moderada para eficácia e baixa a muito baixa para segurança, sendo a maioria de não inferioridade e/ou superioridade à taxa histórica de resposta ao tratamento e apontam para uma eficácia superior a 90,0% na maioria dos estudos. Dessa forma, os resultados encontrados para LDV/SOF apresentaram semelhança quanto à eficácia terapêutica quando comparados a outros antivirais disponíveis atualmente no SUS. Quanto ao perfil de segurança, os eventos adversos (EA) mais comumente relatados foram diarreia, náuseas, fadiga e cefaleia. Por fim, observou-se que a associação de LDV/SOF à ribavirina pode levar ao aumento de EA quando comparado à LDV/SOF apenas.

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 U\$ 3.690,00 para a incorporação do tratamento com LDV/SOF. Foram considerados 65.000 tratamentos para Hepatite C, sendo o número de pacientes elegíveis para o tratamento com LDV/SOF de 41.600 pacientes. 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 LDV/SOF no SUS, estima-se uma economia entre 60 e 80 milhões de reais no primeiro ano após a sua incorporação e não os 142 a 380 milhões apresentados pelo demandante. Em um horizonte temporal de cinco anos, o impacto orçamentário incremental seria uma economia entre 303 e 400 milhões.

Experiência Internacional: As agências CADTH, NICE, SMC e PBAC recomendam o uso de LDV/SOF para tratamento da HVC GT 1. No caso do CADTH, a recomendação foi feita com a ressalva de ser utilizado apenas quando houver fibrose no fígado em estágio maior ou igual a 2.

Considerações finais: Os estudos incluídos neste relatório demonstram que o tratamento com LDV/SOF resultou em taxas de SVR12 altas, a maioria acima de 90%. Tanto a eficácia/efetividade, quanto o perfil de segurança se mostraram semelhantes aos dos demais medicamentos já incorporados no SUS. A avaliação econômica demonstrou que o tratamento com LDV/SOF poderá representar uma economia de 60 a 80 milhões de reais no primeiro ano de incorporação, comparado aos tratamentos atualmente disponíveis.

Recomendação inicial da CONITEC: Na 63ª reunião ordinária da CONITEC em 1º de fevereiro de 2018 a Comissão decidiu por unanimidade emitir a recomendação inicial para a incorporação ao SUS da associação entre sofosbuvir 400 mg e ledipasvir 90 mg em comprimido único para o tratamento de hepatite C crônica em adultos causada exclusivamente pelo genótipo 1 do vírus.

Consulta pública: A consulta pública nº 10/2018 foi realizada entre os dias 24/02/2018 e 05/03/2018. Foram recebidas 29 contribuições, sendo 6 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 23 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. 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 sofosbuvir e ledipasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelo genótipo 1 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 sofosbuvir e ledipasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelo genótipo 1 do vírus. Foi assinado o registro de deliberação nº 345/2018 pela incorporação da tecnologia.

Decisão: Incorporar o ledipasvir associado a sofosbuvir para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica infectados por vírus de genótipo 1, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes



Terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, dada pela Portaria nº 12, 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; coinfeção 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 transmissão do 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 HCV 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 mono infectados pelo HCV com APRI >0,5 ou FIB4 > 1,45. A escala METAVIR é utilizada para correlacionar os índices APRI e FIB4. Dessa forma, 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).

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
Alfapeginterferona	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

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



O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e coinfeções, preconiza os esquemas terapêuticos para os diferentes subgrupos de pacientes com GT1 da Hepatite C (Quadros 02 e 03) (BRASIL, 2017a).

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



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

3. A TECNOLOGIA

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Ledipasvir + sofosbuvir

Nome comercial: Harvoni®

Fabricante: Gilead Sciences do Brasil Ltda.

Demandante: Gilead Sciences do Brasil Ltda.

Indicação aprovada na ANVISA: Harvoni® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica (HCC) genótipo 1, podendo ser utilizado ou não em combinação com a ribavirina (RBV).

Indicação proposta pelo demandante: Harvoni é indicado, em combinação ou não com RBV, para o tratamento da Hepatite C Crônica (HCC) genótipo 1 em adultos.

Posologia e Forma de Administração: A dose indicada é de um comprimido de Harvoni® (90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir) uma vez por dia, com ou sem alimento.

Preço proposto para incorporação: U\$ 3.690,00 por tratamento de 12 semanas.

Contraindicações: O medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade aos fármacos ou aos excipientes presentes na formulação. Além disso, não é indicada a coadministração com a rosuvastatina ou com hipérico (*Hypericum perforatum*).

Precauções: Harvoni® não deve ser coadministrado com outros medicamentos que contenham o fármaco sofosbuvir. O uso concomitante com amiodarona pode provocar bradicardia. Portanto, a coadministração destes medicamentos não é recomendada.

Eventos adversos da classe medicamentosa: As reações adversas mais comuns associadas ao uso de Harvoni® são fadiga e dor de cabeça. Além disso, podem ocorrer enjoo, diarreia, constipação, dispepsia, vômito, dor abdominal, dor no abdômen superior, boca seca, irritabilidade, astenia,



redução do apetite, mialgia, tontura, distúrbios na atenção, problemas de memória, insônia, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, erupção cutânea e prurido.

Mecanismo de ação: Ledipasvir é um inibidor do HCV voltado à proteína NS5A do HCV, que é essencial tanto para a replicação do RNA quanto para a montagem dos virions do HCV. A confirmação bioquímica da inibição da NS5A pelo ledipasvir não é possível atualmente, visto que a NS5A não tem função enzimática. Sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da RNA polimerase dependente de RNA NS5B do VHC, que é essencial para a replicação viral. Sofosbuvir é um pró-fármaco de nucleotídeos que sofre metabolismo intracelular para formar o análogo de trifosfato uridina farmacologicamente ativo (GS 461203), que pode ser incorporado ao RNA do HCV pela polimerase NS5B e atua como um terminador da cadeia. O GS-461203 (o metabólito ativo do sofosbuvir) não é nem um inibidor das polimerases de DNA e RNA humanas nem um inibidor de RNA polimerase mitocondrial.

Quadro 04: Duração recomendada do tratamento para Harvoni® para subgrupos

População e pacientes	Duração do tratamento
Pacientes não tratados previamente, sem cirrose	Harvoni® por 12 semanas
	Harvoni® por 8 semanas pode ser considerado em pacientes infectados por genótipo 1 não tratados previamente com carga viral RNA HCV < 6 milhões/mL
Pacientes tratados previamente, sem cirrose	Harvoni® por 12 semanas
	Harvoni® + RBV por 12 semanas ou Harvoni® (sem RBV) por 24 semanas deve ser considerado em pacientes previamente tratados com opções incertas para retratamento subsequente
Pacientes não tratados previamente com cirrose compensada	Harvoni® por 12 semanas
	Harvoni® + RBV por 12 semanas ou Harvoni® (sem RBV) por 24 semanas pode ser utilizado para pacientes considerados em alto risco de progressão da doença clínica e com opções incertas de retratamento subsequentes
Pacientes tratados previamente* com cirrose compensada	Harvoni® + RBV por 12 semanas ou Harvoni® (sem RBV) por 24 semanas.
Pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh-Turcotte B ou C) ou pós-transplante hepático com ou sem cirrose compensada	Harvoni® + RBV por 12 semanas

*Pacientes tratados previamente que falharam com PEG-IFN + RBV ou com inibidor de protease NS3/4A + RBV.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Gilead Sciences do Brasil Ltda®.

Data da solicitação: Novembro de 2017

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório Gilead no que diz respeito à associação de Ledipasvir + Sofosbuvir (LDV/SOF) ser eficaz e seguro para tratamento da hepatite C crônica, baseado em desfechos como SVR12, frequência de eventos adversos e descontinuação pelos mesmos, visando avaliar a sua incorporação no SUS.

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

Quadro 05. Estruturação da pergunta no formato PICO (*population, intervention, comparison and outcome*) do Parecer Técnico-Científico apresentado pelo demandante.

P	População	Pacientes adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, genótipo 1.
I	Intervenção	Combinação de dose fixa de LDV/SOF (90 mg de LDV e 400 mg de SOF) (HARVONI®)
C	Comparadores	Sem restrição de comparadores
O	(<i>Outcomes</i>) Desfechos	Avaliação clínica: resposta virológica sustentada em 12 semanas, desfechos relatados pelos pacientes, segurança. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
S	(<i>Study</i>) Desenho do estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e estudos observacionais.

Pergunta: O uso de ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com infecção crônica pelo HCV genótipo 1 quando comparado às outras opções atualmente disponíveis para o tratamento?



4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE

A partir da pergunta, o demandante realizou duas buscas por estudos, sendo uma simples e uma sensibilizada a estudos econômicos, nas bases de dados PUBMED (via MEDLINE), CENTRAL (Biblioteca Cochrane), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Os termos e resultados dessas buscas encontram-se nos Quadros 06 e 07.

Quadro 06. Busca simples realizada pelo demandante.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Hepatitis C" OR "Hepatitis C, Chronic" OR "HCV") AND ("ledipasvir, sofosbuvir drug combination" [Supplementary Concept] OR "ledipasvir – sofosbuvir" OR "Harvoni" (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("singleblind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	107
CENTRAL	"chronic hepatitis C" and (Harvoni OR (ledipasvir AND sofosbuvir))	02
CRD	((Hepatitis C, Chronic OR Chronic Hepatitis C)) AND ((Ledipasvir AND sofosbuvir))	08
LILACS	("Hepatitis C, Chronic" OR "Chronic Hepatitis C" OR "Hepatite C Crônica" OR "Hepatitis C Crônica") AND ("ledipasvir, sofosbuvir drug combination" OR "Harvoni" OR "ledipasvir" AND "sofosbuvir")	01

CRD: Centre for Reviews and Dissemination; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.



Quadro 07. Busca sensibilizada a estudos econômicos realizada pelo demandante.

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	((("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Hepatitis C" OR "Hepatitis C, Chronic" OR "HCV")) AND ("ledipasvir, sofosbuvir drug combination" [Supplementary Concept] OR "ledipasvir – sofosbuvir" OR "Harvoni")) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))	31

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA

O demandante colocou a avaliação econômica como um desfecho da pergunta PICO, porém esse item trata-se de um tipo de estudo. Além disso, estudos econômicos dificilmente são aplicáveis a um cenário distinto daquele em que foi realizado. Por isso, esse tipo de estudo não foi contemplado na nova estratégia de busca realizada, em 30/11/2017, nas bases de dados MEDLINE (via PUBMED), LILACS, COCHRANE e EMBASE. Optou-se por utilizar a base de dados EMBASE, que atualmente tem mais de 24 milhões de citações, ultrapassando, com isto, o MEDLINE em seu conteúdo (ELSEVIER, 2010). 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 LDV/SOF (Quadro 08).



Quadro 08. Termos utilizados na busca complementar.

Base de Dados	Termos da busca	Número de artigos Recuperados
PUBMED (MEDLINE)	((((((((("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 virus genotype 1[Text Word])) OR (("Hepacivirus"[Mesh]) OR ((Hepacivirus[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 (("ledipasvir, sofosbuvir drug combination" [Supplementary Concept]) OR (((ledipasvir, sofosbuvir drug combination[Text Word]) OR ledipasvir - sofosbuvir[Text Word]) OR harvoni[Text Word]))	249
The Cochrane Library	<p>ID Search Hits</p> <p>#1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees</p> <p>#2 Hepatitis C (Word variations have been searched)</p> <p>#3 chronic hepatitis C virus genotype 1 (Word variations have been searched)</p> <p>#4 MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees</p> <p>#5 Hepacivirus (Word variations have been searched)</p> <p>#6 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees</p> <p>#7 Hepatitis C, Chronic (Word variations have been searched)</p> <p>#8 MeSH descriptor: [Hepatitis] explode all trees</p> <p>#9 Hepatitis (Word variations have been searched)</p> <p>#10 {or #1-#9}</p> <p>#11 ledipasvir, sofosbuvir drug combination (Word variations have been searched)</p> <p>#12 ledipasvir and sofosbuvir (Word variations have been searched)</p> <p>#13 harvoni (Word variations have been searched)</p> <p>#14 {or #11-#13}</p> <p>#15 #10 and #14</p>	172
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 ("LEDIPASVIR") or "SOFOSBUVIR" [Palavras]	6



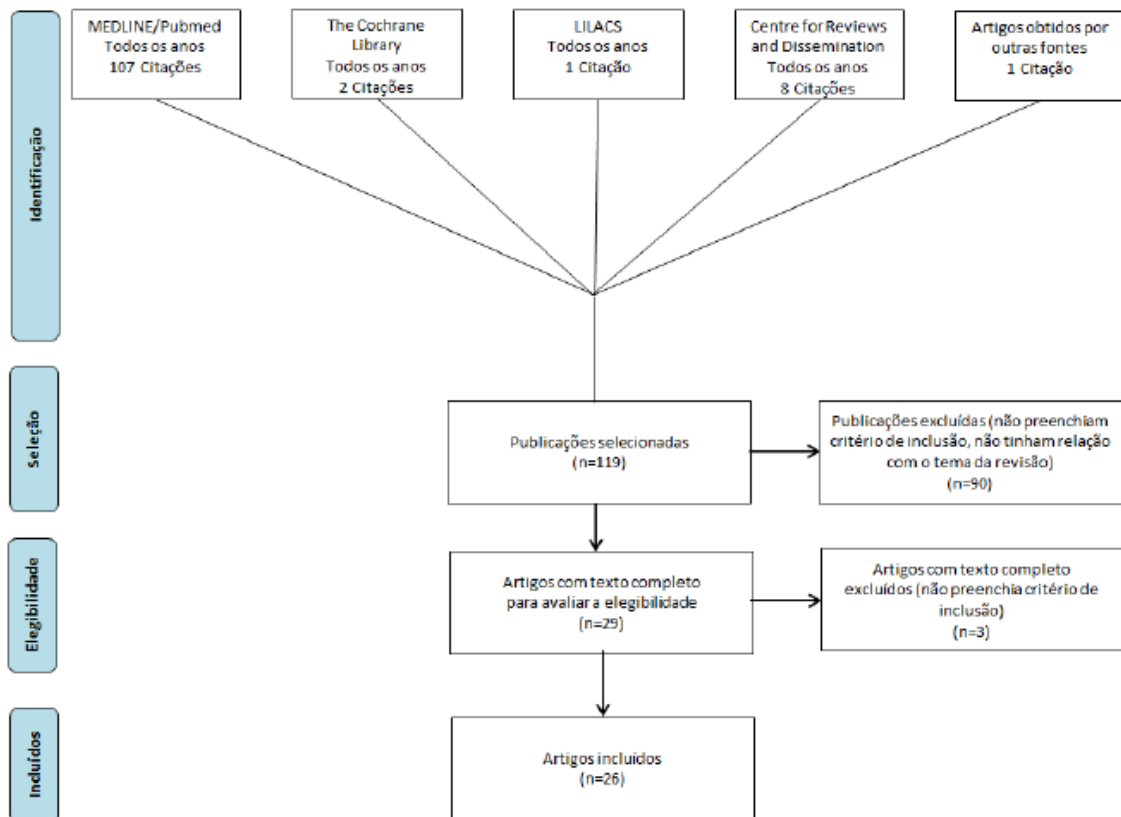
EMBASE	#1 'hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis c virus infection' OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis' OR 'hepatitis c virus genotype 1' OR 'hepatitis c virus genotype 1a' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 1b' OR 'hepacivirus'/exp OR 'hepacivirus' OR 'hepatitis c viruses' OR 'hepatitis c-like viruses' OR 'chronic hepatitis c'/exp OR 'chronic hepatitis c virus infection' OR 'hepatitis c, chronic' #2 'ledipasvir plus sofosbuvir'/exp OR 'gs 5885 plus gs 7977' OR 'gs 7977 plus gs 5885' OR 'harvoni' OR 'ledipasvir/sofosbuvir' OR 'sofosbuvir plus ledipasvir' OR 'sofosbuvir/ledipasvir' #1 AND #2	1516
--------	--	------

4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

4.3.1 EVIDÊNCIAS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Na busca simples realizada pelo demandante foram incluídos 26 estudos (Figura 01).

Figura 01: Fluxograma de seleção dos estudos de eficácia e segurança do demandante.





O demandante classificou os estudos incluídos como, oito ECR, duas revisões sistemáticas com metanálise, dez estudos observacionais, dois estudos que apresentam desfechos reportados por pacientes e quatro estudos *pós-hoc* (Quadro 09).

Quadro 09: Estudos de eficácia e segurança incluídos pelo demandante.

	Autor	Tipo de Estudo	Ano
01	Afdhal*	ECR ION-1 FASE III <i>open-label</i>	2014a
02	Afdhal*	ECR ION-2 FASE III <i>open-label</i>	2014b
03	Backus*	COORTE RETROSPECTIVA	2016a
04	Bourlière*	ECR (SIRIUS) FASE II	2015
05	Charlton*	ECR FASE II <i>open label</i>	2015
06	Calleja*	COORTE	2017
07	Butt*	COORTE ERCHIVES RETROSPECTIVA	2017
08	Ferreira*	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2016
09	Kowdley*	ECR ION-3 FASE III <i>open-label</i>	2014
10	Ioannou*	COORTE RETROSPECTIVA	2016
11	Manns*	ECR FASE II <i>open label</i>	2016
12	Mizokami*	ECR FASE III <i>open label</i>	2015
13	Naggie*	ECR ION-4 <i>open label</i>	2015
14	Tao*	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2017
15	Younossi*	ECR (SIRIUS) FASE III	2016a
16	Terrault*	COORTE PROSPECTIVA	2016



17	Kowdley*	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2017
18	Kwok*	COORTE RETROSPECTIVA	2016
19	Alqahtani	ANÁLISE INTEGRATIVA DE 03 ECR FASE III (ION-1, ION-2 e ION-3)	2015
20	O`Brien	BREVE RELATO DO ECR ION-3	2014
21	Puenpatom	COORTE RETROSPECTIVA	2017
22	Saab	ANÁLISE INTEGRATIVA DE 03 ECR FASE III (ION-1, ION-2 e ION-3)	2016
23	Latt	COORTE	2017
24	Wilder	ANÁLISE INTEGRATIVA DE 03 ECR FASE III (ION-1, ION-2 e ION-3)	2016
25	Younossi	ANÁLISE INTEGRATIVA DE 03 ECR FASE III (ION-1, ION-2 e ION-3)	2015a
26	Younossi	COORTE	2016b

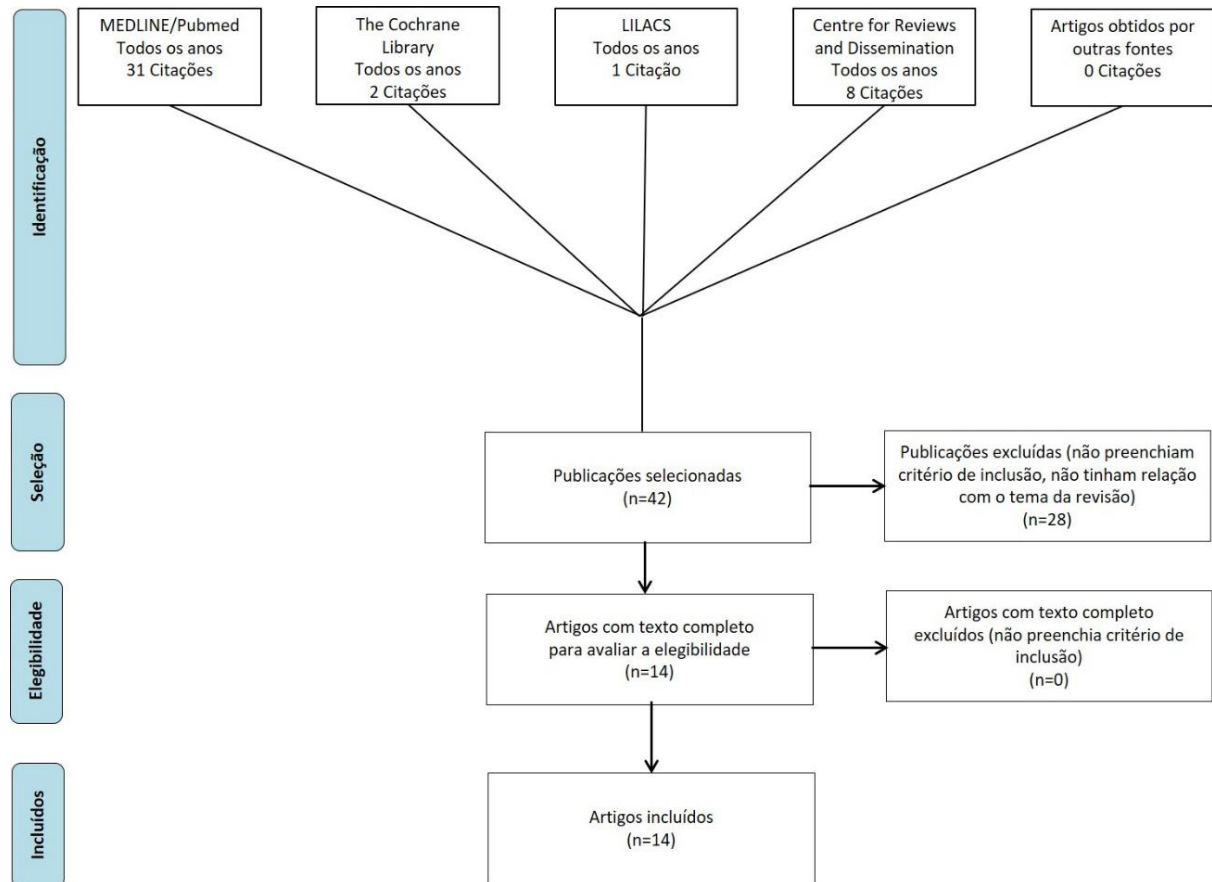
* Estudos incluídos também na nova seleção

4.3.2 EVIDÊNCIAS DE ESTUDOS ECONÔMICOS

Na busca sensibilizada realizada pelo demandante de estudos econômicos, foram incluídos 14 estudos (Figura 02).



Figura 02: Fluxograma de seleção dos estudos econômicos do demandante.



O demandante incluiu estudos econômicos realizados em países como Estados Unidos, China, Japão, Espanha e Reino Unido, cuja extrapolação para a realidade brasileira apresenta importantes limitações dada às diferenças de cenários econômicos e de estruturação dos serviços de saúde (Quadro 10).

Quadro 10: Estudos econômicos incluídos pelo demandante.

	Autor	Tipo de Estudo	Ano
01	Younossi	Custo-utilidade - EUA	2015b
02	Zhang	Custo-efetividade - EUA	2015
03	Rein	Custo-efetividade - EUA	2015
04	Najafzadeh	Custo-efetividade - EUA	2015



05	Younossi	Custo-utilidade - EUA	2017a
06	Younossi	Análise de custos - EUA	2016b
07	Chen	Custo-efetividade - China	2016
08	Njei	Custo-efetividade - EUA	2016
09	Tapper	Custo-efetividade - EUA	2017
10	Igarashi	Custo-utilidade - Japão	2017
11	Connolly	Custo-benefício - Reino Unido	2017
12	Buti	Custo-efetividade - Espanha	2017
13	Li	Custo-efetividade - Hong Kong	2017
14	Younossi	Análise de custos - EUA	2017b

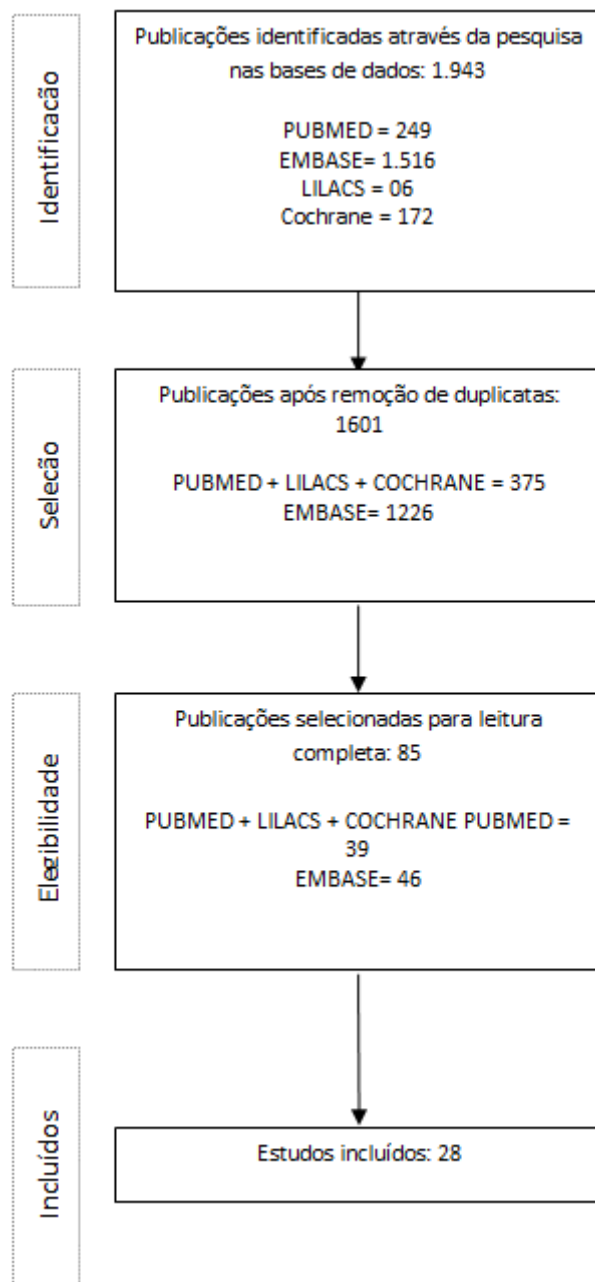
4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Após a realização da nova busca nas bases de dados, 1.943 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 85 estudos lidos na íntegra, 28 foram incluídos por essa nova seleção (Figura 03).

Os critérios de inclusão utilizados foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase II ou III ou estudos observacionais com pacientes infectados com HCV GT 1, nos quais o LDV+ SOF foi avaliado.



Figura 03. Fluxograma da seleção de estudos para a elaboração da análise crítica



Dos 28 estudos incluídos ao final do processo de seleção, 18 coincidiram com os encontrados na busca realizada pelo demandante, conforme Quadro 11.



Quadro 11: Estudos incluídos pela nova seleção.

	Autor	Tipo de estudo	Ano
01	Afdhal*	ECR ION-1 FASE III <i>open-label</i>	2014a
02	Afdhal*	ECR ION-1 FASE III <i>open-label</i>	2014b
03	Backus*	COORTE RETROSPECTIVA	2016a
04	Bourlière*	ECR (SIRIUS) FASE II	2015
05	Charlton*	ECR FASE II <i>open label</i>	2015
06	Calleja*	COORTE	2017
07	Butt*	COORTE ERCHIVES RETROSPECTIVA	2017
08	Ferreira*	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2016
09	Kowdley*	ECR ION-3 FASE III <i>open-label</i>	2014
10	Ioannou*	COORTE RETROSPECTIVA	2016
11	Manns*	ECR FASE II <i>open label</i>	2016
12	Mizokami*	ECR FASE III <i>open label</i>	2015
13	Naggie*	ECR ION-4 <i>open label</i>	2015
14	Tao*	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2017
15	Younossi*	ECR (SIRIUS) FASE III	2016a
16	Terrault *	COORTE PROSPECTIVA	2016
17	Kowdley*	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2017
18	Kwok*	COORTE RETROSPECTIVA	2016
19	Shin	COORTE	2017
20	Bhattacharya	COORTE	2017



21	Zhu	REVISÃO SISTEMÁTICA COM META-ANÁLISE	2016
22	Gane	COORTE PROSPECTIVA	2016
23	Osinusi	ECR NCT01878799 FASE II <i>open label</i>	2015
24	Grebely	ECR ION-1, ION-2, ION-3 FASE III	2016
25	Colombo	ECR NCT02251717 FASE II <i>open label</i>	2016
26	Wyles	ECR <i>open label</i>	2015
27	Wilson	ECR NCT01805882 FASE II <i>open label</i>	2016
28	Lawitz	ECR LONESTAR FASE II <i>open label</i>	2014

*Estudo também incluído pelo demandante

4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS NA SELEÇÃO DO DEMANDANTE

Alqahtani 2015

Alqahtani e colaboradores realizaram uma análise de dados de ensaios para comparar o perfil de segurança e tolerabilidade do LDV/SOF com e sem ribavirina (RBV). Foram incluídos três estudos de fase III, multicêntricos, randomizados e abertos (ION-1, ION-2 e ION-3). Os desfechos analisados foram SVR12, eventos adversos (EA) e alterações laboratoriais em pacientes, randomizados para 8, 12 e 24 semanas de LDV/SOF com ou sem RBV. No total, foram analisados dados de 1.952 pacientes (dos quais 872 receberam LDV/SOF com RBV e 1.080 receberam LDV/SOF sem RBV). Trezentos e oito pacientes (16%) eram afro-americanos, 224 (11%) apresentavam cirrose compensada, 501 (26%) apresentavam IMC \geq 30 kg/m², e 440 (23%) haviam sido tratados previamente. Os pesquisadores concluíram que o tratamento com LDV/SOF+RBV foi associado com uma maior incidência de EA.

Limitações: O estudo faz uma análise integrativa dos resultados de três ECR ION-1, ION-2 e ION-3. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.



O'Brien 2014

O'Brien e colaboradores realizaram uma análise de subgrupos, com base nos dados publicados do estudo ION-3, que apresenta dados de oito e 12 semanas de tratamento com LDV/SOF para 423 pacientes com HCV GT 1, sem cirrose e sem tratamento prévio. O desfecho avaliado foi SVR12 em pacientes em uso de LDV/SOF sem RBV por oito semanas *versus* LDV/SOF com RBV durante oito ou 12 semanas. Dentre os pacientes tratados por 8 semanas, 95,3% alcançaram o SVR12. Além disso, a SRV12 foi de 98,9% nas mulheres e 98,2% em indivíduos com o genótipo rs12979860-CC (gene IL28B).

Limitações: O estudo apresenta uma comparação dos resultados de SVR12 em subgrupos do ECR ION-3. O estudo completo do ECR ION-3 foi incluído.

Puenpatom 2017

Puenpatom e colaboradores realizaram um estudo retrospectivo para avaliar a adesão ao tratamento e seus fatores associados, além da eficácia de LDV/SOF em pacientes com HCV no mundo real. Foram selecionados pacientes com HCV tratados com LDV/SOF inseridos no seguro de saúde dos Estados Unidos. O estudo incluiu 1.483 pacientes, dos quais 46,1% apresentavam cirrose ou doença hepática em estágio final e 7,6% tinham coinfeção com HIV. Apenas 39,8% dos pacientes tinham GT conhecido, dos quais 98,8% eram GT 1. A maioria dos pacientes (99,8%) foram aderentes em 12 semanas de tratamento, sendo a SVR12 de 89,4%. Ter feito o tratamento prévio do HCV, ser do sexo feminino e fazer parte do *Medicare* foram associados com menores probabilidades de adesão ao tratamento.

Limitações: Trata-se de um estudo retrospectivo cujo objetivo foi avaliar adesão ao tratamento e fatores associados em pacientes que alcançaram SVR12. O estudo foi financiado pela Merck & Co. Inc.

Saab 2016

Saab e colaboradores conduziram uma análise integrativa de eficácia e segurança de LDV/SOF por grupos de idade (<65 anos *versus* ≥65 anos), com participantes de quatro ECR (ION 1, ION 2, ION 3 e GS-US-337-0113). Os desfechos avaliados foram SVR12, EA e anormalidades laboratoriais. Um total de 2.293 pacientes foram incluídos nos quatro ECR, dos quais 88% apresentavam idade <65 anos. A SVR12 global em pacientes tratados com LDV/SOF com ou sem RBV foi de 97,0%. A SVR12 foi de 97,0% e 98,0% em pacientes com <65 anos e ≥ 65 anos, respectivamente. Os 24 pacientes com idade ≥75



anos apresentaram 100% de SVR12. Os autores relataram altas taxas de SVR12 nas análises de subgrupos pacientes. Um total de 78% e 80% dos pacientes com idade <65 anos e ≥65, respectivamente, apresentaram pelo menos um EA durante o estudo. Os EA mais comuns em ambos os subgrupos foram fadiga e cefaleia. A taxa de modificação ou interrupção dos medicamentos devido aos EA foi de 6% para os pacientes com <65 anos e 13% para os pacientes com ≥65 anos. As taxas de descontinuação dos tratamentos foram de menos de 1% nos dois braços. Os autores concluíram que LDV/SOF foi efetivo para o tratamento de HCV GT 1 nos pacientes dos dois subgrupos de idade. A adição de RBV não aumentou a SVR12, mas levou a um aumento nas taxas de EA, especialmente em pacientes mais velhos.

Limitações: O delineamento do estudo é uma análise integrativa de quatro ECR, que não atende aos critérios de inclusão deste relatório, visto a baixa qualidade da evidência. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Latt 2017

Latt e colaboradores realizaram um estudo de mundo real com coleta de dados retrospectivos de 763 pacientes com ou sem cirrose, GT 1 e com carga viral <6.000.000 UI/mL. O desfecho primário foi a obtenção de SVR12 e os secundários foram os preditores de falha ao tratamento e EA durante o tratamento de oito semanas. O SVR12 geral foi de 96,0%. Os autores concluíram que grupos etários, gênero, etnia e subtipo de GT 1 não foram capazes de predizer a SVR12. Porém, a carga viral <2.200.000 UI/mL foi associada com SVR12 significativamente maior quando comparada à carga viral ≥ 2.200.000 UI/mL.

Limitações: Trata-se de um estudo retrospectivo que avalia a intervenção por 8 semanas de tratamento.

Wilder 2016

Foi realizada uma análise integrativa com o objetivo de avaliar a eficácia de LDV/SOF em pacientes negros a partir de dados dos ECR ION (1, 2 e 3). Os desfechos avaliados foram as taxas de SVR12, EA e anormalidade laboratoriais em pacientes negros *versus* não negros. Dos 1.952 pacientes randomizados, 308 (16%) auto relataram sua raça como negra. No geral, os pacientes negros eram mais velhos, apresentavam maiores Índice de Massa Corporal (IMC), eram mais propensos a



apresentarem mutação L28B não CC e apresentaram um nível mais baixo de alanina aminotransferase na linha de base, quando comparados aos pacientes não negros. Um total de 95% e 97% não alcançaram a SVR12 entre negros e não negros, respectivamente. Os EA mais comuns foram fadiga, cefaleia, náusea e insônia. Além disso, a maioria dos EA ocorreu com maior frequência em pacientes em uso de RBV. Os autores concluíram que a dose diária de LDV/SOF foi igualmente efetiva em pacientes negros e não negros. A adição de RBV aparentemente não aumentou a SVR12, mas foi associada a taxas mais altas de EA.

Limitações: O estudo apresenta uma análise integrada de três ECR para comparação de resultados de SVR12 em negros e não negros. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Younossi 2015a

Younossi e colaboradores realizaram um estudo para avaliar o impacto do tratamento com LDV/SOF, associado ou não à RBV, na qualidade de vida, produtividade no trabalho e outros desfechos relatados pelos pacientes. Os dados de desfechos relatados pelos pacientes foram coletados de participantes de três ECR fase III com LDV/SOF, com ou sem RBV, que foram conduzidos nos Estados Unidos, Espanha, Alemanha, França, Grã-Bretanha e Itália. Nesses estudos, pacientes virgens de tratamento ou tratados previamente, com HCV GT 1, foram randomizados para receber LDV/SOF com ou sem RBV por 8, 12 ou 24 semanas. Quatro questionários de desfechos relatados pelos pacientes foram respondidos pelos próprios pacientes na clínica antes do início das atividades do estudo nas semanas 2, 4, 8, 12 e 24 de tratamento e nas semanas 4 e 12 após o tratamento. Um total de 1.952 pacientes foram incluídos para o tratamento de 8 (n=431), 12 (n=867), ou 24 semanas (n=654) com LDV/SOF (n=1.080) ou LDV/SOF+RBV (n=872). Características demográficas e distúrbios psiquiátricos foram semelhantes entre os grupos comparados. Os pacientes tratados com LDV/SOF apresentaram uma melhora significativa nos escores de desfechos relatados pelos pacientes, porém essa melhora coincidiu com uma supressão viral precoce após duas semanas de tratamento e foi maximizada até o fim do tratamento. Por outro lado, durante o tratamento com LDV/SOF+RBV, os escores de desfechos relatados pelos pacientes diminuíram. Os pacientes que atingiram SVR12 apresentaram uma melhora significativa nos resultados relatados pelo paciente após o tratamento. Os autores concluíram que os regimes terapêuticos sem RBV resultaram em uma supressão precoce do HCV com melhora simultânea nos desfechos relatados pelos pacientes que se mantiveram durante e depois do tratamento.



Limitações: Trata-se de uma análise integrativa, que não atende aos critérios de inclusão deste relatório, visto a baixa qualidade da evidência. O estudo compara resultados de qualidade de vida em diferentes tempos de tratamento com LDV/SOF com ou sem RBV. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.

Younossi 2016b

Younossi e colaboradores realizaram uma análise com objetivo de comparar as taxas de SVR12 alcançadas e o custo por SVR12 utilizando os dados agrupados de ECR e estudos observacionais. Os dados dessa análise foram obtidos de dois estudos observacionais: O HCV-TARGET é um estudo multicêntrico, prospectivo, observacional, que avaliou os resultados do tratamento em uma coorte de pacientes com HCV GT 1 que foram tratados com LDV/SOF com ou sem RBV; e o estudo TRIO, que envolveu a coleta de dados de 895 pacientes virgens de tratamento com HCV GT 1 sem cirrose, que realizaram tratamento por 8 ou 12 semanas com LDV/SOF. Os dados de comparação foram obtidos a partir dos ECR fase III ION-1 e ION-3. As taxas de SVR12 obtidas nos estudos observacionais variaram de 94,0% a 98,0%. Entre os pacientes infectados com HCV GT 1a ou 1b, houve pouca diferença na taxa de SVR12 entre os que foram tratados com esquemas de 8 ou 12 semanas. As taxas de SVR12 obtidas nos estudos observacionais foram semelhantes às taxas alcançadas nos ECR ION-1 e ION-3 (94,0% e 95,0%-99,0%). Os autores concluíram que a SVR12 foi semelhante entre ECR e os estudos observacionais em pacientes virgens de tratamento com HCV GT 1.

Limitações: Trata-se de uma análise integrativa de ECR e estudos observacionais prospectivos e retrospectivos com o objetivo de realizar uma comparação dos resultados entre os tratamentos de LDV/SOF associado ou não a RBV em 8 e 12 semanas de tratamento.

Quadro 12: Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos apenas pelo demandante

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SRV12 (IC95%)
Alqahtani, 2015	HCV GT 1, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento.	LDV/SOF por 8 semanas (n=215) LDV/SOF por 12 semanas (n=539) LDV/SOF por 24 semanas (n=326) LDV/SOF+RBV por 8 semanas (n=216)	<u>Global:</u> de 94% a 99%.



		LDV/SOF+RBV por 12 semanas (n=328) LDV/SOF+RBV por 24 semanas (n=328)	
O'Brien, 2014	HCV GT 1, sem cirrose e sem tratamento prévio	LDV/SOF ± RBV por 8 semanas (n=423) LDV/SOF ± RBV por 8 ou 12 semanas (n=632)	<u>LDV/SOF ± RBV por 8 semanas:</u> 95,3% <u>LDV/SOF ± RBV por 8 ou 12 semanas:</u> 96,4%
Puenpatom, 2017	HCV, com ou sem cirrose, com ou sem HIV.	LDV/SOF (n=1.483)	<u>Global:</u> 89,4%.
Saab, 2016	Pacientes dos ECR (ION-1, ION-2, ION-3 e GS-US-337-0113), com ou sem cirrose e tratamento prévio.	LDV/SOF em <65 anos (n= 2.029) LDV/SOF em ≥ 65 anos (n= 264)	<u>LDV/SOF global com ou sem RBV:</u> 97,0% (IC: 96,0-98,0) <u>Pacientes com <65 anos:</u> 97,0% (IC: 96,0-98,0) <u>Pacientes ≥ 65 anos:</u> 98,0% (IC: 95,0-99,0) <u>Pacientes com idade ≥75 anos:</u> 100% (IC: 86,0-100,0)
Latt, 2017	HCV GT 1, com ou sem cirrose, sem falha à tratamento prévio e carga viral <6.000.000 UI/mL.	LDV/SOF por 8 semanas (n= 736)	<u>LDV/SOF por 8 semanas:</u> 96,0%. Não houve diferença na resposta entre subgrupos analisados, exceto por carga viral.
Wilder, 2016	Pacientes negros e não negros dos ECR ION 1, ION 2 e ION 3.	LDV/SOF (n= 1.952)	<u>Pacientes negros:</u> 95,0% (IC: 92,0-97,0) <u>Pacientes não negros:</u> 97,0% (IC: 96,0-98,0)
Younossi, 2015a	Pacientes participantes dos ECR (ION-1, ION-2 e ION-3).	LDV/SOF (n=1080) LDV/SOF+RBV (n=872)	1887 pacientes alcançaram o SVR12, ou seja, 96,7%. O estudo não apresentou o desfecho por braço comparador.
Younossi, 2016b	Pacientes com HCV GT 1 tratados com LDV/SOF com ou sem RBV.	LDV/SOF (n= 154)	<u>LDV/SOF:</u> Entre 94,0% a 98,0%.



Quadro 13: Síntese dos resultados de segurança dos estudos incluídos apenas pelo demandante

Estudo	População	Braços de estudo e duração	EA (%)
Alqahtani, 2015	HCV GT 1, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento.	LDV/SOF + RBV (n=872) LDV/SOF (n=1080)	<u>LDV/SOF + RBV</u> : 617 (71) <u>LDV/SOF</u> : 484 (45) Graves <u>LDV/SOF + RBV</u> : 34(3) <u>LDV/SOF</u> : 17 (2)
Saab, 2016	Pacientes dos ECR (ION-1, ION-2, ION-3 e GS-US-337-0113), com ou sem cirrose e tratamento prévio.	Pacientes < 65 anos LDV/SOF (n= 1101) LDV/SOF + RBV (n= 928) Pacientes ≥ 65 anos LDV/SOF (n=150) LDV/SOF + RBV (n=114)	Pacientes < 65 anos <u>LDV/SOF</u> : 799 (73) <u>LDV/SOF</u> : 776 (84) Graves <u>LDV/SOF</u> : 32 (3) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 16 (2) Pacientes ≥ 65 anos <u>LDV/SOF</u> : 113 (75) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 97 (85) Graves <u>LDV/SOF</u> : 5 (3) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 3 (3)
Latt, 2017	HCV GT 1, com ou sem cirrose, sem falha de tratamento prévio e carga viral <6.000.000 UI/mL.	LDV/SOF por 8 semanas (n= 736)	<u>LDV/SOF</u> : 378 Graves <u>LDV/SOF</u> : 4 (0,5)
Wilder, 2016	Pacientes negros e não negros dos ECR ION 1, ION 2 e ION 3	Paciente negros LED/SOF (n=184) LED/SOF + RBV (n=134) Pacientes não negros LED/SOF (n=895) LED/SOF + RBV (n=746)	Pacientes negros <u>LDV/SOF</u> : 123 (67) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 97 (78) Graves <u>LDV/SOF</u> : 5 (3) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 5 (4)



			<p>Pacientes não negros</p> <p><u>LDV/SOF</u>: 685 (77)</p> <p><u>LDV/SOF + RBV</u>: 653 (88)</p> <p><i>Graves</i></p> <p><u>LDV/SOF</u>: 29 (3)</p> <p><u>LDV/SOF + RBV</u>: 12 (2)</p>
--	--	--	---

4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO

Afdhal 2014a

Trata-se de um ECR de fase III, multicêntrico, randomizado e aberto, que avaliou a eficácia e a segurança de uma combinação de dose fixa de LDV/SOF, com ou sem RBV, em pacientes sem tratamento prévio, com HCV GT 1, incluindo aqueles com cirrose compensada, em 12 ou 24 semanas de tratamento. Os pacientes (n=865) foram randomizados em quatro grupos de tratamento: LDV/SOF por 12 semanas, LDV/SOF+RBV por 12 semanas, LDV/SOF por 24 semanas ou LDV/SOF+RBV por 24 semanas. Os desfechos avaliados foram taxas de SVR12 e EA. A randomização foi estratificada de acordo com os subtipos de GT 1 (1a ou 1b) e a presença ou ausência de cirrose. As taxas de SVR12 em todos os quatro grupos de tratamento foram superiores à taxa histórica de 60%. As taxas de SVR12 foram de 99,0%, 97,0%, 98,0% e 99,0% nos grupos que receberam LDV/SOF sem ou com RBV por 12 ou 24 semanas, respectivamente. Em relação aos resultados de segurança, 33 pacientes apresentaram EA graves, sendo que 25 deles estavam nos grupos de tratamento de 24 semanas. A maioria dos pacientes em todos os grupos de tratamento (79 a 92%) teve pelos menos um EA. Dentre os pacientes que apresentaram EA, 93% tiveram apenas eventos considerados leves a moderados. Os EA mais comuns foram fadiga, dor de cabeça, insônia e náusea. Os autores concluíram que o esquema de 12 semanas de tratamento com o regime único de LDV/SOF foi eficaz para uma ampla gama de pacientes com infecção por HCV GT 1 que não tinham sido tratados previamente. Além disso, pontuam que não houve benefício adicional com a adição de RBV ou na extensão da duração do tratamento para 24 semanas.



Limitações: A população estudada não incluiu pacientes com cirrose descompensada. O estudo foi financiado pela empresa Gilead Sciences.

Afdhal 2014b

Trata-se de ECR de fase III, multicêntrico, randomizado e aberto, que avaliou a eficácia e a segurança de uma combinação de dose fixa de LDV/SOF. O estudo selecionou pacientes com HCV GT 1, incluindo aqueles com cirrose compensada, os que não alcançaram SVR12 após o tratamento com PEG-IFN + RBV + inibidor de protease ou PEG-IFN + RBV, em tratamentos de 12 ou 24 semanas. Os pacientes (n = 440) foram randomizados em quatro grupos de tratamento: LDV/SOF por 12 semanas, LDV/SOF+RBV por 12 semanas, LDV/SOF por 24 semanas ou LDV/SOF+RBV durante 24 semanas. Os desfechos avaliados foram SVR12 e 24 (RNA<25 UI/ml). As taxas de SVR12 foram de 94,0%, 96,0%, 99,0% e 99,0%, nos grupos que receberam LDV/SOF sem ou com RBV por 12 ou 24 semanas, respectivamente. Em todos os grupos, as taxas de resposta foram semelhantes entre os pacientes com GT 1a e 1b, tanto entre os pacientes que tinham recebido previamente PEG-IFN + RBV e aqueles que tinham recebido um regime de inibidor de protease, quanto entre os pacientes sem resposta a um tratamento prévio e aqueles com falha ou recidiva. Entre os pacientes com cirrose que receberam 12 semanas de tratamento, as taxas de SVR12 foram de 86,0% e 82,0% para aqueles que receberam LDV/SOF sem ou com RBV, respectivamente. Entre os pacientes sem cirrose que receberam 12 semanas de tratamento, as taxas de SVR12 foram de 95,0% e 100,0% para aqueles que receberam LDV/SOF sem ou com RBV, respectivamente. Entre os pacientes que receberam o tratamento por 24 semanas, as taxas de resposta foram semelhantes em pacientes com cirrose e sem cirrose. Além disso, a diferença das taxas de resposta entre os pacientes com cirrose que receberam 12 ou 24 semanas de tratamento foi significativa. A maioria dos indivíduos apresentou EA, sendo a maioria deles considerados leves a moderados. Os EA mais comuns foram fadiga, dor de cabeça, náusea e insônia. Os autores concluíram que o tratamento contendo LDV/SOF resultou em altas taxas de SVR12 entre os pacientes com GT 1 que não tinham apresentado resposta a um tratamento prévio à base de interferon (IFN).

Limitações: O estudo foi financiado pela empresa Gilead Sciences.



Backus 2016a

Backus e colaboradores realizaram um estudo com objetivo de avaliar a efetividade comparativa de LDV/SOF \pm RBV *versus* ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir \pm RBV (OMV/PTVr/DSV + RBV) em pacientes com HCV GT 1. Foi conduzida uma análise por intenção de tratar em um grupo de pacientes com HCV GT 1 iniciando o tratamento de 8 ou 12 semanas com LDV/SOF \pm RBV ou OMV/PTVr/DSV \pm RBV por 12 semanas. A SVR requereu um RNA abaixo do limite de quantificação pelo menos 10 semanas após o tratamento. Seis mil novecentos e sessenta e um pacientes iniciaram o tratamento com LDV/SOF (n=4.478), LDV/SOF + RBV (n= 1.269), OMV/PTVr/DSV (n= 297), e OMV/PTVr/DSV + RBV (n=917) em 126 unidades do *U.S. Department of Veteran Affairs*. Entre os pacientes tratados com LDV/SOF, 3,6% (n=159) descontinuaram o tratamento antes das 8 semanas, 32,7% (n= 1.464) foram tratados por 8 semanas, 1,7% (n=77) descontinuaram o tratamento entre 8 e 12 semanas e 62,0% (n=2.778) foram tratados por 12 semanas. No total, 94,7% completaram o tratamento em 8 ou 12 semanas. Entre os pacientes que receberam LDV/SOF \pm RBV, 8,1% (103/1.269) descontinuaram o tratamento antes de completar 12 semanas. Entre os pacientes que receberam OMV/PTVr/DSV ou OMV/PTVr/DSV + RBV, 11,4% (34/297) e 15,2% (140/917) dos pacientes, respectivamente, descontinuaram o tratamento antes de completar 12 semanas. Uma quantidade significativamente maior de pacientes tratados com OMV/PTVr/DSV + RBV descontinuaram o tratamento antes de completar 12 semanas de tratamento em comparação com os tratados que receberam LDV/SOF + RBV. Entre os 4.170 pacientes tratados com LDV/SOF, 91,4% alcançaram SVR; entre os 1.220 pacientes tratados com LDV/SOF \pm RBV, 90,0% alcançaram SVR; entre os 283 pacientes tratados com OMV/PTVr/DSV, 95,1% alcançaram SVR e entre os 869 pacientes tratados com OMV/PTVr/DSV + RBV, 85,8% alcançaram SVR. Para pacientes que receberam LDV/SOF, as taxas de SVR diferem significativamente com base nas categorias de raça/etnia, IMC, e FIB-4. Para pacientes que receberam LDV/SOF + RBV, as taxas de SVR diferem significativamente com base no uso de inibidores da bomba de prótons e FIB-4. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na SVR de acordo com as características de linha de base dos pacientes entre os tratados com OMV/PTVr/DSV ou OMV/PTVr/DSV + RBV. Para pacientes que completaram o tratamento em 8 semanas de LDV/SOF ou 12 semanas de LDV/SOF \pm RBV ou OMV/PTVr/DSV \pm RBV, as taxas de SVR foram consistentemente maiores no geral e entre os subgrupos quando comparadas com as taxas de SVR analisadas por intenção de tratar. Em relação ao impacto da duração do tratamento entre os pacientes que receberam LDV/SOF, a taxa de SVR nos pacientes tratados por 8 semanas foi de 91,7% (1.223/1.333) e 94,6% (2.475/2.615) nos pacientes tratados por 12 semanas. Os pacientes, que completaram 12 semanas de tratamento com LDV/SOF + RBV, alcançaram uma taxa de SVR de 92,2% (1.033/1.120),



enquanto os que completaram 12 semanas de tratamento com OMV/PTVr/DSV + RBV tiveram 95,5% (705/738). Os resultados apontaram que as taxas de SVR foram semelhantes à dos ensaios clínicos e foram altas entre todos os subgrupos avaliados.

Limitações: Apesar de ser uma das maiores coortes com pacientes com HCV, não foi possível determinar as razões para descontinuação do tratamento por meio das bases de dados. Além disso, a duração e as taxas iniciais de descontinuação do tratamento foram determinadas com base na quantidade dispensada, que pode superestimar a duração do tratamento, visto que o paciente pode interromper o tratamento por conta própria.

Bourlière 2015

Foi realizado um estudo de fase II, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo, para avaliar a eficácia e segurança de LDV/SOF com ou sem RBV em pacientes com VHC GT 1 e cirrose compensada que não alcançaram SVR após tratamentos sucessivos com PEG-IFN e inibidores de protease. Os pacientes foram randomizados em dois grupos: no grupo 01, receberam placebo por 12 semanas, e, então, receberam LDV/SOF em combinação com RBV por mais 12 semanas. No grupo 02, os pacientes foram tratados com LDV/SOF mais placebo por 24 semanas. O desfecho primário foi a SVR12 após o final do tratamento. Dos 172 pacientes selecionados, 155 foram randomizados, dos quais 77 foram tratados com LDV/SOF + RBV e 78 foram tratados com LDV/SOF. As taxas de SVR12 comparadas com a resposta a tratamentos prévios foram de 97% no grupo LDV/SOF + RBV e 94% no grupo LDV/SOF em pacientes que nunca atingiram HCV-RNA abaixo dos limites de quantificação, *versus* 96% e 100%, respectivamente, em pacientes que atingiram previamente HCV-RNA abaixo dos limites de quantificação. Dos 155 pacientes inscritos e tratados, cinco (3%) tiveram falha virológica: sendo três (4%) dos pacientes no grupo LDV/SOF + RBV (dois por quatro semanas e um por 12 semanas após o final do tratamento) e dois (3%) no grupo LDV/SOF (todos por quatro semanas após o tratamento). A maioria dos pacientes teve pelo menos um EA. Os autores concluíram que LDV/SOF mais RBV por 12 semanas e LDV/SOF por 24 semanas promovem taxas de SVR12 semelhantemente altas em pacientes com HCV GT 1 e cirrose compensada que não responderam ao tratamento prévio.

Limitações: Trata-se de um estudo de Fase II que compara LDV/SOF associado ou não a RBV e placebo. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.



Charlton 2015

Charlton e colaboradores conduziram um estudo de fase II e aberto, para determinar a eficácia e segurança de LDV/SOF+RBV em pacientes com doença hepática avançada, incluindo os que realizaram transplante de fígado. Os pacientes, selecionados em 29 centros clínicos, foram recrutados em duas coortes. A coorte A consistiu em dois grupos de pacientes com cirrose avançada, causada por infecção crônica do HCV, que não realizaram transplante de fígado: o grupo 1 incluiu pacientes com cirrose e insuficiência hepática moderada e o grupo 2 incluiu pacientes com cirrose e insuficiência hepática grave. A coorte B consistiu em cinco grupos de pacientes que realizaram transplante de fígado previamente: o grupo 3 incluiu pacientes sem cirrose, o grupo 4 pacientes com cirrose compensada e insuficiência hepática branda, o grupo 5 pacientes com cirrose e insuficiência hepática moderada, o grupo 6 pacientes com cirrose e insuficiência hepática grave e o grupo 7 pacientes com hepatite colestática fibrosante. Os pacientes foram randomizados para receber por 12 ou 24 semanas LDV/SOF + RBV. O desfecho primário de eficácia foi a taxa de SVR. Dos 417 pacientes avaliados, 337 foram selecionados, dos quais 332 (99%) apresentavam HCV GT 1 e cinco (1%) apresentavam HCV GT 4. As taxas de SVR foram semelhantes nos grupos de 12 e 24 semanas. Treze pacientes (4%) descontinuaram o tratamento com LDV/SOF precocemente devido aos EA e 10 pacientes morreram, principalmente de complicações relacionadas à descompensação hepática. Os autores concluíram que a combinação de LDV/SOF + RBV por 12 semanas produziu taxas altas de SVR12 em pacientes com doença hepática avançada, incluindo os com cirrose descompensada antes e após o transplante de fígado.

Limitações: Trata-se de um estudo de fase II sem comparador. Além disso, o estudo foi financiado pela Gilead Sciences.

Calleja 2017

Calleja e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo investigar a eficácia e a segurança de OMV/PTVr/DSV ± RBV (n=1.567) e LDV/SOF ± RBV (n=1.758), na prática clínica do mundo real. O estudo incluiu pacientes de 35 centros com HCV GT 1 registrados em uma grande base de dados nacional na Espanha. As taxas de SVR em 12 semanas foram de 96,8% com OMV/PTVr/DSV ± RBV e de 95,8% com LDV/SOF ± RBV. As taxas de EA e descontinuação do tratamento por EA foram de 5,4% e 1,7% com OMV/PTVr/DSV ± RBV e 5,5% e 1,5% com LDV/SOF ± RBV, respectivamente. O estudo concluiu que, nesta grande coorte de pacientes tratados em ambiente de mundo real na Espanha,



OMV/PTVr/DSV e LDV/SOF obtiveram resultados semelhantes nas taxas de SVR12, comparáveis às observadas em ensaios clínicos randomizados, com perfis de segurança igualmente bons.

Limitações: Este estudo não permite comparações diretas entre os dois regimes de tratamento OMV/PTVr/DSV ± RBV e LDV/SOF ± RBV. Os autores pontuam que os resultados devem ser interpretados com cautela, dada a falta de um monitoramento dos pacientes. Além disso, o estudo apresenta limitações na coleta dos dados e consulta aos registros, descritos pelos próprios pesquisadores. O estudo é retrospectivo e foi financiado pela Gilead Sciences.

Butt 2017

Um estudo foi conduzido com o objetivo de avaliar o efeito dos regimes de OMV/PTVr/DSV e LDV/SOF sobre a mortalidade. Na coorte americana de veteranos infectados pelo HCV (ERCHIVES), foram identificados os pacientes tratados com OMV/PTVr/DSV ou LDV/SOF, excluindo aqueles com coinfeção pelo HIV, positividade para o antígeno de superfície da hepatite B, carcinoma hepatocelular, falta de RNA do HCV ou FIB-4. Para cada caso, foi identificado um controle sem tratamento. O desfecho primário avaliado foi a sobrevida. Foram identificados 5.497 pacientes em tratamento com LDV/SOF e 6.970 pessoas pareadas não tratadas. No grupo LDV/SOF, 63,8% dos pacientes tinha infecção pelo HCV GT 1a e 17,2% pelo HCV GT 1b. A proporção de pessoas que morreram foi maior no grupo não tratado em comparação com o grupo LDV/SOF (1,4% no grupo LDV/SOF e 2,5% nos controles). Uma porcentagem significativamente maior de pacientes tratados sobreviveu a 18 meses de seguimento em comparação com os controles não tratados. Na análise de regressão multivariada, o tratamento com qualquer regime e obtenção da SVR foram associados a taxa de mortalidade significativamente menor. O estudo concluiu que o tratamento com LDV/SOF e OMV/PTVr/DSV estão associados a um benefício de mortalidade significativo, aparente nos primeiros 18 meses de tratamento.

Limitações: Trata-se de um estudo comparativo cujo objetivo foi avaliar a sobrevida e não SVR12. Além disso, não incluiu pacientes com potenciais complicadores para tratamento. Além disso, os resultados não apresentam benefícios adicionais do LDV/SOF quando comparado a OMV/PTVr/DSV sobre a mortalidade. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.



Ferreira 2016

Ferreira e colaboradores conduziram uma revisão sistemática com metanálise para comparar a eficácia e a segurança dos regimes de tratamento com LDV/SOF com ou sem RBV em pacientes infectados com HCV GT 1. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed/MEDLINE, Scopus, *Cochrane Library*, *International Pharmaceutical Abstracts* e *Web of Science* adicionada de uma pesquisa manual. Não foram utilizados filtros para idioma ou data de publicação. Foram incluídos apenas ECR avaliando o uso de LDV/SOF com ou sem RBV para o tratamento de hepatite C crônica. Além disso, para serem elegíveis, os ECR deveriam incluir pacientes infectados com HCV GT 1, sem comorbidades, com ou sem cirrose. Os pacientes poderiam já terem sido tratados ou serem virgens de tratamento. Os ECR avaliaram a eficácia por meio da SVR em 4 e 12 semanas, além da recidiva viral e desfechos de segurança (qualquer EA, EA graves, descontinuação devido à EA, anemia e rash). Foi realizada uma análise de subgrupo avaliando a SVR12 incluindo apenas pacientes com cirrose. Sete estudos foram avaliados. Os pacientes foram tratados com maior frequência por 12 semanas (53%), seguido por 24 semanas (28,5%) e oito semanas (18,3%); 71% dos pacientes estavam infectados com HCV GT 1a e 29% com o GT 1b. A maioria dos pacientes não apresentou cirrose (80%) e era virgem de tratamento (67%). A metanálise convencional de comparação por pares dos desfechos de eficácia entre os sete estudos não apresentou diferenças significativas na eficácia entre LDV/SOF *versus* LDV/SOF + RBV. Além disso, a heterogeneidade foi baixa para cada análise. LDV/SOF + RBV demonstrou um pior perfil de segurança em comparação com LDV/SOF sem RBV para qualquer EA. Os dados agrupados dos sete estudos indicaram que a incidência de qualquer EA foi significativamente maior com LDV/SOF + RBV em comparação com LDV/SOF. Os autores concluíram que a administração de LDV/SOF + RBV em pacientes virgens de tratamento com ou sem cirrose, e em pacientes sem cirrose e com tratamento prévio, não promoveu benefícios adicionais significativos. Ademais, ainda não está claro se os pacientes com cirrose previamente tratados poderiam se beneficiar da terapia combinada.

Limitações: A revisão sistemática objetivou avaliar a eficácia e segurança da adição ou não de RBV ao tratamento.

Kowdley 2014

O estudo ION-3 é um ECR de fase III, multicêntrico, randomizado e aberto, envolvendo pacientes não tratados previamente, com infecção pelo HCV GT 1, sem cirrose, para avaliar a duração do tratamento.



Foi avaliado o regime de tratamento com LDV/SOF, administrado durante 8 semanas com ou sem RBV em comparação com LDV/SOF sozinho administrado durante 12 semanas, por meio do SVR12 (desfecho primário). Um desfecho secundário foi a avaliação da não inferioridade de 8 semanas de LDV/SOF *versus* outros regimes de tratamento. O critério para o desfecho primário foi cumprido em todos os três grupos de tratamento, com taxas de SVR superiores à taxa de controle histórico ajustado de 60%. A taxa de SVR foi de 94% com 8 semanas de LDV/SOF, 93% com 8 semanas de LDV/SOF + RBV e 95% com 12 semanas de LDV/SOF. Em comparação com a taxa de SVR no grupo que recebeu 8 semanas de LDV/SOF, a taxa no grupo de 12 semanas foi de 1 ponto percentual mais elevado e a taxa no grupo que recebeu 8 semanas de LDV/SOF + RBV foi de 1 ponto percentual inferior. Esses resultados indicaram a não inferioridade do esquema de tratamento com 8 semanas de LDV/SOF, com base em uma margem de não-inferioridade de 12 pontos percentuais. Na análise secundária de não inferioridade, a taxa de SVR entre os pacientes que receberam 8 semanas de LDV/SOF sem RBV não foi inferior para as taxas de resposta nos outros dois grupos de tratamento. Pacientes com características historicamente associadas a uma má resposta ao tratamento baseado em IFN - GT IL28B não-CC, carga viral elevada no início do estudo, raça negra e HCV GT 1a - tiveram taxas de SVR semelhantes àsquelas obtidas entre os pacientes sem essas características. Entre os pacientes que receberam 8 semanas de LDV/SOF isolado, as taxas de resposta em todos os subgrupos variaram de 89% a 100%. Um total de 10 pacientes tiveram EA graves. O estudo concluiu que, nesse ECR de fase III, 8 semanas de tratamento com um regime único de LDV/SOF resultou em uma alta taxa de SVR em pacientes não tratados previamente, com GT 1, sem cirrose. Os resultados mostraram ainda que a RBV aumentou os EA, sem melhora na eficácia. Além disso, os autores relataram que o tratamento com LDV/SOF por 12 semanas não foi mais eficaz do que o tratamento por 8 semanas.

Limitações: O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.

Ioannou 2016

Ioannou e colaboradores conduziram um estudo de mundo real para avaliar a eficácia real de SOF, LDV/SOF e paritaprevir/ritonavir/ombitasvir and dasabuvir (PrOD) no tratamento de diferentes subgrupos de pacientes infectados com o HCV GT 1, 2, 3, ou 4. Para tal, realizaram uma análise retrospectiva de dados de 17.487 pacientes com infecção pelo HCV (13.974 com GT 1; 2.131 com o GT 2; 1.237 com o GT 3 e 135 com o GT 4) que iniciaram o tratamento com SOF (n = 2.986), LDV/SOF (n = 11.327), ou PrOD (n = 3.174), com ou sem RBV, em sistema de saúde nos Estados Unidos. No grupo,



32% dos indivíduos tinham diagnóstico de cirrose (9,9% com cirrose descompensada), 36% tinham uma pontuação FIB-4 > 3,25 (indicador de cirrose), e 29% tinham recebido tratamento prévio. A SVR12 foi alcançada por 92,8% de pacientes com GT 1 (sem diferença significativa entre LDV/SOF e OMV/PTVr/DSV). Entre os pacientes com cirrose, 90,6% dos pacientes com GT 1 atingiram SVR12. Entre os pacientes previamente tratados, 92,6% com o GT 1 alcançaram a SVR12. Entre aqueles com tratamento prévio, 92,8% com o GT 1 alcançaram uma SVR12. Regimes de 8 semanas de LDV/SOF produziram SVR12 em 94,3% dos pacientes elegíveis com GT 1. O estudo concluiu que um elevado número de pacientes com infecções por HCV GT 1-4 (variando de 75% a 93%) alcançaram a SVR12, aproximando-se dos resultados de ensaios clínicos, especialmente com o GT 1. O regime de 8 semanas de LDV/SOF, segundo os autores, também se mostrou eficaz para pacientes elegíveis com GT 1, podendo gerar uma potencial economia de recursos.

Limitações: Trata-se de um estudo retrospectivo. Além disso, não estavam disponíveis dados SVR de 9% dos pacientes, o que apesar de poder superestimar os dados disponíveis, isso é considerado improvável pelos autores do estudo.

Manns 2016

Manns e colaboradores realizaram um estudo de fase II, aberto com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia de LDV/SOF + RBV em pacientes com HCV GT 1 ou 4 e doença hepática avançada. Os pacientes foram selecionados em duas coortes. A coorte A consistiu em pacientes que não haviam realizado transplante de fígado e com cirrose descompensada com insuficiência hepática moderada ou insuficiência hepática grave. A coorte B consistiu de cinco grupos de pacientes que realizaram transplante de fígado previamente: o grupo 3 consistiu em pacientes que não tiveram cirrose, o grupo 4 incluiu pacientes que tiveram cirrose compensada e insuficiência hepática branda (Child-Pugh classe A), o grupo 5 incluiu pacientes com cirrose descompensada e insuficiência hepática moderada (Child-Pugh classe B), o grupo 6 incluiu pacientes com cirrose descompensada e insuficiência hepática grave (Child-Pugh classe C), e o grupo 7 incluiu pacientes com hepatite colestatística fibrosante. O desfecho primário de eficácia foi a proporção de pacientes que atingiram SVR12. Os desfechos secundários incluíram melhora nos escores Child-Pugh e MELD em 12 semanas após o tratamento para todos os pacientes que alcançaram SVR12. O desfecho primário de segurança foi a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento durante o estudo devido aos EA. O estudo avaliou 398 pacientes, dos quais 333 receberam pelo menos uma dose do tratamento em estudo. Destes 333 pacientes, 296



(89%) estavam infectados com HCV GT 1 e 37 (11%) GT 4. Na coorte A, entre os pacientes com HCV GT 1 e Child-Pugh classe B que não realizaram transplante, a SVR12 foi atingida por 20 (87%) dos 23 pacientes tratados em 12 semanas e por 22 (96%) dos 23 pacientes tratados em 24 semanas. Para os pacientes com HCV GT 1 e Child-Pugh classe C, a SVR12 foi atingida por 17 (85%) dos 20 pacientes tratados em 12 semanas e 18 (78%) dos 23 pacientes tratados em 24 semanas. Na coorte B, entre os pacientes com HCV GT 1 que realizaram transplante de fígado, sem cirrose, a SVR12 foi atingida por 42 (93%) dos 45 pacientes tratados em 12 semanas e 44 (100%) dos 44 pacientes tratados em 24 semanas. Nos pacientes que realizaram transplante de fígado com Child-Pugh classe A, a SVR12 foi alcançada por 30 (100%) dos 30 pacientes tratados em 12 semanas e 27 (96%) dos 28 pacientes tratados em 24 semanas. Nos pacientes que realizaram transplante de fígado, com Child-Pugh classe B, a SVR12 foi atingida por 19 (95%) dos 20 pacientes tratados em 12 semanas e 20 (100%) dos 20 pacientes tratados em 24 semanas. Dos pacientes com Child-Pugh classe C, um (50%) dos dois pacientes tratados em 12 semanas, e quatro (80%) de cinco pacientes tratados em 24 semanas atingiram a SVR12. Todos os cinco pacientes com hepatite colestática fibrosante (3 tratados em 12 semanas e 2 tratados em 24 semanas) atingiram a SVR12. Sete pacientes (2%) descontinuaram o tratamento precocemente devido aos EA e dezessete pacientes morreram durante o estudo. Os autores concluíram que LDV/SOF + RBV é um tratamento efetivo para pacientes com HCV GT 1 ou 4 e doença hepática avançada, incluindo os pacientes com função hepática descompensada, antes e após a realização de transplante renal.

Limitações: Trata-se de um estudo de fase II sem comparador que avalia LDV/SOF + RBV. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Mizokami 2015 – Japão

Um ECR de fase III, randomizado, aberto e que incluiu pacientes de 19 centros no Japão, avaliou a eficácia e a segurança de LDV/SOF com e sem RBV durante 12 semanas em pacientes japoneses sem tratamento prévio e também previamente tratados para a infecção por HCV GT 1. Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber ou LDV/SOF ou LDV/SOF+RBV durante 12 semanas. O desfecho primário foi a SVR12 após o término do tratamento, avaliada em todos os pacientes que foram randomizados e receberam pelo menos, uma dose do medicamento. A SVR12 foi alcançada em todos os 171 pacientes (100%; 83 sem tratamento prévio e 88 tratados previamente) que receberam LDV/SOF e 167 de 170 pacientes (80/83 sem tratamento prévio e 87/87 tratados previamente) que



receberam LDV/SOF+RBV. Dos 76 pacientes com variantes de resistência NS5A na linha de base, 75 (99%) obtiveram a SVR12. Dois (1,2%) de 170 pacientes no grupo de tratamento com LDV/SOF+RBV descontinuaram por EA. Dentre os pacientes incluídos, 240 (70%) apresentaram eventos adversos, sendo a maioria deles considerados leves. Os eventos adversos mais frequentes foram resfriado comum, anemia e dor de cabeça. Os eventos adversos foram maiores em pacientes recebendo LDV/SOF + RBV do que aqueles que receberam somente LDV/SOF. Os pesquisadores concluíram que, embora os regimes existentes para o tratamento do HCV sejam efetivos para muitos pacientes, as necessidades médicas não atendidas permanecem.

Limitações: O estudo compara LDV/SOF associado ou não a RBV durante 12 semanas de tratamento e apresenta um tamanho amostral pequeno. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Naggie 2015

ION-4 é um estudo multicêntrico de fase III, com grupo único e aberto, que envolveu pacientes coinfectados com HIV-1 e HCV GT 1 ou 4 que receberam regime antirretroviral de tenofovir e emtricitabina com efavirenz, rilpivirina ou raltegravir. Todos os pacientes receberam LDV/SOF durante 12 semanas. Pacientes com recidiva virológica após completar o tratamento foram considerados elegíveis para o retratamento com LDV/SOF+RBV por 24 semanas. O desfecho primário foi a SVR12 após o término da terapia. Dos 335 pacientes incluídos e que iniciaram o tratamento, 75% estavam infectados com HCV GT1a, 23% com o GT 1b e 2% com o GT 4. No geral, 322 pacientes (96%) tiveram uma SVR12 após o fim do tratamento, incluindo taxas de 96% em pacientes com GT 1a e 96% naqueles com GT 1b. As taxas de SVR foram semelhantes, independentemente do tratamento anterior ou da presença de cirrose. Dos 13 pacientes que não atingiram a SVR, 10 tiveram recidiva depois do final do tratamento. No geral, 257 pacientes (77%) apresentaram pelo menos um EA, sendo a maioria considerado como leve a moderado. Os EA mais comuns foram dor de cabeça, fadiga, diarreia e náusea. Um total de 80 pacientes tiveram 15 eventos adversos graves; os únicos eventos adversos graves que aconteceram em mais de um paciente foram carcinoma hepatocelular (2 pacientes) e trombose da veia porta (2 pacientes). Os autores concluíram que a combinação de LDV/SOF durante 12 semanas trouxe altas taxas de SVR em pacientes com GT 1 ou 4, coinfectados com HIV-1, incluindo aqueles que tiveram insucesso no tratamento anterior ao receber regimes que incluíram medicamentos DAAs e aqueles com cirrose.

Limitações: O estudo compara o tratamento LDV/SOF com ou sem RBV em pacientes tratados com antirretrovirais. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.



Tao 2017

Uma revisão sistemática com metanálise foi realizada para avaliar a eficácia e segurança da associação da RBV ao tratamento com LDV/SOF em pacientes com GT 1. Foram incluídos sete estudos envolvendo 2.626 pacientes com HCV GT 1, sendo alguns com cirrose. A adição de RBV ao LDV/SOF não melhorou significativamente a SVR12. Além disso, não houve diferença significativa na incidência de descontinuação do tratamento entre a terapia com LDV/SOF e LDV/SOF + RBV. O tratamento com LDV/SOF + RBV apresentou taxa significativamente maior de EA. Os autores concluíram com a metanálise que a terapia baseada em LDV/SOF é um tratamento seguro e eficaz para pacientes com HCV GT 1 e que a adição de RBV a LDV/SOF pode aumentar a toxicidade, sem alcançar, contudo, uma melhora da eficácia.

Limitações: O estudo busca avaliar a adição de RBV ao tratamento combinado de LDV/SOF.

Younossi 2016a

Younossi e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o impacto do LDV/SOF com ou sem RBV nos escores desfechos relatados por pacientes GT 1 com cirrose que haviam falhado em tratamento prévio. Além disso, foram avaliadas as diferenças nos escores de desfechos relatados por paciente entre o regime de tratamento com LDV/SOF e placebo. Os desfechos relatados por pacientes foram coletados como desfechos secundários durante o estudo SIRIUS e avaliados a partir de quatro instrumentos (*Short Form 36* [SF-36], *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* [FACIT-F], *Chronic Liver Disease Questionnaire-Hepatitis C Virus* [CLDQ-HCV], *Work Productivity and Activity-Specific Health Problem* [WPAI:SHP]). Os questionários foram auto administrados na visita antes do início das atividades do estudo (dia 1), nas semanas de tratamento 4, 12, 16, 24 e nas visitas de seguimento em 4, 12 e 24 semanas após o tratamento. Participaram do estudo pacientes com HCV, com falha terapêutica anterior e com cirrose compensada (n = 154). Os pacientes receberam 24 semanas de LDV/SOF ou 12 semanas de placebo seguido de 12 semanas de LDV/SOF + RBV. Os autores relataram cegamento tanto para a equipe quanto para os pacientes em relação aos níveis de HCV-RNA e tratamento em estudo no momento da aplicação dos questionários. Os escores desfechos relatados por pacientes basais foram semelhantes entre os dois braços do estudo. Os pacientes que receberam LDV/SOF mostraram melhora em vários desfechos relatados por pacientes



(predominantemente relacionados à saúde mental); não foi observada nenhuma redução nos desfechos relatados por pacientes da linha de base e nenhum resultado de desfechos relatados por pacientes foi inferior ao placebo. Nas 12 semanas seguintes, os pacientes que receberam LDV/SOF continuaram a melhorar os desfechos relatados por pacientes, enquanto os pacientes que receberam LDV/SOF + RBV tiveram menos ganhos ou nenhuma melhoria nos resultados. No entanto, independentemente do tratamento, os pacientes (n=149) tiveram melhora significativa em todos os aspectos dos desfechos relatados por paciente (até + 12,2% no pós-tratamento da semana 12, até + 16,9% na semana 24). Os autores concluíram que os pacientes cirróticos previamente tratados apresentaram uma melhora notável de seus desfechos relatados por pacientes durante o tratamento com LDV/SOF. Além disso, os autores pontuam que alcançar a SVR12 está associada a uma melhora significativa de desfechos relatados por pacientes, especialmente na semana 24 pós-tratamento. Além disso, há uma certa dificuldade para tratar grupos de pacientes com hepatite C crônica.

Limitações: O objetivo deste estudo foi realizar uma avaliação de pacientes tratados com LDV/SOF associado ou não a RBV por meio de escores desfechos relatados por pacientes. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Terrault 2016

Terrault e colaboradores analisaram dados de um estudo observacional, prospectivo, multicêntrico com o objetivo de determinar a SVR12 em mundo real após o tratamento com regimes contendo LDV/SOF e identificar fatores associados à falha do tratamento. Foram considerados elegíveis os pacientes com idade ≥ 18 anos, infectados com HCV GT 1 e tratados com LDV/SOF ou LDV/SOF + RBV. Para serem incluídos na análise, os pacientes deveriam ter realizado o tratamento com LDV/SOF antes de janeiro de 2016. A população analisada (n=2.099) foi composta de pacientes na população avaliável com resultado virológico. O desfecho de eficácia foi a SVR12. Os desfechos de segurança incluíram EA comuns ao uso de LDV/SOF: fadiga, cefaleia, náusea, anemia, eventos cardíacos, necessidade de redução das doses de RBV ou descontinuação e morte. Antes de janeiro de 2016, 2.356 pacientes terminaram o tratamento com regime contendo LDV/SOF \pm RBV; 2.289 pacientes completaram o tratamento e 67 (2,8%) descontinuaram o tratamento precocemente. Trinta e quatro por cento dos pacientes que completaram o tratamento tiveram tempo de seguimento insuficiente para avaliar a SVR12. Dos 2.255 pacientes na população avaliável, 2.180 tiveram os resultados do tratamento disponíveis, e a taxa global foi de 93%. A taxa de SVR12 foi de 96% entre os 1.788 pacientes tratados



com LDV/SOF e 97% entre os 311 pacientes tratados com LDV/SOF + RBV. No grupo LDV/SOF, as taxas SVR12 foram de 96% nos tratados por 8 semanas (271 de 282), 97% nos pacientes tratados por 12 semanas (881 de 910) e 95% nos pacientes tratados por 24 semanas (486 de 510). No grupo LDV/SOF + RBV, as taxas de SVR12 foram de 97% com o tratamento de 12 semanas (206 de 212) e 95% com o tratamento de 24 semanas. A maioria das falhas ao tratamento ocorreu devido às recidivas. Dos pacientes tratados com LDV/SOF + RBV, 39% tiveram redução de dose de RBV e 9% descontinuaram o uso de RBV. As taxas de SVR nos pacientes que não tiveram mudanças, redução e descontinuação foram de 95,7%, 98,4% e 96,3%, respectivamente. Entre os pacientes tratados com LDV/SOF, as taxas de SVR12 variaram de acordo com a presença de cirrose, GT, transplante prévio, história de descompensação hepática e uso de inibidores da bomba de prótons. Dos 2.356 pacientes que terminaram o tratamento, 2,8% (n=67) descontinuaram o tratamento precocemente, com frequência similar de descontinuação de tratamento entre os pacientes tratados com RBV ou não. Ocorreram 13 mortes, das quais 12 foram em pacientes com cirrose, 7 apresentaram cirrose descompensada na linha de base. As causas de morte no grupo LDV/SOF foram atribuídas à insuficiência respiratória aguda, câncer de mama metastático, doença arterial coronariana, hemorragia cerebral, hemorragia subdural, falência múltipla dos órgãos, sepse, choque séptico, overdose de narcótico e um acidente de trânsito. Dois pacientes morreram de causas desconhecidas. Foram reportados EA em 63% e 85% dos pacientes na população avaliável tratada com LDV/SOF e LDV/SOF + RBV, respectivamente, com maior frequência de fadiga e anemia na população tratada com RBV. Três pacientes relataram bradiarritmias. Na população avaliável, os EA foram reportados em 5% e 9% dos pacientes tratados com LDV/SOF e LDV/SOF + RBV, respectivamente. A maioria dos EA ocorreu entre os pacientes com cirrose no *baseline*. Os autores concluíram que os regimes de tratamento com LDV/SOF são altamente efetivos para um amplo espectro de pacientes com HCV GT 1. O uso do regime de tratamento de 8 semanas para os pacientes elegíveis é suportado pelos resultados deste estudo de mundo real. Além disso, os autores pontuam que modificação no uso de inibidores da bomba de prótons pode aumentar as taxas de SVR.

Limitações: Trata-se de um estudo de mundo real que avalia regimes contendo LDV/SOF com ou sem RBV. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Kowdley 2017

Kowdley e colaboradores conduziram um estudo com dados de coortes de mundo real com a finalidade de determinar a eficácia de oito semanas de tratamento com LDV/SOF, além de examinar



as variáveis associadas à recidiva após o tratamento, comparando as eficácias de oito e 12 semanas. Foram utilizados dados de pacientes da Alemanha e dos Estados Unidos, com idade igual ou superior a 18 anos, infecção pelo HCV GT 1, sem tratamento prévio e sem cirrose. Eles receberam LDV/SOF por oito semanas e foram acompanhados para determinar os resultados de SVR. Também foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de seis coortes do mundo real, para comparar a eficácia de oito *versus* 12 semanas de tratamento. No total, 634 pacientes foram tratados por oito semanas com LDV/SOF. As taxas de SVR12 foram de 98,1% na coorte completa e 97,9% entre os pacientes elegíveis para o tratamento. Nos resultados da metanálise de seis coortes do mundo real, composta por 5.637 pacientes, os autores encontraram um risco similar de recidiva entre 8 e 12 semanas de tratamento com LDV/SOF. O estudo concluiu que 8 semanas de tratamento com LDV/SOF é eficaz em pacientes adequadamente selecionados.

Limitações: O estudo apresenta resultados comparativos apenas do LDV/SOF em oito e 12 semanas de tratamento. Além disso, tem colaboradores da Gilead Sciences.

Kwok 2016

Kwok e colaboradores realizaram um estudo multicêntrico, de mundo real, para avaliar a eficácia e segurança de LDV/SOF no cenário de pós-transplante. Foram tratados 204 pacientes (72% do sexo masculino, 68% caucasianos, 66% GT 1a, 21% de METAVIR F3-F4, 49% previamente tratados). A duração média entre o transplante e o início do tratamento foi de 4,8 anos. Entre os pacientes com dados de SVR12, 92% tinham infecção pelo GT 1 (69% de 1a e 23% de 1b). A taxa global de SVR12 foi de 96%, sendo de 100% e 96,0%, em pacientes tratados com 8 e 12 semanas de LDV/SOF, respectivamente. Quanto aos EA, foi observado um episódio de rejeição leve, devido ao aumento da dosagem de imunossupressão. Não houve perda de enxerto atribuída ao tratamento do HCV. Quatro mortes ocorreram não relacionadas ao tratamento. O estudo concluiu que LDV/SOF, com ou sem RBV, durante oito, 12 ou 24 semanas nos pacientes pós transplante de fígado, foi eficaz e seguro.

Limitações: O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.



4.5.3 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO

Shin 2017

Shin e colaboradores realizaram uma coorte retrospectiva de pacientes adultos com HCV GT1 que utilizaram regimes de tratamento baseados em SOF, no *Virginia Mason Medical Center*. Um total de 343 pacientes foram incluídos, dos quais 155 receberam LDV/SOF, 154 receberam SOF/SIM e 34 receberam SOF/Interferon + RBV. Desses, 50,1% eram cirróticos e 43,1% apresentaram falha prévia ao tratamento. Apenas quatro eram coinfectados com HIV. Os desfechos avaliados foram SVR12 (HCV RNA <12 IU/mL) e EA. A taxa SVR foi de 92,2% para SOF/LDV, 87,0% para SOF/SIM e 82,4% para SOF/PEG/RBV. Comparado com pacientes cirróticos, os pacientes sem cirrose tiveram maior SVR (96,8% vs 85,5%, SOF/LDV; 98,2% vs 80,6%, SOF/SIM; 86,4% vs 75,0%, SOF/PEG + RBV). Os EA mais comumente observados foram cefaleia, fadiga, insônia, anorexia e náusea. Não foi verificada a ocorrência de EA graves. Os autores concluíram que os regimes baseados em SOF alcançaram altas taxas de SVR, especialmente quando combinadas com outras alternativas antivirais.

Limitações: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo realizado em uma única população.

Bhattacharya 2017

Bhattacharya e colaboradores avaliaram, por meio de um estudo observacional retrospectivo, a eficácia de LDV/SOF±RBV e OMV/PTVr/DSV ±RBV em pacientes com HCV/HIV GT1 pertencentes à coorte *Veterans Affairs' Clinical Case Registry*. O estudo avaliou 996 pacientes, sendo 757 tratados com LDV/SOF, 138 com LDV/SOF+RBV, 28 com OMV/PTVr/DSV e 73 com OMV/PTVr/DSV +RBV. Desse total, 766 pacientes foram avaliados quanto à SVR12, sendo a resposta global de 94,3%. Para o grupo de pacientes utilizando LDV/SOF a SVR12 foi de 95,3%, LDV/SOF+RBV 90,8%, OMV/PTVr/DSV 95,7%, OMV/PTVr/DSV+RBV 90,9%. Em todas as análises de subgrupos não foram observadas diferenças estatisticamente significantes para SVR12. Os autores concluem que as taxas de SVR12 foram comparáveis às dos ensaios clínicos.

Limitação: Trata-se de um estudo observacional retrospectivo. O autor principal do estudo declarou receber auxílio de diversas indústrias.



Zhu 2016

Zhu e colaboradores realizaram uma RS com metanálise indireta de ECR para comparar antivirais de ação direta em pacientes virgens de tratamento com HCV GT1. Os desfechos avaliados foram eficácia relativa entre as intervenções, medida em SVR12 e 24, e a incidência de EA comuns, incluindo fadiga, náusea, insônia ou cefaleia. Foram incluídos 22 estudos para a metanálise, que contemplavam as intervenções SIM/Interferon+RBV, beclabuvir/Interferon+RBV, telaprevir/Interferon+RBV, faldaprevir/Interferon+RBV, DCV/Interferon+RBV, LDV/SOF, LDV/SOF/Interferon+RBV, LDV/Interferon+RBV e Interferon+RBV com duração de tratamento entre oito e 48 semanas. Na análise realizada DCV/Interferon+RBV mostrou-se mais eficaz no alcance de SVR12 e 24 (OR: 8,90), mas também está associada a um aumento na incidência de insônia e cefaleia. Entre todos os pares avaliados, apenas aqueles que continham LDV/SOF/Interferon+RBV foram associados a uma diminuição da SVR12, quando comparados a Interferon+RBV (OR: 0,78) e LDV/SOF (OR: 0,75). A associação LDV/SOF com ou sem RBV foi associado a maior incidência de fadiga e náusea (OR: 2,13).

Limitações: Os estudos incluídos na revisão possuíam heterogeneidade moderada. Além disso, foram comparados resultados de SVR12 e 24 para diferentes períodos de tratamento, sem análise de subgrupos, tendo sido comparados, por exemplo, estudos com 8 e 48 semanas de tratamento, fato esse demonstrado pelos amplos intervalos de confiança. O comparador em comum utilizado foi Interferon+RBV, tratamento já em desuso.

Gane 2016

Gane e colaboradores avaliaram, em um estudo *open-label*, a eficácia do tratamento com LDV/SOF em pacientes com HCV GT1 coinfectados com HBV. Foram incluídos oito pacientes, dos quais dois (25%) eram cirróticos. Todos os oito pacientes (100%) alcançaram SVR12. Os EA mais comuns foram infecção viral (63%), fadiga (25%) e infecção do trato respiratório superior (25%). Os autores pontuam que o período formal de acompanhamento de 24 semanas pode não ter sido suficiente para capturar as reativações tardias da hepatite B após a supressão de HCV. Os autores concluem que os resultados encontrados mostraram altas taxas de SVR e LDV/SOF foi bem tolerado.

Limitações: A amostra do estudo apresentou um número de pacientes incluídos muito pequeno, o que reduz a confiabilidade dos dados e também explica o amplo intervalo de confiança observado. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.



Osinusi 2015

Osinusi e colaboradores descrevem um estudo fase II open-label, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança de LDV/SOF no tratamento de pacientes com HCV GT1, virgens de tratamento, não cirróticos e coinfetados por HIV. Os desfechos avaliados foram SVR12, ocorrência de EA e adesão ao tratamento. Ao todo, 50 pacientes foram incluídos no estudo, dos quais 37 eram tratados com terapia antirretroviral e 13 não. Todos os 13 pacientes virgens de tratamento com antirretroviral alcançaram SVR12 (100%), já dentre aqueles previamente tratados para a infecção por HIV, 97% alcançaram SVR12. No que diz respeito à segurança, todos os pacientes (100%) apresentaram EA, sendo os mais comumente observados: congestão nasal (16%), mialgia (14%), cefaleia (10%) e fadiga (10%). Apenas um paciente apresentou um EA grave (2%): pneumonia. A adesão foi alta durante todo o tratamento.

Limitações: Trata-se de um estudo de fase II, cujo próprio delineamento impõe limitações, como a falta de braço comparador e o tamanho reduzido da amostra. Pacientes com cirrose e que faziam uso de agentes antirretrovirais que apresentam interação com LDV/SOF. Poucos pacientes com baixa contagem de CD4 foram incluídos. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences e os autores declararam receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

Grebely 2016

Grebely e colaboradores descrevem um estudo, cujo objetivo foi avaliar a eficácia e segurança do tratamento com LDV/SOF associado ou não a RBV em pacientes que faziam uso de terapia substitutiva com opioides (TSO) e comparar com aqueles que não recebiam TSO. A análise foi realizada no conjunto de pacientes elegíveis na fase III dos ECR ION-1, ION-2 e ION-3. Um total de 1952 pacientes foram incluídos nos três estudos, desses 70% (4%) faziam uso de TSO e foram elegíveis para a análise apresentada. Desses, 69% receberam LDV/SOF e 31% receberam LDV/SOF+RBV, 90% eram não cirróticos e 89% virgens de tratamento. No grupo de pacientes que fizeram uso de TSO, alcançaram SVR12 94% daqueles que utilizaram LDV/SOF por 12 semanas e 91% entre os que utilizaram LDV/SOF+RBV. Na análise de segurança, 90% dos que utilizaram LDV/SOF por 12 semanas apresentaram EA e 86% entre os que utilizaram LDV/SOF+RBV. A ocorrência de EA graves foi de 4% *versus* 5%. A proporção de pacientes que alcançaram SVR12 foi semelhante entre aqueles que receberam TSO (94%) e os que não receberam (97%). Da mesma forma, não houve diferença em relação à ocorrência de EA, 89% *versus* 80% para qualquer evento adverso e 4% *versus* 3%.

Limitações: Trata-se de uma análise *post hoc* não prevista inicialmente nos protocolos dos ECR



incluídos. Indivíduos que faziam uso ativo de drogas foram excluídos dos estudos, de modo que os resultados não podem ser generalizados para qualquer população de usuários de drogas injetáveis. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences e os autores declararam receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

Colombo 2016

Colombo e colaboradores descrevem um estudo randomizado, *open-label*, fase II, cujo objetivo foi avaliar eficácia e segurança do tratamento com LDV/SOF em pacientes transplantados renais com HCV GT1 e 4 com ou sem cirrose descompensada, virgens ou não de tratamento. Os desfechos avaliados foram SVR12 e ocorrência de EA. Um total de 114 pacientes foram incluídos no estudo e randomizados para receber 12 ou 24 semanas de tratamento. Desses, 91% tinham HCV GT1, 69% eram virgens de tratamento e 15% tinham cirrose compensada. Todos os pacientes alcançaram SVR12. Em relação à segurança, 60% dos pacientes tratados por 12 semanas apresentaram EA e 77% entre aqueles tratados por 24 semanas. Os EA graves foram reportados em 9% dos pacientes com 12 semanas de tratamento e 14% daqueles tratados por 24 semanas. Os EA mais frequentes foram cefaleia (16% *versus* 23%), astenia (14% *versus* 14%), e fadiga (7% *versus* 12%). Os autores concluíram que o tratamento com LDV/SOF foi bem tolerado e parece ter um nível aceitável de segurança em pacientes transplantados renais com HCV GT1 ou 4.

Limitações: Trata-se de um estudo de fase II, cujo próprio delineamento impõe limitações, como a falta de braço comparador e o tamanho reduzido da amostra. Uma pequena porcentagem de pacientes previamente tratados ou cirróticos foram incluídos. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences e os autores declararam receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

Wyles 2015

Wyles e colaboradores realizaram um estudo aberto e multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança do LDV/SOF + RBV por 12 semanas em pacientes com HCV GT 1 que não alcançaram SVR12 após o tratamento em ensaios de fase II e III em regimes com SOF, Peg-IFN e/ou RBV. Foram incluídos 51 pacientes e todos receberam LDV/SOF por 12 semanas. Um total de 98,0% dos pacientes tratados alcançou SVR12. Os EA mais comuns foram fadiga, dor de cabeça e diarreia. Dois pacientes apresentaram EA graves, sendo um relacionado à piora do transtorno bipolar e outro dor no peito, seguidos de anemia e colecistite gangrenosa. Os autores concluíram que os pacientes que não tiveram sucesso em tratamentos anteriores contendo SOF, alcançaram uma alta taxa de SVR12 com a combinação de LDV/SOF + RBV.



Limitações: Trata-se de um estudo com amostra pequena. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Wilson 2016

Wilson e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança do tratamento com LDV/SOF por 12 semanas, em um ECR NIAID SYNERGY fase II, *open-label*. Nesse estudo, foram incluídos 34 pacientes com HCV GT 1, com fibrose hepática em estágio inicial e com falha prévia a terapia com LDV/SOF por quatro ou seis semanas. Um total de 91,2% dos pacientes alcançou SVR12. No que se refere à segurança, 88,0% dos pacientes apresentaram EA, sendo a maioria leves em gravidade. O EA mais comum relatado foi constipação de grau 1. Os autores concluem que os resultados suportam que o retratamento com LDV/SOF é uma opção segura, eficaz e tolerável para infecções por HCV com fibrose hepática em estágio inicial que já falharam na combinação de curta duração com LDV/SOF.

Limitações: Trata-se de um estudo com amostra pequena. Além disso, foi financiado pela Gilead Sciences.

Lawitz 2014

Lawitz e colaboradores avaliaram a eficácia e segurança do LDV/SOF com ou sem RBV em pacientes com HCV GT 1, virgens de tratamento ou previamente tratados com inibidor de protease. Trata-se de duas coortes abertas que envolveram 100 pacientes de um centro clínico no EUA. Na coorte A, foram incluídos 60 pacientes não cirróticos e virgens de tratamento. Esses pacientes foram randomizados em 3 grupos: LDV/SOF durante 8 semanas (grupo 1), LDV/SOF + RBV durante 8 semanas (grupo 2), ou LDV/SOF por 12 semanas (grupo 3). Na coorte B, foram incluídos 40 pacientes previamente tratados e não respondentes a terapia com inibidor de protease. Esses pacientes foram randomizados em dois grupos: LDV/SOF por 12 semanas (grupo 4) ou LDV/SOF + RBV por 12 semanas (grupo 5). Na coorte A, a SVR12 foi alcançada por 95% dos pacientes no grupo 1, por 100% dos pacientes no grupo 2 e por 95,0% dos pacientes no grupo 3. Na coorte B, a SVR12 foi alcançada por 95,0% dos pacientes do grupo 4 e por 100,0% dos pacientes do grupo 5. Um total de 48,0% dos 100 pacientes das duas coortes apresentaram EA, porém os pacientes dos grupos 2 e 5, ou seja, os que receberam concomitantemente RBV, tiveram maiores taxas de EA (grupo 1: 45,0%, grupo 2: 57,0%, grupo 3: 42,0%, grupo 4: 37,0% e grupo 5: 57,0%). Os EA mais comuns foram náuseas, anemia, infecção do trato respiratório superior e dor de cabeça. Foi descrito também um EA grave - anemia -, que pode estar associado ao tratamento com RBV. Os autores sugerem que a combinação de LDV/SOF associado ou não a RBV apresenta eficácia para a maioria dos pacientes infectados por HCV GT 1,



independentemente de tratamento ou presença de cirrose compensada. No entanto, concluem que mais estudos são necessários.

Limitações: Pacientes com cirrose descompensada, com coinfeção por HBV ou HIV foram excluídos do estudo. A amostra possui um n pequeno, principalmente após a estratificação nos cinco grupos. O estudo foi financiado pela Gilead Sciences.

Quadro 14: Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos na nova busca

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SRV12 (IC95%)
Afdhal, 2014a*	HCV GT 1, com ou sem cirrose, sem tratamento prévio.	LDV/SOF por 12 semanas (n=214) LDV/SOF+RBV por 12 semanas (n=217) LDV/SOF por 24 semanas (n=2017) LDV/SOF+RBV por 24 semanas (n=217)	<u>LDV/SOF</u> : 99,0% (IC:96,0-100,0) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 97,0% (IC 94,0 - 99,0) <u>LDV/SOF</u> : 98,0% (IC: 95,0 - 99,0) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 99,0% (IC: 97,0 - 100,0)
Afdhal, 2014b*	HCV GT 1, com ou sem cirrose, que não atingiram RVS na terapia prévia de PEG-INF e RBV, com ou sem inibidor de protease.	LDV/SOF por 12 semanas (n=109) LDV/SOF+RBV por 12 semanas (n=111) LDV/SOF por 24 semanas (n=109) LDV/SOF+RBV por 24 semanas (n=111)	<u>LDV/SOF</u> : 94,0% (IC: 87,0 - 97,0) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 96,0% (IC: 91,0 - 99,0) <u>LDV/SOF</u> : 99,0% (IC: 95,0-100,0)) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 99,0% (IC: 95,0-100,0)
Backus, 2016*	HCV GT 1.	LDV/SOF (n = 4478) LDV/SOF + RBV (n = 1269) OMV/PTVr/DSV (n = 297) OMV/PTVr/DSV + RBV (n = 917)	<u>LDV / SOF por 8 semanas</u> : 91.7% <u>LDV/SOF por 12 semanas</u> : 94.6% <u>LDV /SOF + RBV por 12 semanas</u> : 92,2% <u>OMV/PTVr/DSV por 12 semanas</u> : 98,0 % <u>OMV/PTVr/DSV +RBV por 12 semanas</u> : 95,5%
Bourlière, 2015*	HCV GT 1 e cirrose que não alcançaram RVS após o primeiro tratamento com PEG-IFN e RBV, seguido de tratamento com inibidores de protease	LDV/SOF + RBV + placebo por 12 semanas (n=78) LDV/SOF + placebo por 12 semanas (n=77)	<u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas</u> : 96% (IC: 89,0–99,0) <u>LDV/SOF por 24 semanas</u> : 97% (IC:91,0-99,0)



	mais PEG-IFN e RBV.	LDV/SOF + RBV + placebo por 24 semanas (n=76) LDV/SOF + placebo por 24 semanas (n=77)	
Charlton, 2015*	HCV GT 1 ou 4.	Pacientes não transplantados com cirrose: <ul style="list-style-type: none"> • Child-Pugh B (n=59) • Child-Pugh C: (n=59) Após o transplante: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada (n=162) • Pacientes com cirrose Child-Pugh B (n=52) • Pacientes com cirrose Child-Pugh C (n=9) • Pacientes com hepatite colestática fibrosante (n=6) 	<u>Pacientes não transplantados com cirrose:</u> Child-Pugh B: 87% nos que receberam 12 semanas de tratamento e 89% nos que receberam 24 Child-Pugh C: 86% em 12 semanas e 87% em 24 semanas <u>Após o transplante:</u> Pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada: 96% a 98% Pacientes com cirrose Child-Pugh B: 86% com 12 semanas de tratamento e 88% com 24 semanas Pacientes com cirrose Child-Pugh C: 60% com 12 semanas de tratamento e 75% com 24 semanas Pacientes com hepatite colestática fibrosante: 100%
Calleja, 2017*	HCV GT 1 de uma grande base de dados espanhola.	OMV/PTVr/DSV (n=1.567) LDV/SOF ± RBV (n=1.758)	<u>LDV/SOF ± RBV</u> : 95,8% <u>OMV/PTVr/DSV ± RBV</u> : 96,8%
Butt, 2017*	HCV GT 1.	Não tratados (n=6970) PrOD (n = 1473) LDV/SOF (n = 5497)	PrOD: 94,0% <u>LDV/SOF</u> : 90,7%
Ferreira, 2016*	HCV GT 1.	LDV/SOF ± RBV	>90% em todos os estudos, exceto para 1 estudo LDV/SOF ± RBV (70,0%)
Kowdley, 2014*	HCV GT 1 sem cirrose e sem tratamento prévio. (n=647).	LDV/SOF por 8 semanas (n=215) LDV/SOF + RBV por 8 semanas (n=216) LDV/SOF por 12 semanas (n=216)	<u>LDV/SOF por 8 semanas</u> : 94,0% (IC: 90,0 - 97,0) <u>LDV/SOF + RBV por 8 semanas</u> : 93,0% (IC: 89,0 - 96,0)



			<u>LDV/SOF por 12 semanas</u> : 95,0% (IC: 92,0 - 98,0)
Ioannou, 2016*	HCV GT 1, 2, 3 ou 4.	GT 1 LDV/SOF (n=8140) LDV/SOF + RBV (n=2692) OMV/PTVr/DSV (n=776) OMV/PTVr/DSV + RBV (2366)	<u>Global GT 1</u> : 92,8% <u>LDV/SOF</u> : 95% <u>LDV/SOF + RBV</u> : 92,9% <u>OMV/PTVr/DSV</u> : 98,1% <u>OMV/PTVr/DSV + RBV</u> : 96,3%
Manns, 2016*	HCV GT 1 ou 4 e doença hepática avançada.	LDV/SOF + RBV	Pacientes com VHC GT 1 e Child-Pugh classe B que não realizaram transplante: <u>LDV/SOF+ RBV 12 semanas</u> : 87% (IC: 70,0-96,0) <u>LDV/SOF+ RBV 24 semanas</u> : 96% (IC: 81,0–100,0) Pacientes com VHC GT 1 e Child-Pugh classe C <u>LDV/SOF + RBV 12 semanas</u> : 85% (IC: 66,0–96,0) <u>LDV/SOF +RBV 24 semanas</u> : 78% (IC:60,0–91,0) Pacientes com VHC GT 1 que realizaram transplante de fígado, sem cirrose <u>LDV/SOF + RBV 12 semanas</u> : 93% (IC: 84,0–98,0) <u>LDV/SOF+RBV 24 semanas</u> : 100% (IC: 93,0–100,0)
Mizokami, 2015*	Pacientes japoneses HCV GT 1 sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	LDV/SOF 12 semanas (n=171) LDV/SOF ± RBV 12 semanas (n=170)	<u>LDV/SOF 12 semanas</u> : 100,0% (IC:98,0 - 100,0) <u>LDV/SOF+RBV 12 semanas</u> : 98,0% (IC: 95,0–100,0)
Naggie, 2015*	HCV GT 1 ou 4, coinfectados com HIV-1, com cirrose compensada e aqueles com falha ao tratamento prévio da hepatite com regime	LDV/SOF por 12 semanas (n=335)	<u>GT 1a</u> : 96,0% (IC: 93,0- 98,0) <u>GT 1b</u> : 96% (IC: 89,0- 99,0) <u>GT 4</u> : 100% (IC: 63,0- 100,0)



	contendo IFN, inibidor de protease ou DAAs incluindo SOF.		
Tao, 2017*	HCV GT 1, com ou sem cirrose.	LDV/SOF (n=1396) LDV/SOF + RBV (n=1229)	<u>LDV/SOF</u> : 96,6% <u>LDV/SOF + RBV</u> : 96,5% Sem diferença estatística entre os grupos (RR = 1.00, 95%IC 0.99-1.01, p = 0.99)
Younossi, 2016a*	HCV GT 1 com cirrose que haviam falhado em tratamento prévio.	LDV/SOF (n=78) Placebo e depois LDV/SOF + RBV (n=76)	<u>Pacientes tratados com LDV/SOF</u> : 97,4% <u>Pacientes tratados com placebo e depois LDV/SOF + RBV</u> : 96,1% Valor de p=0,63
Terrault, 2016*	HCV GT 1	LDV/SOF (n= 1927) LDV/SOF + RBV (328)	<u>LDV/SOF</u> : 96,0 % (IC: 95; 0-97,0) <u>LDV/SOF + RBV</u> : 97% (IC: 94,0 - 98,0)
Kowdley, 2017*	HCV GT 1, sem cirrose e sem tratamento prévio.	LDV/SOF por 8 semanas (n=634)	<u>Todos os pacientes</u> : 98,1% (IC: 97,0-99,1) <u>Apenas pacientes considerados elegíveis para 8 semanas de tratamento</u> : 97,9% (IC: 96,8-99,1)
Kwok, 2016*	HCV recidivante após transplante de fígado.	LDV/SOF por 8 semanas (n=7) LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=39) LDV/SOF por 12 semanas (n= 69) LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=6) LDV/SOF por 24 semanas (n=41)	<u>LDV/SOF por 8 semanas</u> : 86,0% <u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas</u> : 97,0% <u>LDV/SOF por 12 semanas</u> : 94,0% <u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas</u> : 100,0% <u>LDV/SOF por 24 semanas</u> : 95,0%
Shin, 2017	HCV GT 1, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento e coinfectados ou não com HIV.	LDV/SOF por 12 semanas (n = 155) SOF + SIM por 12 semanas (n = 154) SOF + Interferon + RBV por 12 semanas (n = 34)	<u>LDV/SOF</u> : 92,2% <u>SOF + SIM</u> : 87,0% <u>SOF + peginterferon (PEG) + RBV</u> : 82,4%
Bhattacharya, 2017	HCV GT 1 coinfectados	LED/SOF por 12 semanas (n=757) LED/SOF+RBV por 12 semanas (n=138) OMV/PTVr/DSV por 12 semanas (n=28)	<u>LDV/SOF</u> : 95,3% <u>LDV/SOF+RBV</u> : 90,8% <u>OMV/PTVr/DSV</u> : 95,7% <u>OMV/PTVr/DSV +RBV</u> : 90,9%



		OMV/PTVr/DSV +RBV por 12 semanas (n=73)	
Zhu, 2016	HCV GT 1, virgens de tratamento.	LDV/SOF + PR vs PR SMV + PR vs PR FDV + PR vs PR SOF + PR vs PR BEC + PR vs PR DCV +s PR vs PR TLV +s PR vs PR LDV/SOF + PR vs LDV/SOF	<u>LDV/SOF+PR vs PR</u> : OR 0,78 (IC: 0,15-3,86) <u>SMV+PR vs PR</u> : OR 3,59 (IC: 1,47-8,99) <u>FDV+PR vs PR</u> : OR 3,72 (IC: 1,21-10,63) <u>SOF+PR vs PR</u> : OR 4,69 (IC: 1,20-17,05) <u>BEC+PR vs PR</u> : OR 13,92 (IC: 0,16-26,15) <u>DCV+PR vs PR</u> : OR 8,90 (IC: 1,06-84,37) <u>TLV+PR vs PR</u> : OR 3,49 (IC: 0,72-18,16) <u>LDV/SOF + PR vs LDV/SOF</u> : OR 0,75 (IC: 0,12-3,10)
Gane, 2016	HCV GT 1 coinfectados com VHB, com ou sem cirrose.	LDV/SOF por 12 semanas (n=8)	<u>LDV/SOF</u> : 100% (IC: 63,1-100,0)
Osinusi, 2015	HCV GT 1, virgens de tratamento, não cirróticos e coinfectados por HIV.	LDV/SOF por 12 semanas, tratados com antirretroviral (n=37) LDV/SOF por 12 semanas, não tratados com antirretroviral (n=13)	<u>LDV/SOF tratados com antirretroviral</u> : 97,0 (IC: 89,0-100,0) <u>LDV/SOF não tratados com antirretroviral</u> : 100,0 (IC: 75,0-100,0)
Grebely, 2016	HCV GT 1, com ou sem cirrose, virgens ou não de tratamento, em uso de TSO.	LDV/SOF por 12 semanas (n=48) LDV/SOF+RBV por 12 semanas (n=22)	<u>LDV/SOF</u> : 94,0% <u>LDV/SOF+RBV</u> : 91,0%
Colombo, 2016	HCV GT 1 ou 4 com ou sem cirrose descompensada, virgens ou não de tratamento, transplantados renais.	LDV/SOF por 12 semanas (n=57) LDV/SOF por 24 semanas (n=57)	<u>LDV/SOF</u> : 100,0% (IC: 94,0-100,0) <u>LDV/SOF</u> : 100,0% (IC: 94,0-100,0)



Wyles, 2015	HCV GT 1, com falha prévia em regimes com SOF, Peg-IFN e/ou RBV.	LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n= 51)	<u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas:</u> 98,0% (IC: 88,0-100,0)
Wilson, 2016	HCV GT 1, com fibrose e com falha prévia a LDV/SOF.	LDV/SOF por 12 semanas (n= 34)	<u>LDV/SOF por 12 semanas:</u> 91,2%
Lawitz, 2014	HCV GT 1, virgens ou não, cirróticos ou não.	Não cirróticos e virgens Grupo 1: LDV/SOF durante 8 semanas (n= 20) Grupo 2: LDV/SOF + RBV durante 8 semanas (n= 21) Grupo 3: LDV/SOF por 12 semanas (n= 19) Previamente tratados Grupo 4: LDV/SOF por 12 semanas (n= 19) Grupo 5: LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n= 21)	<u>Grupo 1:</u> 95,0% (IC: 75,0-100,0) <u>Grupo 2:</u> 100,0% (IC: 84,0-100,0) <u>Grupo 3:</u> 95,0% (IC: 74,0-100,0) <u>Grupo 4:</u> 95,0% (IC: 74,0-100,0) <u>Grupo 5:</u> 100,0% (IC: 84,0-100,0)

Quadro 15: Síntese dos resultados de segurança dos estudos incluídos na nova busca

Autor	População	Braços de estudo e duração	Eventos adversos
Afdhal, 2014a*	HCV GT 1, com ou sem cirrose e virgem de tratamento.	LDV/SOF por 12 semanas (n=214) LDV/SOF + RBV por 12 sem (n=217) LDV/SOF por 24 semanas (n=217) LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=217)	<u>LDV/SOF por 12 semanas:</u> 169 (79) <u>LDV/SOF + RBV por 12 sem:</u> 185 (85) <u>LDV/SOF por 24 semanas:</u> 178 (82) <u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas:</u> 200 (92) Graves <u>LDV/SOF por 12 semanas:</u> 1 (<1) <u>LDV/SOF + RBV por 12 sem:</u> 7 (3)



			<u>LDV/SOF por 24 semanas: 18 (8)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 7 (3)</u>
Afdhal, 2014b*	HCV GT 1, com ou sem cirrose, que não atingiram RVS na terapia prévia de PEG-INF e RBV, com ou sem inibidor de protease.	LDV/SOF por 12 semanas (n=109) LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=111) LDV/SOF por 24 semanas (n=109) LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=111)	<u>LDV/SOF por 12 sem: 73 (67)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 12 sem: 96 (86)</u> <u>LDV/SOF -por 24 semanas: 88 (81)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 100 (90)</u> Graves <u>LDV/SOF por 12 sem: 0 (0)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 12 sem: 0 (0)</u> <u>LDV/SOF por 24 semanas: 6 (6)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 3 (3)</u>
Bourlière, 2015*	HCV GT 1, com cirrose e que não atingiu RVS, após PEG-INF e inibidores de protease.	LDV/SOF + RBV + placebo por 12 semanas (n=76) LDV/SOF + RBV + placebo por 24 semanas (n=77) LDV/SOF + placebo por 12 semanas (n=78) LDV/SOF + placebo por 24 semanas (n=78)	<u>LDV/SOF + RBV + placebo por 12 semanas: 66 (87%)</u> <u>LDV/SOF + RBV + placebo por 24 semanas: 74 (96%)</u> <u>LDV/SOF + placebo por 12 semanas: 66 (85%)</u> <u>LDV/SOF + placebo por 24 semanas: 68 (87%)</u> Graves <u>LDV/SOF + RBV + placebo por 12 semanas: 3 (4%)</u> <u>LDV/SOF + RBV + placebo por 24 semanas: 4 (5%)</u> <u>LDV/SOF + placebo por 12 semanas: 3 (4%)</u> <u>LDV/SOF + placebo por 24 semanas: 8 (10%)</u>



<p>Charlton, 2015*</p>	<p>HCV GT 1 ou 4, com doença hepática avançada, antes e após o transplante de fígado.</p>	<p>Pré-transplante</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=30)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=29)</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=23)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=26)</p> <p>Pós-transplante</p> <p><i>Sem cirrose</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=55)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=56)</p> <p><i>Cirrose compensada e insuficiência hepática leve</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=26)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=25)</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=26)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=26)</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=5)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=4)</p> <p><i>Cirrose e hepatite colestática fibrosante</i></p>	<p>Pré-transplante</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 29 (97)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 28 (97)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 23 (100)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 26 (100)</u></p> <p>Pós-transplante</p> <p><i>Sem cirrose</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 55 (100)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 55 (98)</u></p> <p><i>Cirrose compensada e insuficiência hepática leve</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 25 (96)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 24 (96)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 25 (96)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 26 (100)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 5 (100)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 4 (100)</u></p> <p><i>Cirrose e hepatite colestática fibrosante</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 4 (100)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 2 (100)</u></p>
------------------------	---	--	--



		LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=4) LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=2)	<p style="text-align: center;"><i>Graves</i></p> <p>Pré-transplante</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 3 (10)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 10 (34)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 6 (26)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 11 (42)</u></p> <p>Pós-transplante</p> <p><i>Sem cirrose</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 6 (11)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 12 (21)</u></p> <p><i>Cirrose compensada e insuficiência hepática leve</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 3 (12)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 4 (16)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 5 (19)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 11 (42)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 1 (20)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 3 (75)</u></p> <p><i>Cirrose e hepatite colestática fibrosante</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 1 (25)</u></p>
--	--	--	--



			<u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 1 (50)</u>
Calleja, 2017*	HCV GT 1.	OMV/PTV/r + DSV ± RBV (n=1567) LDV/SOF ± RBV (n=1758)	Graves <u>OMV/PTV/r + DSV ± RBV: 84 (5,4)</u> <u>LDV/SOF ± RBV: 97 (5,5)</u>
Ferreira, 2016*	HCV GT 1, com ou sem cirrose e sem comorbidades.	LDV/SOF + RBV LDV/SOF	Incidência de RAM 0.59 (IC: 0.47–0.74) Graves RR = 1.57 IC: 0.96–2.54 (p=0.73)
Kowdley, 2014*	HCV GT 1, sem cirrose e virgens de tratamento.	LDV/SOF por 8 semanas (n=215) LDV/SOF + RBV por 8 semanas (n=216) LDV/SOF por 12 semanas (n=216)	<u>LDV/SOF por 8 semanas: 145 (67)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 8 semanas: 165 (76)</u> <u>LDV/SOF por 12 semanas: 149 (69)</u> Graves <u>LDV/SOF por 8 semanas: 4 (2)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 8 semanas: 1 (<1)</u> <u>LDV/SOF por 12 semanas: 5 (2)</u>
Manns, 2016*	HCV GT 1 ou 4, com doença hepática avançada.	Pré-transplante <i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i> LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=28) LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=28) <i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i> LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=25)	Pré-transplante <i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i> <u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 27 (96)</u> <u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 27 (96)</u> <i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i> <u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 24 (96)</u>



	<p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=26)</p> <p>Pós-transplante</p> <p><i>Sem cirrose</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=52)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=49)</p> <p><i>Cirrose compensada e insuficiência hepática leve</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=34)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=33)</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=22)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=23)</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=3)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=5)</p> <p><i>Cirrose e hepatite colestática fibrosante</i></p> <p>LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=3)</p> <p>LDV/SOF + RBV por 24 semanas (n=2)</p>	<p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 25 (96)</u></p> <p>Pós-transplante</p> <p><i>Sem cirrose</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 51 (98)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 48 (98)</u></p> <p><i>Cirrose compensada e insuficiência hepática leve</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 28 (82)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 31(94)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 21(95)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 20(87)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 3(100)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 5(100)</u></p> <p><i>Cirrose e hepatite colestática fibrosante</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 3(100)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 2(100)</u></p> <p>Graves</p> <p>Pré-transplante</p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 3 (11)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 6 (21)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p>
--	---	--



			<p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 13 (52)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 9 (35)</u></p> <p>Pós-transplante</p> <p><i>Sem cirrose</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 9 (17)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 5 (10)</u></p> <p><i>Cirrose compensada e insuficiência hepática leve</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 3 (9)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 7 (21)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática moderada</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 5 (23)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 6 (26)</u></p> <p><i>Cirrose e insuficiência hepática severa</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 1 (33)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 2(40)</u></p> <p><i>Cirrose e hepatite colestática fibrosante</i></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 2(67)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 24 semanas: 1(50)</u></p>
Mizokami, 2015*	HCV GT 1, virgens ou não, com ou sem cirrose compensada.	LDV/SOF por 12 semanas (n=171) LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=170)	<p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 112 (65)</u></p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 128 (75)</u></p> <p>Graves</p> <p><u>LDV/SOF - 12 sem: 3(2)</u></p>



			<u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 2(1)</u>
Naggie, 2015*	HCV GT 1 ou 4 e HIV, com ou sem cirrose, recebendo regime antirretroviral.	LDV/SOF por 12 semanas (n=335)	<u>LDV/SOF por 12 semanas: 257 (77%)</u> Graves <u>LDV/SOF por 12 semanas: 8(2%)</u>
Tao, 2017*	HCV GT 1.	LDV/SOF (n=1396) LDV/SOF + RBV (n=1229)	RR = 0.88(IC: 0.84- 0.92) p < 0.00001 Graves RR = 1.60 (IC: 1.00-2.56) p = 0.05
Terrault, 2016*	HCV GT 1.	LDV/SOF (n=1927) LDV/SOF + RBV (n=328)	<u>LDV/SOF: 1217 (63)</u> <u>LDV/SOF + RBV: 280 (85)</u> Graves <u>LDV/SOF: 105 (5)</u> <u>LDV/SOF + RBV: 29 (9)</u>
Kwok, 2016*	HCV GT 1, 3, 4 ou 6, pós-transplante hepático.	LDV/SOF com ou sem RBV por 8, 12 ou 24 semanas	<u>LDV/SOF com ou sem RBV por 8, 12 ou 24 semanas: 65(32)</u> Graves <u>LDV/SOF com ou sem RBV por 8, 12 ou 24 semanas: 17(8)</u>
Shin, 2017	HCV GT 1, com ou sem cirrose, virgens ou não.	LDV/SOF (n=155) LDV/SIM (n=154) SOF/PEG + RBV (n=34)	Comuns <u>LDV/SOF: 58 (34.8)</u> <u>LDV/SIM: 64 (41.6)</u> <u>SOF/PEG + RBV: 23 (67.6)</u>



<p>Bhattacharya, 2017</p>	<p>HIV e HCV GT 1.</p>	<p>LDV/SOF (n=757) LDV/SOF + RBV (n=138) OMV/PTVr/DSV (n=28) OMV/PTVr/DSV + RBV (n=73)</p>	<p>Mediana da alteração máxima de creatinina (p=0.30)</p> <p><u>LDV/SOF</u>: 0.16 mg/dL IQR 0.25 (-3.85 – 12.25)</p> <p><u>LDV/SOF + RBV</u>: 0.13 mg/dL IQR 0.23 (-0.84 – 1.70)</p> <p><u>OMV/PTVr/DSV</u>: 0.11 mg/dL IQR 0.28 (-0.20 – 1.10)</p> <p><u>OMV/PTVr/DSV + RBV</u>: 0.13 mg/dL IQR 0.26 (-0.71-15.20)</p>
<p>Zhu,2016</p>	<p>HCV GT 1, virgens de tratamento.</p>	<p>LDV/SOF vs BCV + PR LDV/SOF vs BEC + PR LDV/SOF vs DCV + PR LDV/SOF vs FDV + PR LDV/SOF vs LDV/SOF + PR LDV/SOF vs PR LDV/SOF vs SMV + PR LDV/SOF vs SOF + PR LDV/SOF vs TLV +s PR</p>	<p>Dor de cabeça</p> <p><u>LDV/SOF vs BCV + PR</u>: 0.51 (0.02-9,84) <u>LDV/SOF vs BEC + PR</u>: 0.17 (0.00-5.33) <u>LDV/SOF vs DCV + PR</u>: 0.59 (0.03-12.84) <u>LDV/SOF vs FDV + PR</u>: 0.62 (0.03-12.84) <u>LDV/SOF + PR vs LDV/SOF</u>: 3.39 (0.32-40.40) <u>PR vs LDV/SOF</u>: 1.72 (0.11-30.60) <u>SMV + PR vs LDV/SOF</u>: 1.65 (0.09-35.67) <u>SOF + PR vs LDV/SOF</u>: 1.39 (0.08-35.46)</p> <p>Náusea</p> <p><u>LDV/SOF vs BCV + PR</u>: 1.45 (0.47-4.51) <u>LDV/SOF vs BEC + PR</u>: 0.59 (0.05-3.83) <u>LDV/SOF vs DCV + PR</u>: 4.27 (0.86-20.07)</p>



			<p><u>LDV/SOF vs FDV + PR: 0.57</u> (0.16-2.20)</p> <p><u>LDV/SOF + PR vs LDV/SOF: 1.32</u> (0.70-2.53)</p> <p><u>PR vs LDV/SOF: 0.62</u> (0.22-1.68)</p> <p><u>SMV + PR vs LDV/SOF: 0.66</u> (0.17-2.33)</p> <p><u>SOF + PR vs LDV/SOF: 0.65</u> (0.18-2.44)</p> <p><u>TLV +s PR vs LDV/SOF: 0.88</u> (0.33-2.30)</p> <p style="text-align: center;">Fadiga</p> <p><u>LDV/SOF vs BCV + PR: 0.93</u> (0.27-3.04)</p> <p><u>LDV/SOF vs BEC + PR: 0.65</u> (0.10-4.22)</p> <p><u>LDV/SOF vs DCV + PR: 2.51</u> (0.54-10.92)</p> <p><u>LDV/SOF vs FDV + PR: 1.37</u> (0.35-5.60)</p> <p><u>LDV/SOF + PR vs LDV/SOF: 2.04</u> (0.95-4.33)</p> <p><u>PR vs LDV/SOF: 1.09</u> (0.36-3.18)</p> <p><u>SMV + PR vs LDV/SOF: 0.87</u> (0.25-2.97)</p> <p><u>SOF + PR vs LDV/SOF: 1.63</u> (0.40-6.24)</p> <p><u>TLV +s PR vs LDV/SOF: 0.98</u> (0.28-3.15)</p>
Gane, 2016	HCV GT 1, com ou sem cirrose.	LDV/SOF por 12 semanas	<p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 6(7)</u></p> <p style="text-align: center;">Graves</p> <p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 0 (0)</u></p>
Osinusi, 2015	HIV e HCV GT 1, sem cirrose e virgens de tratamento para VHC.	<p>Pacientes com terapia antirretroviral LDV/SOF por 12 semanas (n=13)</p> <p>Pacientes sem terapia antirretroviral LDV/SOF por 12 semanas (n=37)</p>	<p>Pacientes com terapia antirretroviral</p> <p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 13(100)</u></p> <p style="text-align: center;">Graves</p>



			<p>LDV/SOF por 12 semanas: 1 (8)</p> <p>Pacientes sem terapia antirretroviral</p> <p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 37</u> (100)</p> <p>Graves</p> <p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 0</u> (0)</p>
Grebely, 2016	HCV GT 1, recebendo terapia de substituição de opioides.	<p>LDV/SOF (n=48)</p> <p>LDV/SOF + RBV (n=22)</p>	<p><u>LDV/SOF: 43</u>(90)</p> <p><u>LDV/SOF + RBV: 19</u>(86)</p> <p>Graves</p> <p><u>LDV/SOF: 2</u>(4)</p> <p><u>LDV/SOF + RBV: 1</u>(5)</p>
Colombo, 2016	HCV GT 1 ou 4, com ou sem cirrose, virgens ou não e que receberam transplante hepático.	<p>LDV/SOF por 12 semanas (n=57)</p> <p>LDV/SOF por 24 semanas (n=57)</p>	<p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 34</u> (60)</p> <p><u>LDV/SOF por 24 semanas: 44</u> (77)</p> <p>Graves</p> <p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 1</u>(1)</p> <p><u>LDV/SOF por 24 semanas: 1</u>(1)</p>
Wyles, 2015	HCV GT 1, com ou sem cirrose, que não atingiram a RVS após o tratamento.	LDV/SOF + RBV por 12 semanas	<p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 41</u> (80)</p> <p>Graves</p> <p><u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 2</u> (4)</p>
Wilson, 2016	HCV GT 1, sem cirrose e com falha na terapia prévia contendo LDV/SOF.	LDV/SOF por 12 semanas	<p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 30</u> (88)</p> <p>Graves</p> <p><u>LDV/SOF por 12 semanas: 1</u>(3)</p>
Lawitz, 2014	HCV GT 1, sem cirrose, virgens ou tratamento prévio com um inibidor de	Pacientes virgens	<p>Pacientes virgens</p> <p><i>Graves</i></p>



	protease.	LDV/SOF por 8 semanas (n=20)	<u>LDV/SOF por 8 semanas: 0</u>
		LDV/SOF + RBV por 8 semanas (n=21)	<u>LDV/SOF + RBV por 8 semanas: 1 (5)</u>
		LDV/SOF por 12 semanas (n=19)	<u>LDV/SOF por 12 semanas: 1 (5)</u>
		Pacientes que falharam no tratamento prévio	<i>Comuns</i>
			<u>LDV/SOF por 8 semanas: 11 (55)</u>
			<u>LDV/SOF + RBV por 8 semanas: 12(57)</u>
		LDV/SOF por 12 semanas (n=19)	<u>LDV/SOF por 12 semanas: 4 (21)</u>
		LDV/SOF + RBV por 12 semanas (n=21)	Pacientes que falharam no tratamento prévio
			<i>Graves</i>
			<u>LDV/SOF por 12 semanas: 1 (5)</u>
			<u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 1 (5)</u>
			<i>Comuns</i>
			<u>LDV/SOF por 12 semanas: 5(26)</u>
			<u>LDV/SOF + RBV por 12 semanas: 100 (100)</u>

4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

4.6.1 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE

O demandante avaliou a qualidade metodológica dos estudos incluídos através das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a). A classificação foi realizada por desfechos, sendo SVR12 classificada como moderada, segurança moderada e PROs baixa.

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 os estudos observacionais pela escala de NewCastle-Ottawa



(WELLS, 2018). A qualidade da evidência de ambos os tipos de estudos foi avaliada pela ferramenta GRADE (BRASIL, 2014b). Para o desfecho de SVR12, a qualidade da evidência dos ECR foi considerada baixa e a dos estudos observacionais foi considerada moderada. Já para o desfecho de eventos adversos a qualidade da evidência dos ECR foi considerada baixa e dos estudos observacionais muito baixa, conforme os quadros 16 e 17. As quatro revisões sistemáticas tiveram sua qualidade metodológica avaliada pela ferramenta Amstar 2 (SHEA, 2017), apresentando qualidade criticamente baixa, visto que todas possuíam mais de uma falha crítica, além de falhas não críticas.

Quadro 16: 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</i> (seguimento: 12 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100)								
15	ECR	GRAVE ^A	GRAVE ^B	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
9	Estudos observacionais	NÃO GRAVE	GRAVE ^B	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	Associação muito forte	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

A: Risco de viés moderado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

B. 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 17: 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								
15	ECR	GRAVE ^A	GRAVE ^B	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO
5	Estudos observacionais	NÃO GRAVE	GRAVE ^B	NÃO GRAVE	NÃO GRAVE	NENHUM	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

A: Risco de viés moderado pela ferramenta de risco de viés da Cochrane.

B. 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.



4.7 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA

As evidências compiladas no presente relatório, em sua maioria, apresentaram qualidade baixa a moderada para eficácia e muito baixa a baixa para segurança. De maneira geral, os estudos incluídos são de não inferioridade e/ou superioridade à taxa histórica de resposta ao tratamento e apontam para uma eficácia superior a 90% na maioria dos estudos, com exceção dos que avaliaram pacientes com cirrose Child-Pugh B ou C. Dessa forma, os resultados encontrados para LDV/SOF apresentaram semelhança quanto à eficácia terapêutica quando comparados a outros antivirais disponíveis atualmente no SUS. Vale destacar que existem estudos que comparam os controles históricos, sendo os resultados questionáveis. Além disso, a maioria dos estudos incluídos foca em resultados associados ao tempo de tratamento, associação ou não a RBV e análises de subgrupos. Quanto ao perfil de segurança, os EA mais comumente relatados foram diarreia, náuseas, fadiga e cefaleia. Por fim, observou-se que a associação de LDV/SOF à RBV pode levar ao aumento de EA quando comparado à LDV/SOF apenas.

5. ANÁLISE ECONÔMICA

O demandante (Gilead Sciences®) 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 LDV/SOF 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 U\$3.690,00 para o tratamento de 12 semanas (R\$ 12.139,36, 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 LDV/SOF e apresentou um custo total de tratamento para as demais intervenções, baseados em valores disponíveis no Diário Oficial da União (DOU)



publicados em agosto de 2017, tendo sido a sua veracidade consultada no Painel de Preços (PP) (BRASIL, 2016a; BRASIL, 2017c, BRASIL, 2017d, BRASIL, 2017e; BRASIL, 2018). Assim, a avaliação econômica apresentada nesse relatório também será aquela com os valores disponibilizados pelo demandante (Tabela 02).

Tabela 02. Custo dos tratamentos atualmente disponíveis no SUS.

Opções de tratamento	Posologia	Custo unitário PP (R\$)	Preço do tratamento PP (R\$)
SOF 400 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	160,25	13.461,00
SIM 150 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	84,48	7.096,32
DCV 60 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	79,38	6.667,92
Total SOF 400 mg + DCV 60 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	239,63	20.128,92
Total SOF 400 mg + SIM 150 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	244,73	20.557,32
3D	2 cp ao dia por 12 semanas	36,64	12.311,04

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: daclatasvir; 3D: Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir;

Ressalta-se ainda que, para pacientes com cirrose descompensada, o demandante considerou o tratamento de 12 semanas com LDV/SOF ao invés das 24 semanas previstas no PCDT, embora não se saiba se a eficácia de 12 semanas com LDV/SOF é comparável a 24 semanas de SOF+DCV, essa premissa foi assumida também nesse relatório, com intuito de viabilizar a avaliação em conformidade com a proposta da Gilead.



6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo de impacto orçamentário foram considerados os custos de tratamento apresentados na seção anterior.

O demandante utilizou dados de estudos realizados nos Estados Unidos e Reino Unido para calcular a população elegível. Tendo em vista que a extrapolação de dados populacionais é questionável, a população elegível foi recalculada com base em dados previamente publicados pela CONITEC, MS e/ou em estudos realizados no âmbito nacional.

Foram considerados 65.000 tratamentos para Hepatite C, conforme pronunciamento do MS. Assim, para cálculo da população elegível para uso de LDV/SOF (pacientes infectados por HCV GT 1) 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

Para determinar o percentual de pacientes com e sem cirrose, com cirrose descompensada, coinfectados com HIV e previamente tratados com telaprevir ou boceprevir, foram considerados os percentuais previamente publicados no relatório da CONITEC N° 233 (BRASIL, 2016b) (Quadro 18).

Quadro 18. Distribuição dos quantitativos de fatores preditivos de resposta na população brasileira infectada com hepatite C crônica

Variável	Assumido no presente relatório (%)
Cirróticos	54,0
Não cirróticos	46,0
Cirrose Child-Pugh B e C	5,4 (54*0,10)



Coinfectado com HIV	10,0
Previamente tratados com telaprevir ou boceprevir	7,0 (70*0,10)

HIV: *Human Immunodeficiency Virus*.

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

Tabela 04. População elegível – genótipo 1a

20.150 pacientes	Genótipo 1a	Alternativas terapêuticas	Custo do tratamento
7.419	Monoinfecção HCV sem cirrose	SOF+SIM ±RBV 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV ±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
		3D + RBV 12 semanas	R\$ 12.311,04
8.239	Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	SOF+SIM ±RBV 12 semanas	R\$ 20.557,32
		SOF+DCV ±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
2.015	Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.411	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 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	SOF+DCV ±RBV 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 cirrose ou sem cirrose Child-Pugh A	3D + RBV 12 semanas	R\$ 12.311,04
2.145	Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	R\$ 20.128,92
1.502	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 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	SOF+DCV ±RBV 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.

Assim, o número final de possíveis tratamentos com LDV/SOF seria de 41.600 pacientes.

O demandante considerou que atualmente o LDV/SOF 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 mono infectados 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 a alternativa terapêutica de maior preço (SOF+SIM) e o outro com a de menor preço (3D+ DSV) (Tabela 06 e 07).

Tabela 06. Cenário 1 - Análise de impacto orçamentário incremental mínimo com a incorporação de LDV/SOF para GT1

Genótipo	Sem incorporação	Com incorporação	
		Cenário 1 (70% alternativa mais barata + 30% LDV/SOF)	IO mínimo
1a	R\$ 369.059.320,46	R\$ 327.840.557,26	-R\$ 41.218.763,20
1b	R\$ 383.169.957,73	R\$ 363.749.544,97	-R\$ 19.420.412,76
Total	R\$ 752.229.278,19	R\$ 691.590.102,23	-R\$ 60.639.175,96

LDV/SOF: Ledipasvir + Sofosbuvir; IO: Impacto Orçamentário.

Tabela 07. Cenário 2 - Análise de impacto orçamentário incremental máximo com a incorporação de LDV/SOF para GT1

Genótipo	Sem incorporação	Com incorporação	
		Cenário 2 (70% alternativa mais cara + 30% LDV/SOF)	IO máximo



1a	R\$ 433.769.926,90	R\$ 373.137.981,77	-R\$ 60.631.945,13
1b	R\$ 383.169.957,73	R\$ 363.749.544,97	-R\$ 19.420.412,76
Total	R\$ 816.939.884,63	R\$ 736.887.526,73	-R\$ 80.052.357,90

LDV/SOF: Ledipasvir + Sofosbuvir; IO: Impacto Orçamentário.

Com a incorporação de LDV/SOF no SUS, estima-se uma economia entre 60 e 80 milhões de reais no primeiro ano após a sua incorporação. Esse valor é mais realista do que as estimativas apresentadas pelo demandante, que previam uma economia entre 142 a 380 milhões com a incorporação LDV/SOF em um ano, conforme a população estimada (30 a 80 mil pacientes tratados).

Em um horizonte temporal de cinco anos, com a população anual fixa em 65 mil tratamentos e incorporação de LDV/SOF com o mesmo *Market Share* proposto para o primeiro ano, o impacto orçamentário incremental seria uma economia entre 303 e 400 milhões (Tabela 08).

Tabela 08. Análise de impacto orçamentário incremental com a incorporação de LDV/SOF para GT1 em cinco anos.

Ano	Sem incorporação - 100% alternativa mais barata	Com incorporação Cenário 1 (R\$)	IO Incremental mínimo	Sem incorporação - 100% alternativa mais cara	Com incorporação Cenário 2 (R\$)	IO Incremental máximo
2018	752.229.278,19	691.590.102,23	-60.639.175,96	816.939.884,63	736.887.526,73	-80.052.357,90
2019	752.229.278,19	691.590.102,23	-60.639.175,96	816.939.884,63	736.887.526,73	-80.052.357,90
2020	752.229.278,19	691.590.102,23	-60.639.175,96	816.939.884,63	736.887.526,73	-80.052.357,90
2021	752.229.278,19	691.590.102,23	-60.639.175,96	816.939.884,63	736.887.526,73	-80.052.357,90
2020	752.229.278,19	691.590.102,23	-60.639.175,96	816.939.884,63	736.887.526,73	-80.052.357,90
IO EM 5 ANOS			-303.195.879,81			-400.261.789,48

LDV/SOF: Ledipasvir + Sofosbuvir; 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

CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) do Canadá recomenda LDV/SOF para uso em hepatite C crônica GT 1 em adultos apenas quando houver fibrose no fígado em estágio maior ou igual a 2, sendo o tratamento iniciado por médicos com experiência em infecção pelo vírus da hepatite C, com a condição de uma redução substancial nos preços (CADTH, 2016).

NICE (*The National Institute for Health and Care Excellence*) da Inglaterra recomenda o LDV/SOF como um possível tratamento para adultos com os GT 1 ou 4 de hepatite C crônica, virgens ou não de tratamento (NICE, 2015).

SMC (*Scottish Medicines Consortium*) da Escócia aceitou o tratamento com LDV/SOF para uso nos GT 1 ou 4 de hepatite C em adultos (SMC, 2015).

PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) da Austrália aprova o uso do LDV/SOF no tratamento de Hepatite C crônica GT 1 em adultos. O tratamento recomendado é de 8 semanas para casos em que o RNA do VHC pré-tratamento for inferior a 6 milhões de IU/mL ou durante 12 semanas em que o RNA de VHC pré-tratamento for de 6 milhões de UI/mL ou superior (PBAC, 2015).



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 LDV/SOF resultou em taxas de SVR12 maiores ou próximas a 90%, assim como o perfil de segurança, se mostrou 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 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 LDV/SOF poderá representar uma economia de 60 a 80 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 sofosbuvir e ledipasvir em comprimido único para o tratamento do genótipo 1 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 10/2018 foi realizada entre os dias 24/02/2018 e 05/03/2018. Foram recebidas 29 contribuições, sendo 6 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 23 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

Das 6 contribuições recebidas de cunho técnico-científico, apenas uma trazia informações técnicas que foram consideradas válidas, enquanto que nas outras havia contribuições de natureza não considerada técnica ou tão somente a declaração de que eram totalmente concordantes com a recomendação inicial da CONITEC favorável à incorporação da associação entre sofosbuvir e ledipasvir. Não houve contribuições discordantes ou parcialmente concordantes/discordantes. A contribuição válida foi proveniente da empresa fabricante do medicamento e será descrita abaixo.

Perfil dos participantes

Tabela 9 - Características dos participantes da consulta pública nº 10 por meio do formulário técnico científico.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	3(50)
Pessoa jurídica	3(50)
Paciente	1(17)
Profissional de saúde	2(32)
Empresa	-
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1(17)
Sociedade Médica	1(17)
Instituição de Saúde	1(17)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	-
<i>Nordeste</i>	1(17)
<i>Sul</i>	-
<i>Sudeste</i>	5(83)
<i>Centro-oeste</i>	-

A contribuição proveniente da empresa traz uma série de sugestões para modificações no texto do parecer. A primeira diz respeito à última frase do texto em que se descreve o estudo de Alqahtani (2015), mais especificamente por se considerar que a frase leva ao entendimento de que o uso do esquema terapêutico composto por sofosbuvir e ledipasvir em associação com ribavirina causa uma série de eventos adversos, quando deveria trazer a informação de que esses eventos adversos são causados exclusivamente pelo uso de ribavirina. Em relação a essa contribuição, responde-se que fica claro que na revisão integrativa de Alqahtani avaliam-se a eficácia e segurança da introdução de ribavirina ao tratamento com antivirais e dessa forma o resultado expressa esse foco de análise. Um outro aspecto diz respeito à forma como se citam os resultados, atribuindo uma maior incidência de



eventos adversos ao esquema terapêutico composto pela associação entre ribavirina, sofosbuvir e ledipasvir, que de fato seria o mais correto, uma vez que não se administra ribavirina isoladamente aos pacientes, mas sim em associação.

Pede que ao citar o polimorfismo do genótipo rs12979860 na descrição do trabalho de O'Brien (2014), faça-se a citação ao gene IL28B, no qual se identificam esses polimorfismos, porque pode ser maior esclarecedor usar um termo mais corriqueiro. Decidiu-se por fazer menção ao gene IL28B no texto.

Na descrição do estudo de Puenpatom (2017), sugere-se que se contextualize a afirmação de que ser do sexo feminino foi um fator correlacionado positivamente a uma maior probabilidade de não se completar o tratamento, uma vez que parece discrepante frente aos resultados de resposta virológica sustentada obtida para as 27 mulheres participantes do estudo, de 96,3%, e entre os homens de 86,2%. Sugere-se que se explique esse resultado pela alta taxa de ampliações de tratamentos de 8 para 12 semanas, sabendo que a decisão de se ampliar o tempo de tratamento significa descontinuar o tratamento previsto inicialmente de 8 semanas. Entretanto, em nenhum momento do estudo, os autores discutem essa possibilidade, afirmando expressamente que ser do sexo feminino foi correlacionado a uma maior probabilidade de descontinuar o tratamento.

Explica que na descrição da revisão integrativa do grupo de Saab (2016), afirmou-se que a taxa de modificação ou interrupção dos medicamentos, que inclui também modificações em ribavirina, foi de 6% (114/2029) para aqueles com menos de 65 anos e de 13% (33/264) para os com idade superior a 65 anos, o que pode levar a uma conclusão errônea já que a taxa de descontinuação do tratamento (e não dos medicamentos) foram de menos de 1% nos dois braços (0,88% nos pacientes com menos de 65 anos e 0,75% nos com mais de 65 anos). Afirma que a explicação para a maior taxa de modificação/interrupção do medicamento é o fato de que houve uma maior necessidade de modificação da dosagem da ribavirina, principalmente em cirróticos idosos. Afirma que a eficácia foi alta para ambos os segmentos, de 97% (IC 95%: 96% - 98%) e 98% (IC 95%: 95% - 99%) em pacientes com <65 anos e ≥ 65 anos, respectivamente. Uma vez que os autores do estudo citam as duas taxas optou-se por incluir a taxa de descontinuação do tratamento junto às taxas de interrupção ou modificação dos medicamentos.

Na descrição do estudo de Backus, estipula-se como limitação desse estudo que, apesar de ser uma das maiores coortes com pacientes com hepatite C crônica, não se determinam as razões para maior descontinuação do tratamento entre os pacientes que utilizaram o esquema OMV/PTVr/DSV ± RBV e que impactou negativamente nas taxas de RVS desse grupo em relação àqueles que utilizaram a associação entre sofosbuvir e ledipasvir. Na contribuição afirma-se que, no estudo, há menção sim de dois fatores, maior incidência de eventos e adversos e aderência, como contribuintes para maior descontinuação e diminuição das taxas de RVS do grupo. A esse respeito avalia-se que esses dois fatores citados não foram identificados pelos autores por meio da análise conduzida no estudo, mas sim citados, de forma genérica, como algo que geralmente tem influência nas taxas de descontinuação de tratamentos medicamentosos.

Na análise do estudo de Ioannou e colaboradores inclui-se como limitação desse estudo o fato de a RVS12 não estar disponível em 9% dos pacientes. Ressalta-se, entretanto, que essa referida publicação incluía taxa de RVS12 de 15.884 pacientes, certamente uma das maiores casuísticas publicadas, o que conferiria elevadíssimo poder estatístico à conclusão de que mais de 92% dos pacientes com genótipo 1 alcançaram RVS12. De fato, em uma análise do estudo, apesar de reconhecerem expressamente que a perda de 9% é uma limitação do estudo, os autores acreditam



que é improvável que essa perda seja capaz de influenciar os resultados. Dessa forma acrescenta-se essa informação ao texto.

No quadro 15, na descrição do estudo de Naggie e colaboradores (2015), havia uma informação errônea sobre o número e percentual de EA graves entre pacientes com a coinfeção HIV/HCV; o número correto é 8 (2%) e não 80 (24%). Em resposta à contribuição foi feita a alteração no quadro 15.

As últimas contribuições se referem a erros de grafia pontuais que foram corrigidos em revisão.

10.2 Contribuições sobre experiência e opinião

Das 23 contribuições recebidas sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, 15 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 10 - Características dos participantes da consulta pública nº 10 por meio do formulário de experiência ou opinião.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	23(100)
Pessoa jurídica	-
Paciente	7(30)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	9(39)
Profissional de saúde	5(22)
Interessado no tema	2(9)
Sexo	
<i>Feminino</i>	18(78)
<i>Masculino</i>	5(22)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	-
<i>Branco</i>	15(65)
<i>Indígena</i>	-
<i>Pardo</i>	7(31)
<i>Preto</i>	1(4)



Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	-
<i>18 a 24 anos</i>	1(4)
<i>25 a 39 anos</i>	8(35)
<i>40 a 59 anos</i>	8(35)
<i>60 anos ou mais</i>	6(26)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	2(9)
<i>Nordeste</i>	-
<i>Sul</i>	3(13)
<i>Sudeste</i>	15(65)
<i>Centro-oeste</i>	3(13)

Experiência profissional

Foram identificadas **quatro** experiências profissionais totalmente favoráveis à recomendação inicial da CONITEC pela incorporação do medicamento, não havendo opiniões de profissionais de saúde contrárias à recomendação. Em apenas um dos relatos o profissional descreve a experiência com sofosbuvir, daclatasvir, ribavirina e interferon e com a associação entre sofosbuvir e ledipasvir. Assim consideram como principal aspecto positivo a superioridade dos medicamentos em termos de eficácia (superior a 90%) e como aspectos negativos, nenhum relacionado à tecnologia em avaliação e anemia, efeitos autoimunes e alterações psíquicas para as tecnologias já incorporadas. Importante ressaltar que esses eventos adversos são amplamente descritos e relacionados ao uso de ribavirina e interferon, não estando descritos como resultado do uso dos antivirais de ação direta. Nas outras três contribuições, os profissionais descrevem a experiência com tecnologias já incorporadas, sofosbuvir e daclatasvir e ribavirina e interferon. Relatam que com interferon e ribavirina há uma chance de cura muito baixa e alta taxa de recidiva após o tratamento. Já o uso de sofosbuvir e daclatasvir teve um ótimo resultado, sem efeitos colaterais, grande chance de cura, sem recidivas há um ano, menor tempo de tratamento, ótima adesão dos pacientes, fácil utilização (todos por via oral).

Experiência pessoal

Foram recebidas três contribuições sobre experiências pessoais ou como cuidador com a tecnologia avaliada, das quais apenas uma é válida, pois as outras se referem a temas diferentes.

A contribuição se refere à experiência como paciente referente ao uso da associação entre sofosbuvir e daclatasvir. Afirmou que obteve a cura da hepatite C, com não detecção do vírus no prazo final de utilização. Apontou que os aspectos negativos se referem ao tempo longo do tratamento e limitação de fornecimento do remédio para todos os pacientes, sem critérios de elegibilidade.



Importante relatar nesse ponto que em 18 contribuições (7 válidas) declarou-se não ter nenhuma experiência com o medicamento.

Opinião

Foram recebidas doze opiniões totalmente contrárias à recomendação inicial da CONITEC, sem validade por tratarem de outros temas.

Foram recebidas onze opiniões totalmente favoráveis à recomendação inicial da CONITEC, das quais quatro foram consideradas válidas, porque nas outras tratavam-se de outros temas. Em síntese, ressaltaram que o tratamento deveria ser estendido a todos independentemente do estágio da doença, matéria que deve ser tratada no Protocolo para a doença; que o tratamento é eficaz, proporciona melhor adesão, considerando-o um avanço tecnológico importante que deve ser disponibilizado à população por meio do Sistema Único de Saúde.

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 sofosbuvir e ledipasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelo genótipo 1 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 sofosbuvir e ledipasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelo genótipo 1 do vírus.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 345/2018.



12.DECISÃO

PORTARIA Nº 12, DE 13 DE MARÇO DE 2018

Torna pública a decisão de aprovar a incorporação de Ledipasvir associado a sofosbuvir para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica infectados por vírus de genótipo 1, 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 Aprovar a incorporação de Ledipasvir associado a sofosbuvir para o tratamento de pacientes adultos com hepatite C crônica infectados por vírus de genótipo 1, 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/](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.

AFDHAL N, ZEUZEM S, KWO P, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir for Untreated HCV Genotype 1 Infection. *New England Journal of Medicine*. 2014a; 370(20):1889–98.

AFDHAL N, REDDY KR, NELSON DR, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *New England Journal of Medicine*. 2014b; 370(16):1483–93.

ALQAHTANI SA, AFDHAL N, ZEUZEM S, *et al.* Safety and tolerability of ledipasvir/sofosbuvir with and without ribavirin in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: Analysis of phase III ION trials. *Hepatology*. 2015; 62(1):25–30.

BACKUS LI, BELPERIO PS, SHAHOUMIAN TA, *et al.* Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin vs. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 44(4):400–10.

BHATTACHARYA D, BELPERIO PS, SHAHOUMIAN TA, *et al.* Effectiveness of All-Oral Antiviral Regimens in 996 Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus Genotype 1-Coinfected Patients Treated in Routine Practice. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 64 (12). DOI: 10.1093/cid/cix111

BOURLIÉRE M, BRONOWICKI JP, DE LEDINGHEN V, *et al.* Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: A randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infectious Diseases*. 2015;15(4):397–404.

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 Secretária de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014a. 80 p.

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

_____. Imprensa Nacional (Brasil). Extrato de contrato nº 135/2016. Diário Oficial da União. Brasília; 2016a. p. 119.

_____. 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, 2016b.

_____. 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.

_____. Imprensa Nacional (Brasil). Extrato de inexigibilidade de licitação No 29/2017. Diário Oficial da União. Brasília; 2017c. p. 100.

_____. Imprensa Nacional (Brasil). Extrato de inexigibilidade de licitação No 24/2017. Diário Oficial da União. Brasília; 2017d. p. 98.

_____. Imprensa Nacional (Brasil). Extrato de inexigibilidade de licitação nº 26/2017. Diário Oficial da União. Brasília; 2017e. p. 97.



_____. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Painel de Preços. Aquisição HARVONI. Disponível em: <http://paineldeprecos.planejamento.gov.br/> Acesso em: 12 de janeiro de 2018.

BUTI M, DOMÍNGUEZ-HERNÁNDEZ R, OYAGÜEZ I, *et al.* Cost-effectiveness analysis of ledipasvir/sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C: Treatment of patients with absence or mild fibrosis compared to patients with advanced fibrosis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2017; 24(9):750–8.

BUTT AA, YAN P, SIMON TG, ABOU-SAMRA A-B. Effect of Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir/Dasabuvir and Ledipasvir/Sofosbuvir Regimens on Survival Compared With Untreated Hepatitis C Virus–Infected Persons: Results From ERCHIVES. *Clinical Infectious Diseases*. 2017; 65(6):1006–11.

CADTH. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. CDEC final recommendation: Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni). 2016.

CALLEJA JL, CRESPO J, RINCÓN D, *et al.* Effectiveness, safety and clinical outcomes of direct-acting antiviral therapy in HCV genotype 1 infection: Results from a Spanish real-world cohort. *Journal of Hepatology*. 2017; 66(6):1138–48.

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

CHARLTON M, EVERSON GT, FLAMM SL, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015; 149(3):649–59.

CHEN G-F, WEI L, CHEN J, *et al.* Will Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni) Be Cost-Effective and Affordable for Chinese Patients Infected with Hepatitis C Virus? An Economic Analysis Using Real-World Data. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0155934.

COLOMBO M, AGHEMO A, LIU H, *et al.* Treatment With Ledipasvir–Sofosbuvir for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 or 4 Infection. A Randomized Trial. *Annals of Internal Medicine*. 15 November 2016.

CONNOLLY MP, KOTSOPOULOS N, USTIANOWSKI A. Modelling the fiscal Costs and benefits of alternative treatment strategies in the United Kingdom for chronic Hepatitis C. *Journal of Medical Economics*. 2017; [Epub ahead of print].



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, nov./dez. 2005;v.36, n.6

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.

ELSEVIER EMBASE TEAM. Access 24 million records with Embase [mensagem pessoal]. Mensagem recebida por. Em 24 nov. 2010.

FERREIRA V, ASSIS JAREK N, TONIN F, *et al.* Ledipasvir/sofosbuvir with or without ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 1: a pairwise meta-analysis. *Journal of Hepatology*. 2016; 64(2):292–300.

GANE E, HYLAND R, DI AN, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for HCV infection in patients coinfecting with HBV. *Antiviral Therapy*. 2016; 21:605–609

GREBELY J, MAUSS S, BROWN A, *et al.* Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir With and Without Ribavirin in Patients With Chronic HCV Genotype 1 Infection Receiving Opioid Substitution Therapy: Analysis of Phase 3 ION Trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 63(11):1405–11

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.

IGARASHI A, TANG W, GUERRA I, *et al.* Cost-utility analysis of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in Japan. *Current Medical Research and Opinion*. 2017; 33(1):11–21.

IOANNOU GN, BESTE LA, CHANG MF, *et al.* Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Healthcare System. *Gastroenterology*. 2016; 151(3):457–71.

KOWDLEY K V., GORDON SC, REDDY KR, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir for 8 or 12 Weeks for Chronic HCV without Cirrhosis. *New England Journal of Medicine*. 2014; 370(20):1879–88.

KOWDLEY K., SUNDARAM V, JEON CY, *et al.* Eight weeks of ledipasvir/sofosbuvir is effective for selected patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2017; 65(4):1094–103.



KWOK R, AHN J, SCHIANO T, *et al.* Sofosbuvir plus Ledipasvir for Recurrent Hepatitis C in Liver Transplant Recipients. *Liver Transplant*. 2016; 22(11):1536–43.

LATT NL, YANNY BT, GHARIBIAN D, *et al.* Eight-week ledipasvir/sofosbuvir in non-cirrhotic, treatment-naïve hepatitis C genotype-1 patients with hepatitis C virus-RNA < 6 million: Single center, real world effectiveness and safety. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(26):4759–66.

LAWITZ E, LALEZARI JP, HASSANEIN T, *et al.* Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with and without ribavirin in treatment-naive and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection (LONESTAR): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2014; 383: 515–23.

LI X, CHAN NS, TAM AW, *et al.* Budget impact and cost-effectiveness analyses of direct-acting antivirals for chronic hepatitis C virus infection in Hong Kong. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2017; [Epub ahead of print].

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

MANNS M, SAMUEL D, GANE EJ, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2016; 3099(16):00052–9.

MIZOKAMI M, YOKOSUKA O, TAKEHARA T, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: An open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infectious Diseases*. 2015; 15(6):645–53.

NAGGIE S, COOPER C, SAAG M, *et al.* Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *New England Journal of Medicine*. 2015; 337(8):705–13.

NAJAFZADEH M, ANDERSSON K, SHRANK WH, *et al.* Cost-effectiveness of novel regimens for the treatment of hepatitis C virus. *Annals of Internal Medicine*. 2015; 162(6):407–19.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Ledipasvir–sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. Data de publicação: 25 November 2015 Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta363>



NJEI B, MCCARTY TR, FORTUNE BE, LIM JK. Optimal timing for hepatitis C therapy in US patients eligible for liver transplantation: a cost-effectiveness analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016; 44(10):1090–101.

O'BRIEN T, KUHS K, PFEIFFER R. Subgroup Differences in Response to 8 Weeks of Ledipasvir/Sofosbuvir for Chronic Hepatitis C. *Open Forum Infectious Diseases*. 2014;1(3).

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

OSINUSI A, TOWNSEND K, KOHLI A, *et al*. Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. *Journal of the American Medical Association*. March 24/31, 2015; 313

PHARMACEUTICAL BENEFITS ADVISORY COMMITTEE. LEDIPASVIR 90 MG/SOFOSBUVIR 400mg fixed dose combination tablet; Harvoni®. Public Summary Document - March 2015 PBAC Meeting.

PUNPATOM A, HULL M, MCPHEETERS J, SCHWEBKE K. Treatment Discontinuation, Adherence, and Real-World Effectiveness Among Patients Treated with Ledipasvir/Sofosbuvir in the United States. *Infectious Diseases and Therapy*. 2017; 6(3):423–33.

REIN DB, WITTENBORN JS, SMITH BD, *et al*. The Cost-effectiveness, Health Benefits, and Financial Costs of New Antiviral Treatments for Hepatitis C Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2015; 61(2):157–68.

SAAB S, PARK SH, MIZOKAMI M, *et al*. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 hepatitis C in subjects aged 65 years or older. *Hepatology*. 2016; 63(4):1112–9.

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.

SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. Advice: Ledipasvir-Sofosbuvir, 90mg/400mg, film coated tablet (Harvoni). Publicado em 09 de março de 2015. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1030_15_ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni/ledipasvir_sofosbuvir_Harvoni



SHIN H P, BURMAN B, KOZAREK R, *et al.* Real-World Single-Center Experience with Sofosbuvir-Based Regimens for the Treatment of Chronic Hepatitis C Genotype 1 Patients. *Gut and Liver*. September 2017; Vol. 11, No. 5, pp. 711-720

TAO T, JIANG X, CHEN Y, SONG Y. Efficacy and Safety of Ledipasvir/Sofosbuvir with and without Ribavirin in Patients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection: a meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*. 2017; 55:56–71.

TAPPER EB, HUGHES MS, BUTI M, *et al.* The Optimal Timing of Hepatitis C Therapy in Transplant Eligible Patients With Child B and C Cirrhosis. *Transplantation*. 2017; 101(5):987–95.

TERRAULT NA, ZEUZEM S, DI BISCEGLIE AM, *et al.* Effectiveness of Ledipasvir-Sofosbuvir Combination in Patients With Hepatitis C Virus Infection and Factors Associated of Sustained Virologic Response. *Gastroenterology*. 2016; 151(6):1131–40.

WELLS GA, O'CONNELL D, PETERSON J, *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. The Ottawa Hospital. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp Acesso em: 12 de janeiro de 2018

WILDER JM, JEFFERS LJ, RAVENDHRAN N, *et al.* Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir in black patients with hepatitis C virus infection: a retrospective analysis of phase 3 data. *Hepatology*. 2016; 63(2):437–44.

WILSON E, SARAH K, SREETHA S, *et al.* Successful Retreatment of Chronic HCV Genotype-1 Infection With Ledipasvir and Sofosbuvir After Initial Short Course Therapy With Direct-Acting Antiviral Regimens. *Clinical Infectious Diseases*. 2016; 62(3):280–8.

WYLES W, POCKROS P, MORELLI G, *et al.* Ledipasvir-Sofosbuvir Plus Ribavirin for Patients With Genotype 1 Hepatitis C Virus Previously Treated in Clinical Trials of Sofosbuvir Regimens. *Hepatology*. 2015; 61:1793-1797

YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, MARCELLIN P, *et al.* Treatment with ledipasvir and sofosbuvir improves patient-reported outcomes: Results from the ION-1, -2, and -3 clinical trials. *Hepatology*. 2015a;61(6):1798–808.



YOUNOSSI ZM, PARK H, SAAB S, *et al.* Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2015b; 41(6):544–63.

YOUNOSSI ZM, STEPANOVA M, POL S, *et al.* The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver International*. 2016a; 36:42–8.

YOUNOSSI ZM, PARK H, GORDON SC, *et al.* Real-world outcomes of ledipasvir/sofosbuvir in treatment-naive patients with hepatitis C. *American Journal of Managed Care*. 2016b; 22(6):SP205-11.

YOUNOSSI ZM, PARK H, DIETERICH D, *et al.* The value of cure associated with treating treatment-naive Chronic Hepatitis C Genotype 1: are the new all oral regimens good value to society? *Liver International*. 2017a; [Epub ahead of print].

YOUNOSSI Z, GORDON SC, AHMED A, *et al.* Treating Medicaid patients with hepatitis C: clinical and economic impact. *American Journal of Managed Care*. 2017b; 23(2):107–12.

ZHANG S, BASTIAN ND, GRIFFIN PM. Cost-effectiveness of sofosbuvir-based treatments for chronic hepatitis C in the US. *BMC Gastroenterology*. 2015; 15:98.

ZHU G, ZOU Z, ZHENG J, *et al.* Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine*. 2016; Volume 95, Number 9.