

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

Nº 233

Dezembro/2016



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2016 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	2
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	5
2.2.	TRATAMENTO RECOMENDADO	8
3.	A TECNOLOGIA	13
4.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	19
5.	BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC	24
6.	CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUALIDADE DOS ESTUDOS	27
7.	RESULTADOS	30
7.1	RESULTADOS EM MONOINFECTADOS COM FIBROSE F3/F4	30
7.1.1	Não tratados previamente.....	31
7.1.3	Falhos de tratamento prévio com inibidores de protease (telaprevir, boceprevir e simeprevir) associados a interferon peguilado e ribavirina	42
7.2.	RESULTADOS EM POPULAÇÕES ESPECIAIS	45
7.2.1.	Coinfectados HCV-1/HIV-1.....	45
7.2.2.	Pacientes com doença hepática avançada (cirrose descompensada)	48
7.2.3	Utilização de antivirais de ação direta no pós-transplante	53
7.2.4.	Uso de antivirais em pacientes com doença renal crônica e/ou em hemodiálise	56
7.2.5	Recomendações em consensos internacionais e agências de avaliação de saúde para o tratamento de hepatite C com antivirais de ação direta (NOVOS ESTUDOS)	59
8.	SEGURANÇA DA ASSOCIAÇÃO ENTRE OMBITASVIR, VERUPREVIR, RITONAVIR, DASABUVIR E RIBAVIRINA	60
9.	OUTRAS CARACTERÍSTICAS RELEVANTES DOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE HEPATITE C	61
10.	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	65
11.	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	68
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	72
13.	RECOMENDAÇÕES DA CONITEC	74
14.	CONSULTA PÚBLICA	74
15.	DELIBERAÇÃO FINAL.....	77
16.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg); ombitasvir (25 mg) e dasabuvir (500 mg) (VIEKIRA PAK® -3D)

Indicação: HEPATITE C CRÔNICA CAUSADA PELO GENÓTIPO 1 DO HCV

Demandante: ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA®

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

Pergunta: *“A terapia 3D + RBV é mais eficaz para aumentar as taxas de resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C (Genótipo 1) em comparação com a associação de medicamentos proposta pelo Relatório de Recomendação da CONITEC N° 164 (simeprevir + sofosbuvir e daclatasvir + sofosbuvir)”*

Evidências científicas: Entre a última avaliação da CONITEC e a elaboração desse relatório foi publicada uma série de estudos observacionais envolvendo o tratamento com Viekira Pak® em países como Israel, Espanha e Estados Unidos, relatando-se taxas de RVS12, em pacientes com e sem cirrose, acima de 90%. Além disso, foram publicados estudos clínicos com pacientes com doença renal grave em estágios 4 e 5, para os quais se obtiveram taxas acima de 90%. Não foram publicados estudos de comparação direta entre Viekira Pak® e os medicamentos incorporados ao SUS. Em consensos de Sociedades Médicas de diversos países publicados



entre 2015 e 2016 o medicamento é indicado para o tratamento de hepatite C crônica pelo genótipo 1 em indivíduos com e sem cirrose.

Avaliação econômica: O demandante realizou uma análise de custo minimização comparando o tratamento com ViekiraPak® e os tratamentos preconizados no PCDT de hepatite C do Ministério da Saúde. O custo do tratamento para mono infectados pelo genótipo 1 seria 16% menor que o tratamento incorporado atualmente ao SUS. Em mono infectados pelo genótipo 1 e com fibrose F3 essa diminuição seria maior, de 29%. Para indivíduos mono infectados pelo genótipo 1 com cirrose essa diferença diminui para 6%.

Análise de Impacto Orçamentário: A incorporação do medicamento geraria uma economia de R\$ 6.438.631,68 (3%) no primeiro ano de incorporação e R\$ 32.193.158,40 ao final de cinco anos, pressupondo uma utilização por 10% dos tratados, com gasto no primeiro ano de R\$ 399.135.563,52 e em cinco anos de R\$ 1.995.677.817,60. Uma utilização maior de 50% geraria uma economia de R\$ 32.193.158,40 no primeiro ano e de R\$ 160.965.792,00 em cinco anos, com um gasto estimado de R\$ 373.381.036,80 no primeiro ano e de 1.866.905.184,00 nos cinco anos. No cenário que prevê uma utilização de 90% observa-se uma economia de R\$ 57.947.685,12 no primeiro ano e de R\$ 289.738.425,60 em cinco anos, com gastos de R\$ 347.626.510,08 e R\$ 1.738.132.550,40, no primeiro e em cinco anos.

Recomendação da CONITEC: O plenário, em reunião da CONITEC realizada nos dias 04 de agosto de 2016, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 em indivíduos com fibrose avançada e cirrose no SUS pelo valor de US\$ 4.450 por 12 semanas de tratamento.

Consulta pública: A consulta pública nº 23/2016 referente ao relatório intitulado: “veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV” foi realizada entre os dias 13/09/2016 a 03/10/2016. Ao todo, foram recebidas 127 contribuições, sendo 80 por meio do formulário destinado a receber contribuições relacionadas à “experiência ou opinião” e 47 no formulário para contribuições “técnico-científicas”. Não houve discordância da recomendação inicial da CONITEC. Aqueles que concordaram parcialmente o fizeram com o intuito de restringir o uso do medicamento a determinadas populações para as quais o tratamento ofertado pelo SUS não seria considerado uma boa alternativa ou em função de limitações apontadas no tratamento com Viekira Pak® em populações específicas. A Comissão considerou não haver fatos novos na CP 23/2016 que



pu dessem modificar a recomendação inicial e que o Protocolo de tratamento de hepatite C está sendo atualizado pelo Ministério da Saúde, recomendando a incorporação desse medicamento de acordo com o que se preconizar nesse Protocolo o qual será também avaliado pela Comissão.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/10/2016 deliberaram, por unanimidade recomendar a incorporação do ombitasvir, veruprevir, ritonavir, e dasabuvir para o tratamento de Hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 em indivíduos com fibrose avançada e cirrose no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 214/2016.

Consulta Pública: A consulta pública nº 23/2016 referente ao relatório intitulado: “veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV” foi realizada entre os dias 13/09/2016 a 03/10/2016. Foram recebidas 127 contribuições. A Comissão considerou os principais pontos de concordância parcial apresentados nas contribuições em ambos os formulários. Considerou que não houve contribuições com fatos novos que pudessem modificar a recomendação inicial pela incorporação do medicamento. Considerou que o Comitê Consultor de Hepatites Virais do Ministério da Saúde está atualizando o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hepatite C e que esse protocolo será apresentado à comissão como condição para que seja aprovado e implementado. Considerou que Viekira Pak® só será ofertado após a aprovação do novo protocolo e que o uso desse medicamento deverá ocorrer em consonância com as recomendações constantes no protocolo de tratamento de hepatite C do Ministério da Saúde.

Decisão: A decisão de incorporação foi publicada no DOU nº 231, pág. 72, de 2 de dezembro de 2016 por meio da Portaria N° 40 de 30 de novembro de 2016.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

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

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

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

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



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

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

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

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

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



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

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

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

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



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

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

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

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

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

2.2 Tratamento recomendado

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

3. A TECNOLOGIA

Ombitasvir hidratado, veruprevir di-hidratado, ritonavir e dasabuvir sódico monoidratado^{iv}

Tipo: Medicamento/Intervenção terapêutica

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

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

Via de administração: oral

Nome comercial: VIEKIRA PAK®

Fabricante: Abbvie Farmacêutica Ltda®

Registro na ANVISA: 04/2015

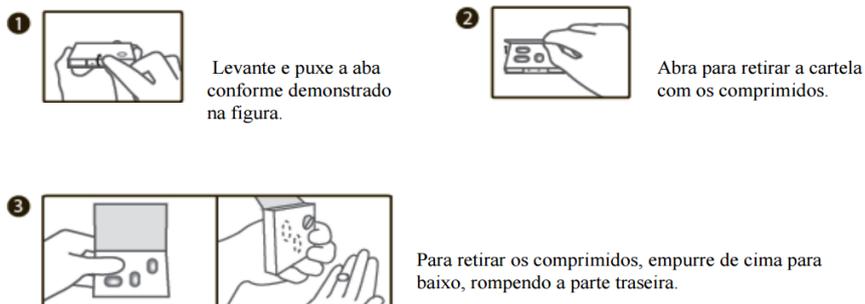
^{iv} À exceção do ritonavir, nenhum dos princípios ativos consta no Manual de Denominações Brasileiras de 2013 (MDCB, 2013) e dessa forma optou-se por incluir a mesma nomenclatura constante na Portaria que concedeu o registro ao medicamento.



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

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

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



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

Figura 1 – Representação gráfica da embalagem do medicamento



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

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

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

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

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

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



Preço proposto para incorporação:

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação sem impostos	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG ICMS 0%)
Caixa com 112 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais cada uma contendo 7 cartelas com 4 comprimidos revestidos cada. Suficiente para 4 semanas de tratamento.	US\$ 1.483,33 (R\$ 5.933,33) pela caixa com 112 comprimidos (tratamento para 4 semanas)**, ou US\$ 4.450,00 (R\$ 17.800,00) por 12 semanas de tratamento	R\$ 44.538,82 pela caixa com 112 comprimidos (56 ombitasvir, veruprevir e ritonavir + 56 dasabuvir). Custo do tratamento de 12 semanas R\$ 133.616,46

Valor obtido pela divisão do preço de incorporação proposto pela demandante que é de **US\$ 4.450,00 dólares para tratamento de 12 semanas (R\$ 17.800,00) pelo número de caixas com 112 comprimidos (unidade de apresentação) necessárias ao tratamento por esse período (3 caixas para 12 semanas, 336 comprimidos).

NOTA 1: Para grupos específicos de pacientes se recomenda em bula tratamento por 24 semanas, o que duplicaria o custo do tratamento (**US\$ 8.900,00 (R\$ 35.600,00)**).

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

NOTA 3: Taxa de câmbio utilizada foi de 1USD= R\$ 4,00

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



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

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



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

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

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



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

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

4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

Demandante: Abbvie Farmacêutica Ltda®

Em 2015 a empresa Abbvie submeteu a primeira proposta de incorporação ao SUS do medicamento Viekira Pak® para o tratamento de hepatite C crônica em indivíduos infectados pelo genótipo 1 do vírus e que eram diagnosticados com fibrose F3 e F4. Em resposta à demanda elaborou-se o relatório 197^v, de novembro de 2015, com a avaliação da proposta de incorporação do demandante, que também foi apresentada ao plenário da CONITEC no mesmo ano. A Comissão resolveu por unanimidade não incorporar Viekira Pak® para a referida indicação, decisão publicada posteriormente por meio da Portaria nº 66, de 19 de novembro de 2015. A empresa entrou com recurso, como previsto no Decreto nº 7.646, de 21 de

^v Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Veruprevir_Ritonavir_Ombitasvir_Dasabuvir_final.pdf



dezembro de 2011, mas a autoridade competente manteve a recomendação inicial da CONITEC.

O objetivo da elaboração desse relatório foi descrever a segunda proposta de incorporação submetida pela empresa bem como a avaliação conduzida pela Secretaria Executiva do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

De acordo com o demandante a segunda proposta difere da primeira nos seguintes aspectos:

1. publicação de resultados parciais (RVS4) do estudo multicêntrico TOPAZ IIIb, conduzido no Brasil e do novo guia de tratamento das Sociedades Brasileiras de Hepatologia e Infectologia;
2. nova proposta de preço fixado em USD 4.450 para 12 semanas de tratamento;
3. custo médio de tratamento em dólares (para genótipo 1) 44% menor que o do tratamento incorporado ao SUS;
4. análise de custo-minimização com resultado de diminuição de custo em reais de 27% entre o novo valor proposto para o Viekira® e os valores das compras do Ministério da Saúde publicadas em Diário Oficial;
5. Redução potencial de R\$ 66,8 a R\$ 120,3 milhões ao ano de impacto orçamentário considerando uma faixa de utilização entre 50 e 90% de Viekira Pak®.

O demandante optou por conduzir uma nova revisão da literatura no formato de parecer técnico-científico. O demandante dividiu a busca em três etapas, sendo a primeira direcionada para estudos clínicos, a segunda para estudos observacionais (dados de vida real) e a terceira para estudos conduzidos no Brasil.

Para buscar estudos clínicos formulou-se uma pergunta de busca de acordo com a metodologia PICO (**Tabela 2**), descrevendo a estratégia e o referencial teórico utilizados para construí-la. A seguinte pergunta foi elaborada: ***“A terapia 3D + RBV é mais eficaz para aumentar as taxas de resposta virológica sustentada em pacientes com hepatite C (Genótipo 1) em comparação com a associação de medicamentos proposta pelo Relatório de Recomendação da CONITEC N° 164 (simeprevir + sofosbuvir e daclatasvir + sofosbuvir)”***. Dessa forma explicita o problema de saúde ao qual se aplica (população de interesse), a tecnologia a ser avaliada, as tecnologias alternativas de comparação (incluiu aquelas constantes no novo protocolo clínico para o tratamento de hepatite C do Ministério da Saúde) e os resultados ou desfechos em saúde de interesse (BRASIL, 2014).

Expôs-se de forma completa e detalhada as estratégias de busca empregadas nas bases de dados consultadas e o referencial teórico utilizado para construí-las (pesquisa por termos



indexados em tesouros). As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: The Cochranne Library, MEDLINE via Pubmed, ClinicalTrials.gov, Centre for Reviews and Dissemination – University of York, tripdatabase e Evidence National Health System (NICE – Inglaterra). Foram também conduzidas buscas manuais complementares em artigos relacionados e em resumos de congressos das sociedades norte-americana e europeia de estudo do fígado e doenças hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* e *European Association for the Study of the Liver (EASL)*).

Tabela 2 – Componentes da pergunta PICO submetida pelo demandante

Componentes da pergunta de pesquisa	Descrição
População	Portadores de hepatite C, infectados pelo genótipo 1, fibrose avançada ou cirrose (METAVIR 3 e 4) ou com outros critérios de tratamento imediato.
Intervenção	OBV/VPV/r + DSV (ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir)
Comparação	Sofosbuvir em associação a simeprevir ou daclatasvir
Outcome (Desfecho)	Resposta Viroológica Sustentada (RVS)

Fonte: processo MS 25000.050938/2016-77

Os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos incluídos no PTC foram os seguintes: estudo clínico de fase II ou III com pacientes infectados pelo genótipo 1 e nos quais foram avaliadas combinações entre antivirais de ação direta, excetuando-se telaprevir e boceprevir além de terapias baseadas em interferon que não são mais recomendadas no tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1. Foram feitas considerações sobre a qualidade da evidência, relatando os vieses constantes nos artigos selecionados.

O demandante apresentou o número de estudos recuperados e selecionados em cada base de dados consultada (**Tabela 3**). Não foram apresentados os resultados das buscas nas bases CRD da Universidade de York, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Tripdatabase e NHS-UK. Entre os 27 estudos selecionados o demandante incluiu apenas 11 para análise e descrição no relatório.

Tabela 3 – Número de estudos recuperados e selecionados para inclusão no relatório



Bases consultadas	Filtros Utilizados	Período de busca	Estudos recuperados	Estudos selecionados
MEDLINE via pubmed	Estudos clínicos, humanos, publicados nos últimos 5 anos	Últimos cinco anos a partir da data de busca (02.03.2016)	1.247	11
Cochrane	-	-	0 (sem duplicatas)	-
Clinicaltrials.gov	Estudos finalizados, Intervenção, Recebido antes de 31/12/2015, Atualizado antes de 02/03/2016	(02.03.2016)	215	16

O demandante apresentou uma tabela na qual descreveu os 11 estudos clínicos incluídos, identificando-lhes fase, o delineamento, a existência de cegamento e randomização, os comparadores, a população e os efeitos das intervenções.

Em uma segunda etapa buscou especificamente estudos observacionais na base MEDLINE via Pubmed e também em resumos de congressos. Para a pesquisa na base MEDLINE apresentou as estratégias de busca utilizadas e os estudos recuperados e selecionados.

Dessa forma foram recuperados 2 estudos da busca na base MEDLINE e 3 provenientes de buscas em resumos de congressos (**Tabela 4**).

Tabela 4 – Detalhamento da busca por estudos observacionais

Fonte da pesquisa	Estudos recuperados	Estudos selecionados e incluídos
MEDLINE via pubmed	4	2 – AMBER e TARGET
Resumos de congressos	-	3 – COORTE VETERANOS DE GUERRA US; TRIO-health e HEPATHER

Em uma terceira etapa foram conduzidas buscas na base Clinicaltrials.gov a fim de identificar estudos com antivirais de ação direta conduzidos no Brasil. Foram descritas as estratégias de busca utilizadas, os filtros ativados nas bases e o quantitativo de estudos recuperados e selecionados. Dessa forma foram selecionados 6 estudos dos 11 recuperados. Dos estudos selecionados somente 1 foi incluído, o estudo TOPAZ III.

Assim foram incluídos no relatório do demandante 12 estudos clínicos, sendo um conduzido no Brasil e 5 estudos observacionais.



A seguir tanto os estudos apresentados pelo demandante quanto outros provenientes de busca complementar realizada pela Secretaria Executiva da CONITEC serão descritos em coordenação com o relatório 197 de 2015, com ênfase em novos estudos publicados após a última busca em novembro de 2015 e que, portanto, não foram incluídos no primeiro relatório.



5. BUSCA COMPLEMENTAR REALIZADA PELA SECRETARIA EXECUTIVA DA CONITEC

A Secretaria Executiva da CONITEC realizou busca complementar visando a identificar outros artigos relevantes que pudessem contribuir para a avaliação da tecnologia em análise. Elaborou-se pergunta PICO semelhante à do demandante, com as mesmas população e intervenção, deixando, entretanto, o comparador e os desfechos em aberto, uma vez que, de acordo com resultado da pesquisa conduzida para o relatório 197/2015, inexistiam estudos de comparação direta entre o medicamento do demandante e os incorporados ao SUS.

A partir da pergunta de pesquisa desenvolveram-se estratégias de busca por meio da procura por descritores indexados nos tesouros MESH^{vi} e DeCS^{vii} e também de outros termos em artigos de revisão sobre antivirais de ação direta no tratamento da hepatite C. As buscas foram direcionadas para recuperar exclusivamente artigos que incluíssem a associação de antivirais presentes em Viekira Pak®, não mais seguindo o modelo de busca ampla, incluindo todos os antivirais de ação direta, utilizado no relatório 197.

Foram consultadas as seguintes bases de dados: PUBMED, Clinicaltrials.gov, Scopus, LILACS e SCIELO (**Tabela 5**). Foram também conduzidas buscas manuais por artigos não recuperados nas buscas e também complementares nas páginas eletrônicas das sociedades brasileiras de hepatologia e infectologia e norte-americana e europeia de estudo do fígado e doenças hepáticas (*American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)* e *European Association for the Study of the Liver (EASL)*) e também na página do Congresso da EASL de abril de 2016 em Barcelona.

Os critérios de inclusão utilizados na seleção dos artigos recuperados foram os seguintes: revisões sistemáticas, estudos clínicos de fase II ou III ou observacionais com pacientes infectados pelo genótipo 1 e grau de fibrose F3 ou F4, nos quais foram avaliadas combinações entre antivirais os de ação direta ombitasvir, veruprevir, dasabuvir e ritonavir, além de consensos de tratamento de hepatite C publicados por sociedades médicas. **Somente foram incluídos estudos inéditos que não haviam sido descritos no relatório 197.** Os estudos

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

^{vii} Descritores em saúde, tesouro da base LILACS



recuperados foram selecionados de acordo com esses critérios e também para eliminar duplicatas (Figura 2).

Tabela 5 – Termos recuperados em tesouros e artigos de revisão sobre hepatite C e estratégias das buscas conduzidas em julho de 2015

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA	ARTIGOS RECUPERADOS	FILTROS UTILIZADOS
PUBMED	População - (“Hepatitis C” OR “Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis” OR “PT-NANBH” OR “Chronic Hepatitis C”)	75.027	-
	Intervenção - (((ombitasvir OR ABT-267 OR Anilides OR Carbamates) AND (veruprevir OR ABT-450 OR “Macrocyclic Compounds”) AND (dasabuvir OR ABT-333 OR Sulfonamides OR “Uracil/analogs and derivatives”) AND (ritonavir OR “ABT-538” OR Norvir OR Thiazoles OR “Valine/analogs and derivatives”)) OR “Viekira Pak”)	125	-
	Busca completa - (((“Hepatitis C” OR “Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis” OR “PT-NANBH” OR “Chronic Hepatitis C”))) AND (((((ombitasvir OR ABT-267 OR Anilides OR Carbamates) AND (veruprevir OR ABT-450 OR “Macrocyclic Compounds”) AND (dasabuvir OR ABT-333 OR Sulfonamides OR “Uracil/analogs and derivatives”) AND (ritonavir OR “ABT-538” OR Norvir OR Thiazoles OR “Valine/analogs and derivatives”)) OR “Viekira Pak”))	114	-
ClinicalTrials.gov	((ombitasvir OR ABT-267) AND (veruprevir OR ABT-450) AND (dasabuvir OR ABT-333) AND (ritonavir OR “ABT-538” OR Norvir)) OR (“Viekira Pak”)	34	Closed Studies. Phase 2, 3, 4
Scopus	((ombitasvir OR ABT-267) AND (veruprevir OR ABT-450) AND (dasabuvir OR ABT-333) AND (ritonavir OR “ABT-538” OR Norvir)) OR (“Viekira Pak”)	252	Limit to “articles”
SciELO	((ombitasvir OR ABT-267) AND (veruprevir OR ABT-450) AND (dasabuvir OR ABT-333) AND (ritonavir OR “ABT-538” OR Norvir)) OR (“Viekira Pak”)	1	Busca integrada e “Regional”
LILACS	((ombitasvir OR ABT-267) AND (veruprevir OR ABT-450) AND (dasabuvir OR ABT-333) AND (ritonavir OR “ABT-538” OR Norvir)) OR (“Viekira Pak”)	0	-
Congresso EASL 2016	-	22	
Sociedades Brasileiras de Hepatologia e Infectologia	-	1	

Fonte: elaboração própria

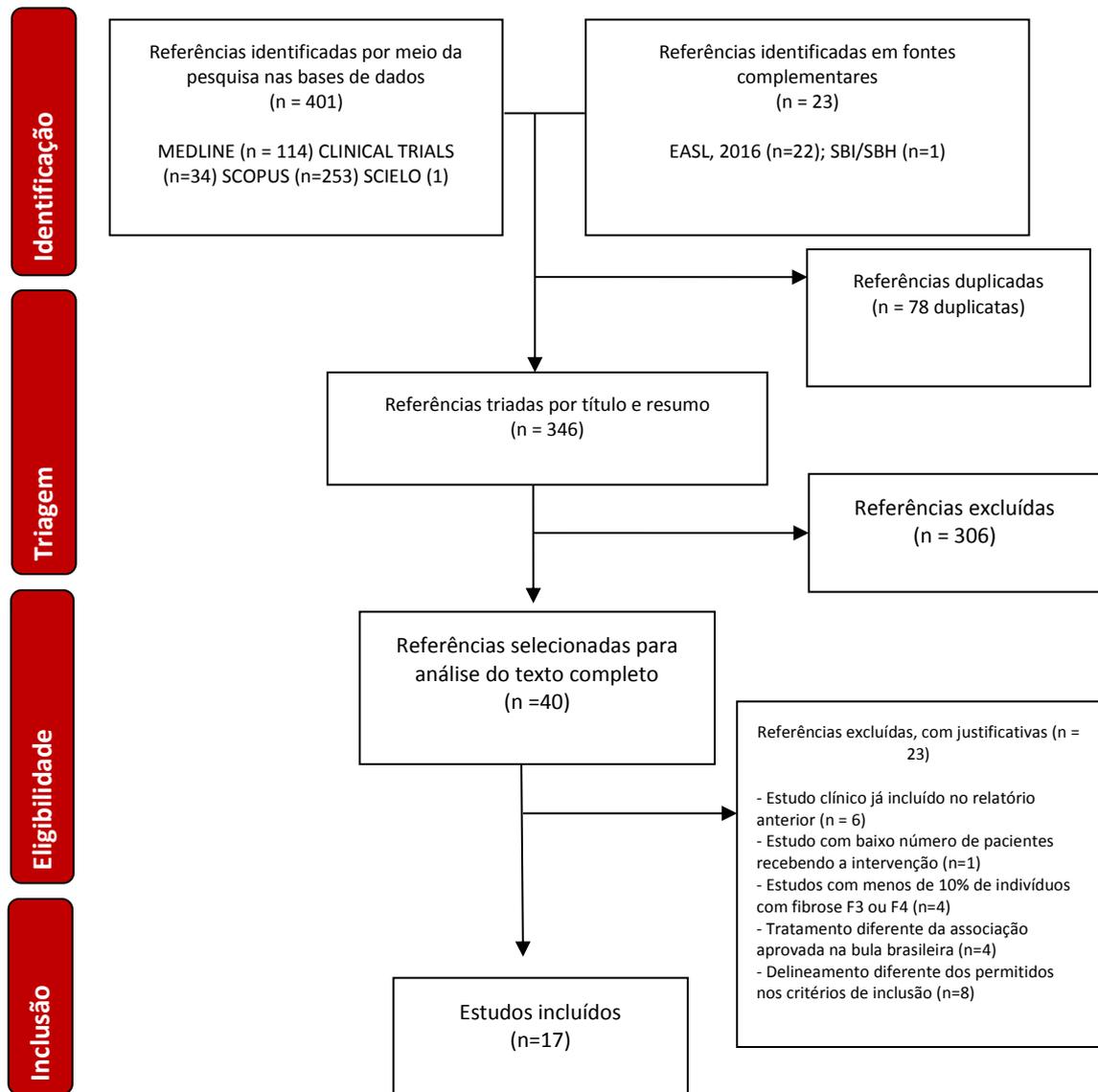


Figura 2 – Fluxograma da seleção das evidências



Entre os 17 documentos selecionados para a inclusão no relatório constam 7 estudos observacionais, 5 consensos de sociedades médicas ou protocolos de tratamento e 5 estudos clínicos. Esses estudos, não incluídos na seleção do demandante, serão descritos a seguir em coordenação com outros já descritos no relatório 197. Todos os estudos clínicos selecionados na busca do demandante haviam sido descritos no relatório 197 ou não foram selecionados por não incluir ou incluir baixa porcentagem (menos de 10%) de indivíduos com fibrose F3 ou F4. Os estudos clínicos selecionados pelo demandante foram SAPPHIRE I E II; PEARL II, III E IV E TURQUOISE II. Todos os quatro estudos observacionais selecionados pelo demandante haviam sido descritos no relatório 197, a saber, AMBER; TARGET, TRIO-HEALTH, HEPATHER. O estudo TOPAZ III realizado no Brasil não foi considerado por não apresentar resultados expressos em RVS12, desfecho reconhecido pelo Ministério da Saúde, em seu Protocolo Clínico, como válido para expressar negatividade definitiva da carga viral. Apresenta-se no estudo apenas o desfecho RVS4, mensurado quatro semanas após o final do tratamento.

6. CONSIDERAÇÕES SOBRE A QUALIDADE DOS ESTUDOS

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



não na 24 como era feito anteriormente. Dada a relevância da matéria a CONITEC também aceitou esse desenho embora com as considerações que serão descritas a seguir.

A maioria dos estudos recuperados possuía um delineamento comum, eram estudos de não-inferioridade e/ou superioridade a taxa histórica de resposta a tratamento com telaprevir ou boceprevir em associação a interferon peguilado e ribavirina, ou seja, não se utilizaram nos estudos comparadores ativos e as taxas históricas são provenientes de tratamentos que já foram desincorporados pelo SUS. Em poucos estudos foram incorporados grupo placebo como comparador. Nesse tipo de estudo de não-inferioridade/superioridade se utilizam as taxas de resposta provenientes de estudos por meio dos quais se determinou a eficácia dos medicamentos que se escolheram como comparadores (nesse caso, telaprevir e boceprevir), ou seja, comparam-se taxas de resposta obtidas em momentos temporais diferentes e, na maioria dos casos, obtidas em ambientes diferentes (centros especializados, centros de atenção básica, entre outros). As respostas obtidas por meio desse tipo de estudo podem ser influenciadas por aspectos relacionados à validade e precisão de comparações históricas tais como: mudanças na prática clínica, principalmente no suporte ao paciente e técnicas de diagnóstico, no período de tempo entre a realização de um estudo e outro; diferenças entre os ambientes nos quais foram conduzidos os estudos, tais como centros especializados (acadêmicos) ou de atenção básica; populações com as quais se conduziram os estudos (idade, raça, sexo e outros fatores prognósticos); as intervenções utilizadas nos estudos; as doses empregadas e a utilização de outros medicamentos de suporte; os desfechos escolhidos e a forma como foram mensurados. Além disso, outros fatores desconhecidos que poderiam confundir a resposta não são avaliados. Dessa forma, essas características devem ser ponderadas em uma análise da validade interna desses estudos.

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



avaliados nesse relatório, não se identificando discrepâncias que pudessem comprometer a validade da comparação.

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

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

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

A maioria dos estudos é financiada pela indústria farmacêutica.



7. RESULTADOS

Não foram encontrados estudos nos quais se avaliassem outros desfechos além da resposta virológica sustentada (RVS). Os estudos selecionados foram agrupados de acordo com características das populações estudadas, que são fatores preditores de resposta bem estabelecidos para o tratamento com antivirais de ação direta, nas seguintes categorias: indivíduos não tratados previamente; indivíduos falhos de tratamento prévio com peginterferon e ribavirina; falhos de tratamento prévio com inibidor de protease (telaprevir, boceprevir, simeprevir); falhos de tratamento prévio com NS5B (sofosbuvir e associações); indivíduos co-infectados pelo HIV/HCV; indivíduos com doença hepática avançada (cirrose descompensada); indivíduos que se submeteram a transplante hepático e indivíduos com doença renal crônica avançada. Foram incluídos consensos de sociedades médicas nacionais e internacionais e avaliações de agências de tecnologias em saúde. Não foram identificados estudos clínicos nos quais fossem comparadas de forma direta ou indireta a associação entre ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir com os medicamentos já incorporados ao SUS (sofosbuvir em associação com daclatasvir e simeprevir). A elaboração de estudos de comparação indireta fica metodologicamente prejudicada porque os estudos clínicos originais são em sua maioria delineados com braço único sem comparador ativo. Dessa forma, a melhor evidência disponível a respeito da eficácia comparativa desses esquemas de tratamento os consensos das sociedades médicas. Nesses documentos, elaborados por especialistas, consideram-se esses tratamentos intercambiáveis e de eficácia semelhante.

7.1 Resultados em mono infectados com fibrose F3/F4

De acordo com o protocolo clínico para o tratamento de hepatites virais do Ministério da Saúde, os indivíduos mono infectados pelo genótipo 1 e com grau de fibrose F3 ou F4 ou F2 há mais de três anos, pela escala METAVIR, são elegíveis para receber tratamento com os antivirais de ação direta. Nessa seção serão apresentados os estudos conduzidos com indivíduos não tratados e tratados previamente separadamente e em seguida serão descritos novos estudos observacionais recuperados na nova busca que envolvem pacientes já tratados (de tratamento prévio com peginterferon e ribavirina) e não tratados.



7.1.1 Não tratados previamente

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

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

Além de daclatasvir, outro inibidor da NS5A que vem sendo utilizado em associação a sofosbuvir é o antiviral ledipasvir. Essa associação entre antivirais é comercializada em comprimido único nos Estados Unidos e Europa, onde possui registro para comercialização^{viii}. Esquemas de tratamento com a associação (sofosbuvir 400 mg e ledipasvir 90 mg, em comprimido único, uma vez ao dia) acrescida ou não de ribavirina (dose por peso) foram administrados por 12 ou 24 semanas a 865 indivíduos que em sua maioria eram homens,

^{viii} Produto não registrado no Brasil.



caucasianos, com idade média de 52 anos e mono infectados pelo subtipo 1a do genótipo 1. Uma proporção de 15 a 17% foram diagnosticados com cirrose. As taxas de RVS12 variaram entre 97 e 99% para a população geral e entre 94 e 100% em indivíduos com cirrose (N=136). As taxas mais baixas foram registradas para negros (RVS12 91 a 100%). Entretanto, não houve significância estatística em correlações entre as taxas de resposta e fatores como a adição ou não de ribavirina, tempo de tratamento, presença de cirrose, raça ou subtipo viral (1a ou 1b). Identificou-se um maior quantitativo de reações adversas e taxas de descontinuação em pacientes que receberam ribavirina e que se trataram por tempo mais prolongado (AFDHAL *et al.*, 2014-A). Esquemas de tratamento com duração de 8 e 12 semanas foram avaliados em indivíduos com características semelhantes (N=647), mas com menor grau de fibrose (13% fibrose F3, sem cirrose) registrando-se taxas de RVS12 de 94% e 93% para aqueles que receberam tratamento por 8 semanas sem (N=215) e com (N=216) a adição de ribavirina, respectivamente e de 95% para os que se trataram por 12 semanas e não receberam ribavirina (N=216) (KOWDLEY *et al.*, 2014).

Sofosbuvir também pode ser utilizado em associação com inibidores da NS3/4 como simeprevir. Avaliou-se o uso da associação por 12 semanas por meio de três estudos clínicos (N=112) com mono infectados que em sua maioria eram homens, caucasianos, com idade média de 58 anos, com fibrose avançada F3 ou cirrose compensada. Os estudos apresentavam delineamentos semelhantes por serem abertos, de grupos paralelos, multicêntricos e incluírem proporções entre 30 e 40% indivíduos que possuíam vírus com a mutação Gln80Lys (Q80K), que pode conferir resistência a inibidores da NS3/4 de primeira geração. As taxas de RVS12 alcançadas variaram entre 88 e 95% (PEARLMAN, EHLEBEN, PERRYS 2014 ; LAWITZ, *et al.*, 2014 ; LAWITZ , MATUSOW ; DE JESUS, 2015). Dois estudos observacionais conduzidos na Alemanha, Estados Unidos e Canadá tiveram os resultados parciais publicados para 295 pacientes que foram tratados com simeprevir sofosbuvir associados ou não a ribavirina. Para o primeiro estudo, HCV-TARGET (JENSEN *et al.*, 2014), as características da população eram semelhantes às das incluídas nos estudos clínicos, e os resultados foram amplamente consistentes (RVS12 97%) com os observados em estudos controlados, mas as taxas de RVS12 variaram amplamente no estudo TRIO NETWORK (RVS12 entre 83% e 91%), que incluiu maior proporção de mulheres, mais negros e indivíduos com maior carga viral (DIETERICH *et al.*, 2015). Em um terceiro estudo observacional com população mista de tratados previamente (51%) e não tratados (N=101), a taxa de resposta para indivíduos com cirrose compensada



(MELD 8) após tratamento por 12 semanas com ou sem ribavirina foi de RVS12 91% (SAXENA *et al.*, 2015).

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

Por meio da adição de beclabuvir à associação pretendeu-se expandir a utilização desses medicamentos para incluir também indivíduos infectados pelo subtipo 1a do HCV diagnosticados ou não com cirrose. Recuperaram-se dois estudos de fase III envolvendo populações com e sem cirrose (MUIR *et al.*, 2015 ; POORDAD *et al.*, 2015-B), e somente os resultados do tratamento de indivíduos com cirrose serão descritos a seguir (MUIR *et al.*, 2015). Uma população de 112 indivíduos, que eram em sua maioria homens caucasianos, dos

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



quais cerca de 50% diagnosticados com cirrose e idade média entre 55 e 57 anos foi distribuída de forma aleatória em dois grupos para receber um comprimido duas vezes ao dia contendo a combinação em dose fixa de daclatasvir (30 mg), asunaprevir (200 mg) e beclabuvir (75 mg) ou essa combinação com a adição de ribavirina (dose por peso) duas vezes ao dia. As taxas de resposta (RVS12) foram de 93% e 98%, no grupo que não recebeu e no que recebeu ribavirina, respectivamente. As taxas de resposta foram mais altas em infectados pelo subtipo 1b (100%) e naqueles com subtipo 1a que receberam ribavirina (97,4%), sugerindo um maior benefício pela associação desse antiviral ao tratamento da população infectada pelo subtipo 1a. Pacientes com maior comprometimento hepático atingiram taxas de RVS12 semelhantes às observadas para a população geral.

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

Outro esquema de tratamento com três antivirais de ação direta compreende a associação entre veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg, uma vez ao dia); ombitasvir (25 mg, uma vez ao dia) e dasabuvir (500 mg, divididos em duas doses diárias) com ou sem a adição de ribavirina (dose por peso, divididos em duas tomadas diárias). Em indivíduos com menor grau de fibrose (23 a 26% \geq F2, sem cirrose) (N=473) a combinação administrada por 12 semanas com ribavirina resultou em taxas de RVS12 de 95,3% em mono infectados pelo subtipo 1a (N=322) e de 98% pelo 1b (N=151). Apesar de não se identificarem correlações significativas entre o grau de fibrose e as taxas de resposta RVS12, essas foram mais baixas para indivíduos com grau de fibrose F3 (RVS12 92,5%; N=40) (FELD *et al.*, 2014). A possibilidade da retirada de ribavirina foi investigada em população com características semelhantes, sem fibrose avançada (N=724) (82



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

ESTUDOS NOVOS

ESTUDO TURQUOISE IV

Estudo aberto de braço único de fase III foi utilizado para avaliar o resultado do tratamento com ombitasvir/veruprevir/ritonavir (25/150/100 mg uma vez ao dia) e dasabuvir (250 mg duas vezes ao dia) em associação a ribavirina (dose por peso; duas vezes ao dia) por 12 semanas em mono infectados pelo subtipo 1b do genótipo1 do HCV com cirrose (Child Pugh A). Os participantes (N=36) eram em sua maioria homens com idade média de 52 anos, não tratados previamente e sem histórico de descompensação prévia. A resposta virológica sustentada, calculada por intenção de tratar, foi de 100% (IC 95% (90,4 a 100)) (VIANI, 2016).



7.1.2 Falhos de tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina

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

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

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

Esquema de tratamento triplo com daclatasvir, asunaprevir e beclabuvir (30 mg, 200 mg e 75 mg, em dose fixa duas vezes ao dia) foi administrado por 12 semanas em pacientes sem cirrose (METAVIR F0-F3) e com cirrose compensada (F4). A população sem cirrose era composta por previamente nulos de resposta ou que haviam sofrido relapso, já a com cirrose, em sua maioria, por nulos de resposta. As taxas de RVS12 foram menores em monoinfectados pelo subtipo 1a, principalmente naqueles cujos tratamentos não incluíam ribavirina (sem cirrose

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



(N=75) RVS12 85,3%; com cirrose (N=35) RVS12 85,7%). A inclusão de ribavirina no tratamento dessa população resultou em taxas maiores naqueles com cirrose (RVS12 91,4% (N=35)). As taxas para monoinfectados pelo subtipo 1b foram maiores em indivíduos sem cirrose (RVS12 100% (N=28)) e nos com cirrose que receberam ribavirina (RVS12 100% (N=10)) em contraste à taxa de 90% em cirróticos que não receberam ribavirina (N=10) (MUIR *et al.*, 2015).

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

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

Em população que incluía cerca de 30% de indivíduos com fibrose F2 ou F3 (70% F0-F1) a administração de veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg, uma vez ao dia); ombitasvir (25 mg,



uma vez ao dia) e dasabuvir (500 mg, divididos em duas doses diárias) com a adição de ribavirina (dose por peso, divididos em duas tomadas diárias) por 12 semanas resultou em taxas de resposta de 96% em infectados pelo subtipo 1a e de 97% em infectados por 1b (ZEUZEM *et al.*, 2014). Em pacientes mais graves, com cirrose compensada (Child-Pugh A) a utilização desse regime por 12 semanas gerou taxas de respostas diferenciais entre os subtipos do genótipo 1, de forma que foram registradas taxas mais baixas para monoinfectados pelo subtipo 1a e nulos de resposta a tratamento prévio com interferon peguilado e ribavirina (RVS12 80%, N=50). Nesses indivíduos, o tratamento por 24 semanas gerou taxas de RVS12 92,9%, sugerindo que indivíduos com essas características devem ser tratados por tempo mais prolongado e com a adição de ribavirina. Já naqueles monoinfectados pelo subtipo 1b as taxas de resposta foram mais altas e variaram entre 86 e 100%, independentemente do tempo de tratamento (12 ou 24 semanas) (POORDAD *et al.*, 2014-C). Em estudo recente registraram-se taxas de resposta de 100% em indivíduos monoinfectados pelo subtipo 1b (N=33), com cirrose e tratados por 12 semanas com a combinação sem o uso de ribavirina, sugerindo a possibilidade de retirada desse antiviral nessa população (FELD *et al.*, 2015-B).

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

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



NOVOS ESTUDOS

Foram recuperados na nova busca uma série de estudos observacionais conduzidos com grupos bastante diversificados de indivíduos que receberam tratamento com antivirais de ação direta para hepatite C crônica. Dois dos estudos foram conduzidos com informações do sistema de assistência à saúde dos Veteranos de Guerra dos Estados Unidos, um deles, também conduzido nos Estados Unidos, com informações provenientes da base IMS-Health, um estudo conduzido em Israel, um estudo conduzido na Alemanha, um na Espanha e um último na Austrália.

Estudo conduzido por meio da análise de base de dados de registros médicos do sistema de saúde dos veteranos de guerra dos EUA, que envolveu 167 centros e 875 ambulatórios distribuídos por todo o país. Foram sistematizados os registros de 10.832 indivíduos que se trataram com sofosbuvir e ledipasvir (\pm ribavirina)^{xi} (LDV/SOF) (doses recomendadas em bula) e 3.142 que se trataram com ombitasvir, dasabuvir, ritonavir e veruprevir (ProD) (\pm ribavirina) (doses recomendadas em bula). O grupo era composto em sua maioria por homens em igual proporção de caucasianos e negros, com idade média de 62 anos. A probabilidade de haver indivíduos já tratados, com cirrose e coinfectados com HIV no grupo que recebeu sofosbuvir, ledipasvir e ribavirina foi cerca de duas vezes maior que nos outros três grupos de tratamento. Não houve diferenças significativas quando se avaliaram estatisticamente os resultados (RVS12) provenientes dos quatro esquemas de tratamento, mesmo em subgrupos mais difíceis de tratar como os indivíduos com cirrose e tratados previamente. Em indivíduos não tratados sem cirrose registraram-se os seguintes resultados: LDV/SOF (N=4485, RVS12 93,4 (92,6 a 94,0)); LDV/SOF + RBV (n=552, RVS 96,7 (94,8 a 98)); ProD^{xii} (n=519, RVS12 95,8 (93,6 a 97,2)); ProD + RBV (N=1135, RVS12 91,6 (89,9 a 93,1)). Em indivíduos não tratados com cirrose LDV/SOF (N=1131, RVS12 90,1 (88,2 a 91,7)); LDV/SOF + RBV (n=579, RVS 89,5 (86,7 a 91,7)); ProD (n=34, RVS12 97,1 (80,2 a 99,6)); ProD + RBV (N=445, RVS12 93,0 (90,3 a 95,1)). Em indivíduos tratados sem cirrose LDV/SOF (N=1237, RVS12 94,1 (92,6 a 95,3)); LDV/SOF + RBV (n=538, RVS 94,4 (92,1 a 96,1)); ProD (n=138, RVS12 91,3 (85,2 a 95,0)); ProD + RBV (N=373, RVS12 93,6 (90,6 a 95,7)). Em indivíduos tratados com cirrose LDV/SOF (N=559, RVS12 91,2

^{xi} Esquema não disponível no Brasil. A inclusão desse estudo teve o objetivo de mostrar as taxas de resposta da combinação de antivirais ombitasvir, dasabuvir, ritonavir e veruprevir (\pm ribavirina) em estudos de vida real, mais do que registrar as informações provenientes dos estudos de comparação.

^{xii} ombitasvir, dasabuvir, ritonavir e veruprevir (\pm ribavirina)



(88,6 a 93,3); LDV/SOF + RBV (n=861, RVS 89,4 (87,2 a 91,3); ProD (n=13, RVS12 92,3 (53,1 a 99,2); ProD + RBV (N=175, RVS12 94,3 (89,6 a 96,9) (IOANNOU *et al.*, 2016).

Estudo conduzido com informações de registros de tratamentos conduzidos em 126 centros nos Estados Unidos que atendem veteranos de guerra. Ao todo 6.961 indivíduos infectados com genótipo 1 do HCV iniciaram tratamento com ledipasvir e sofosbuvir com ou sem a associação de ribavirina (N=5.747) ou ProD com ou sem a associação de RBV (N=1.214). A idade média do grupo foi de 61 anos, 96,3% eram homens, 36% eram afrodescendentes, 31,5% foram diagnosticados com diabetes, 3,2% tinham histórico de descompensação hepática e 24% já haviam se submetido a tratamento. Com relação ao tratamento 64,3% (N=4478) receberam ledipasvir e sofosbuvir, 18,2% (N=1269) receberam ledipasvir, sofosbuvir e ribavirina, 4,3% (N=297) receberam ProD e 13,2% (N=917) receberam ProD e ribavirina. Os indivíduos que receberam ledipasvir, sofosbuvir e ribavirina tinham maior chance de serem tratados e apresentarem marcadores relacionados a maior gravidade da doença como história de descompensação hepática, baixa contagem de plaquetas e escore FIB-4 mais alto. As respostas virológicas sustentadas provenientes de tratamentos com ProD com ou sem a adição de ribavirina foram RVS12 95,1% (N=283) e RVS12 85,8% (N=869), respectivamente. Considerou-se significativamente maior o número de indivíduos que descontinuaram o tratamento com ProD em associação a ribavirina em comparação com aqueles que receberam sofosbuvir e ledipasvir associados a esse medicamento. De fato, o uso de ProD e ribavirina foi considerado como preditor independente de pior resposta quando comparado aos outros tratamento investigados (BACKUS *et al.*, 2016).

Estudo retrospectivo de sistematização e análise de informações de base de registros administrativos da IMS - Health provenientes de tratamentos com os antivirais de ação direta ombitasvir, dasabuvir, ritonavir e veruprevir (\pm ribavirina) (ProD) e ledipasvir, sofosbuvir e ribavirina entre o período de 2013 a 2016 nos Estados Unidos. As características dos pacientes que se submeteram a ambos aos tratamentos eram similares, a maioria era composta por homens com idades entre 55 e 64 anos, não tratados de tratamento e com um quantitativo de 36% que apresentavam comorbidades. As respostas virológicas sustentadas foram de RVS12 100% (N=15) para indivíduos que receberam ProD e de RVS12 95% (N=862) para os que receberam ledipasvir e sofosbuvir. As diferenças entre os resultados dos tratamentos em ambos os grupos não foi diferente estatisticamente (WALKER *et al.*, 2015).



Estudo observacional conduzido em 12 centros médicos em Israel, envolvendo 432 indivíduos mono infectados com genótipo 1 do HCV, dos quais 44% eram homens, 38% tinham mais de 65 anos, 97% apresentaram fibrose grau F3 ou F4 ao diagnóstico e 62% eram falhos de tratamento prévio. A resposta virológica sustentada após 12 semanas do final do tratamento com ombitasvir, dasabuvir, ritonavir e veruprevir (\pm ribavirina) (doses recomendadas em bula) foi de 95%. Uma parcela de 3,8% dos indivíduos apresentaram reações adversas graves, dos quais 1,8% descontinuaram o tratamento. Entre os participantes, em sua maioria com cirrose mais grave, 1,2% não finalizaram o tratamento em função de descompensação hepática (ZUCKERMAN *et al.*, 2016).

Estudo observacional prospectivo conduzido em 254 centros na Alemanha com 543 participantes mono infectados pelos genótipos 1 e 4 do HCV e tratados com ombitasvir, veruprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina entre 2014 e 2015. Conduzido com informações captadas do Registro de Hepatite C Alemão, um projeto da Fundação Alemã para o Fígado, financiado por indústrias farmacêuticas. Os participantes eram em sua maioria homens, caucasianos, com idade média de 54 anos, mono infectados primordiamnete com o subtipo 1b do HCV, sem cirrose e já tratados com interferon e ribavirina. Entre os indivíduos com cirrose, mais de 80% foram classificados com Child Plugh A. Para a maioria do participantes, a dose de ribavirina instituída no início do tratamento permaneceu em média a mesma até o final do tratamento independentemente de fatores como idade, peso corporal e presença de cirrose. Entretanto, para 14% dos indivíduos houve necessidade de alteração da dose durante o tratamento, principalmente naqueles com níveis de hemoglobina fora da faixa considerada normal no início do estudo. A resposta virológicas para indivíduos que tiveram a dose de ribavirina modificada foi de RVS12 94% e para aqueles que não tiveram os regimes de tratamento alterados ou que não receberam ribavirina essas taxas foram de 97% e 96%, respectivamente. Em indivíduos com cirrose as respostas foram de 95%, 93% e 96%, para o total de indivíduos infectados pelo genótipo 1, infectados pelo subtipo 1a e 1b, respetivamente. A frequência de eventos adversos sérios foi baixa e variou entre 1-2% em indivíduos sem cirros e 4% naqueles diagnosticados com cirrose (HINRICHSEN *et al.*, 2016).

Estudo conduzido na Espanha com 842 indivíduos mono infectados em sua maioria pelo subtipo 1b do genótipo 1, dos quais cerca de metade é falha de tratamento prévio. O grupo era constituído em sua maioria por homens com idade média de 60 anos, dos quais 66% eram diagnosticadas com fibrose F3 ou F4 e 26% apresentavam varizes esofágicas. O tratamento



com ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir por 12 semanas gerou uma RVS12 de 96,8%, similar à obtida para indivíduos com cirrose de 96,7%. As menores taxas de RVS12 foram registradas para indivíduos com níveis de albumina menores que 3,5 g/dL (RVS12 90,5%) e de bilirrubina maior que 2 mg/dL (RVS12 94,5%). Cerca de 5% dos participantes experimentaram eventos adversos graves, dos quais 1,8% descontinuaram o tratamento. Os eventos adversos mais frequentes foram anemia, problemas cutâneos e infecções, ocorrendo descompensação hepática em oito indivíduos (CALLEJA *et al.*, 2016).

Estudo compassionado conduzido na Austrália entre 2014 e 2015 em 47 centros especializados em tratamento de hepatites virais associados à rede de pesquisa clínica da Associação Australiana de Hepatologia. Em uma análise interina publicou-se a RVS12 para grupo de 172 pacientes submetidos a tratamento de 24 semanas com a combinação de ritonavir, veruprevir, ombitasvir e dasabuvir (+/- ribavirina). Entre os participantes 82,6% eram diagnosticados com cirrose, 10,3% foram classificados no estágio Child Plugh B e 70,7% monoinfetados com o subtipo 1a. O grupo era composto em sua maioria por homens, com idade média de 57 anos, por cerca de 50% de não tratados. A RVS12 foi de 93,8% para todos os integrantes do grupo e pouco menor, de 92,7%, para indivíduos com cirrose. O evento adverso mais frequentemente relatado foi hiperbilirrubinemia (LUBEL *et al.*, 2016).

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

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

Sofosbuvir e daclatasvir pertencem a classes químicas diferentes dos inibidores de protease, ou seja, agem em alvos moleculares distintos. Em um primeiro estudo, se avaliou essa associação em indivíduos falhos de tratamentos prévios com telaprevir e boceprevir (N=41), dentre os quais 46% eram infectados por vírus com mutações que conferiram resistência a esses inibidores de protease. O grupo recrutado para receber 24 semanas da associação entre daclatasvir e sofosbuvir (60 mg e 400 mg, dois comprimidos, uma vez ao dia), com ou sem a adição de ribavirina continha um maior número de homens, caucasianos, com idade entre 57 e



59 anos, infectados pelo subtipo 1a (76 a 85%). A maioria possuía fibrose hepática mais avançada (F2-F3; 55 a 67%; (N=25)) e um pequeno número, cirrose (N=9). As taxas de resposta (RVS12) foram de 95 e 100%, para os que receberam ou não ribavirina, respectivamente (SULKOWSKI *et al.*, 2014). Em outro estudo com 36 pacientes com cirrose compensada ou descompensada (Child-Pugh A, B e C) e falhos de tratamento prévio, um regime de 12 semanas com a associação gerou taxas de 92 a 94% em indivíduos com menor comprometimento da função hepática (Child-Pugh A e B) (POORDAD *et al.*, 2015).

Esquema de tratamento por 12 semanas com ledipasvir e sofosbuvir (90 mg e 400 mg, dose fixa, uma vez ao dia), em associação ou não a ribavirina foi avaliado em grupo de homens, caucasianos com falha de tratamento prévio a telaprevir ou boceprevir, dos quais cerca de 50% foram diagnosticados com cirrose hepática compensada, resultou em taxas de resposta de 95% (N=19) e 100% (N=21), para grupos que receberam ou não ribavirina, respectivamente. Entretanto, por meio de outro estudo envolvendo participantes com características semelhantes identificaram-se taxas de resposta menores para pacientes com cirrose compensada e tratados por 12 semanas com ou sem ribavirina (RVS12 84% a 87% (N=27)). No mesmo estudo, o prolongamento do tratamento para 24 semanas resultou em taxas de RVS12 de 100% em indivíduos com cirrose (N=27). Já os indivíduos sem cirrose atingiram taxas altas de resposta, de forma independente do uso de ribavirina ou do tempo de tratamento (96 a 100%; N=177). Em um terceiro estudo com grupo no qual prevaleciam homens, caucasianos, com idade entre 56 e 57 anos, mono infectados por ambos os subtipos do genótipo 1 (subtipo 1a – 62 a 64%), com cirrose compensada e que falharam tratamentos sequenciais com interferon peguilado e ribavirina e depois com um inibidor de protease (telaprevir e boceprevir) em associação a interferon peguilado e ribavirina, o regime de 24 semanas de ledipasvir e sofosbuvir (90 mg e 400 mg, dose fixa, uma vez ao dia), em associação (N=78) ou não (N=77) a ribavirina resultou em taxas de resposta que variaram entre 96 e 97% e não dependeram da adição de ribavirina (P=0,63) (BOURLIÈRE *et al.*, 2015 ; AFDHAL *et al.*, 2014-B ; LAWITZ *et al.*, 2014).

Apesar de pertencer à mesma classe química que os principais inibidores de protease (NS3/4), o antiviral grazoprevir em associação com o potente inibidor da NS5A elbasvir foi avaliado em indivíduos falhos de tratamento prévio com telaprevir, boceprevir e simeprevir. O esquema de tratamento empregado foi de 12 semanas com associação de ribavirina (grazoprevir 100 mg e elbasvir 50 mg, em dose única, uma vez ao dia). Os pacientes recrutados (N=79) eram na maior



parte homens, caucasianos, com idade média de 54 anos, dentre os quais 43% foram diagnosticados com cirrose e 62% eram infectados pelo subtipo 1b do genótipo 1. A taxa de resposta na população geral foi RVS12 96% (N=79) e pouco menor, de 94% em indivíduos com cirrose (N=34). Em pacientes nos quais se identificaram mutações que poderiam conferir resistência a inibidores da NS3/4 ou da NS5A, a taxa de resposta foi de 92% (N=30) (FORNS *et al.*, 2015).

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

Somente uma associação entre antivirais (sofosbuvir e ledipasvir) foi avaliada em população de indivíduos que não responderam a tratamento prévio com o inibidor da RNA polimerase sofosbuvir. Em estudo aberto e multicêntrico, conduzido nos Estados Unidos com os pacientes que apresentaram falha virológica a tratamentos prévios com sofosbuvir em associação a interferon peguilado e ribavirina ou a ribavirina (N=50). Os indivíduos eram caucasianos do sexo masculino, dos quais 14% foram diagnosticados com cirrose (N=14) e foram submetidos a regime de 12 semanas com ledipasvir, sofosbuvir (90 mg e 400 mg, em dose fixa, uma vez ao dia) e ribavirina (dose por peso). As taxas de resposta (RVS12) foram de 98% na população em geral e de 100% em indivíduos com cirrose. Todos os pacientes infectados com cepas portadoras de mutações que poderiam conferir resistência aos inibidores de NS5A como ledipasvir (Q30H, L31M, A92T ou Y93H) atingiram a resposta virológica sustentada após 12 semanas do final do tratamento. Nenhum indivíduo estava infectado com a cepa mutante S282T, que pode causar resistência ao sofosbuvir (WYLES *et al.*, 2015).

NOVO ESTUDO

Estudo aberto, multicêntrico de fase II, conduzido com 22 indivíduos monoinfectados pelo genótipo 1 e falhos de tratamentos prévios com ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (N=16) ou sofosbuvir, peguinterferon e ribavirina (N=2) ou simeprevir e samatasvir (N=1) ou simeprevir e sofosbuvir (N=1) ou telaprevir, peguinterferon e ribavirina (N=2). Os indivíduos foram tratados por 12 (subtipo 1a sem cirrose e subtipo 1b) ou 24 (subtipo 1a com cirrose) semanas com ombitasvir, veruprevir, ritonavir, dasabuvir, **sofosbuvir e ribavirina** (este último



para subtipo 1a). A resposta virológica sustentada em 12 semanas foi de 95% considerando-se todos os indivíduos tratados, sendo mais baixa para mono infectados pelo subtipo 1a (RVS12 93%). Os efeitos adversos graves, raros, não foram relacionados ao tratamento (POORDAD *et al.*, 2016).

7.2. Resultados em populações especiais

7.2.1. Coinfectados HCV-1/HIV-1

De acordo com o novo protocolo de tratamento da hepatite C, a coinfeção por HIV é um critério de tratamento imediato independente do estágio de fibrose hepática, que é utilizado como principal critério de elegibilidade em indivíduos mono infectados. A maior taxa de detecção de HIV no Brasil está entre indivíduos de 30 a 49 anos de idade, com proporção entre homens e mulheres de 2:1 e entre brancos e pardos. Segundo o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos do Ministério da Saúde, os indivíduos com indicação para iniciarem o tratamento anti-HCV são aqueles com contagem de LT-CD4+ > 500 células/mm³. O tratamento de primeira linha preconizado no Brasil consiste na associação entre **tenofovir, lamivudina e efavirenz** e o de segunda linha prevê a substituição de efavirenz por **lopinavir com ritonavir**. Foram selecionados nove estudos por meio dos quais se avaliaram a eficácia e segurança de antivirais de ação direta em indivíduos coinfectados com HIV/HCV. Entre estes, oito estudos clínicos envolvendo cinco diferentes associações entre antivirais de ação direta e um estudo observacional conduzido na França com pacientes que foram tratados com sofosbuvir em associação com simeprevir, ribavirina ou daclatasvir (**Tabela 6**).

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

^{xiii} Dose preconizada na bula brasileira.



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

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

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

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

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

^{xvi} Dose diária preconizada na bula brasileira.

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



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

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

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

^{xviii} Associação não registrada no Brasil.



fase III incluiu 335 pacientes, dos quais 61% eram caucasianos, 55% já haviam sido tratados previamente, inclusive com antivirais de ação direta (sofosbuvir) e 20% tinham cirrose. O HIV era bem controlado e a terapia antirretroviral foi restrita a determinados medicamentos (**Tabela 6**). A taxa de resposta (RVS12) foi de 96% na população em geral, sendo, entretanto, mais baixa em negros (RVS12 90%) (NAGGIE *et al.*, 2015).

7.2.2. Pacientes com doença hepática avançada (cirrose descompensada)

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

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

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



Tabela 6 – Características dos estudos selecionados

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



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



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

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

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



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

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

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



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

7.2.3 Utilização de antivirais de ação direta no pós-transplante

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

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

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



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

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

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



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

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

NOVOS ESTUDOS

Em estudo observacional conduzido em 12 centros médicos em Israel avaliaram-se 22 indivíduos (80% com cirrose – MELD 11,7) que haviam se submetido a transplante hepático e que receberam tratamento com a associação entre ombitasvir, veruprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina (doses especificadas em bula) por 12 ou 24 semanas. Entre os que iniciaram o tratamento 82% apresentaram resposta virológica sustentada e os 18% de falhados abandonaram o tratamento em função principalmente de descompensação hepática (ascite e



elevação de enzimas hepáticas). Cerca de 50% necessitaram de ajustes da dose de ribavirina durante o tratamento (ZUCKERMAN *et al.*, 2016).

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

Em estudo randomizado, controlado por placebo e de grupos paralelos, avaliou-se a associação entre o inibidor da NS3/4 grazoprevir na concentração de 100 mg e elbasvir, um inibidor da NS5A, na concentração de 50 mg, em comprimido único, uma vez ao dia, administrados por 12 semanas em pacientes mono infectados pelo genótipo 1 (N=224) e com doença renal crônica severa e terminal (estágio 4 – TFG^{xix} entre 29 e 15 ml/min/1,73m²; estágio 5 – TFG menor que 15ml/min/1,73m²). A maioria dos participantes era composta por homens caucasianos ou negros, não tratados previamente, com doença renal crônica em estágio dialítico (estágio 5), sem fibrose hepática avançada ou cirrose. O tratamento de 12 semanas resultou em taxa de RVS12 de 94%. Uma vez que o número de pacientes com cirrose e previamente tratados foi muito baixo, não é possível prever se esses fatores seriam preditores de pior resposta (ROTH *et al.*, 2015).

A experiência com o uso de sofosbuvir em associação com simeprevir ou outros antivirais de ação direta em pacientes com doença renal crônica em estágios mais avançados (TFG < 30 mL/min) é muito limitada^{xx}. O principal metabólito de sofosbuvir, o composto GS-331007, é excretado por via renal e em pacientes com a função renal comprometida sua concentração sérica pode estar aumentada entre 14 e 22 vezes (pacientes em hemodiálise) (Gane *et al.*, 2014). Foram recuperados dois estudos que relatam o uso de sofosbuvir em associação com simeprevir em indivíduos com a função renal severamente comprometida, entretanto, estes estudos envolvem pequeno número de indivíduos, o que limita a validade dos resultados. No primeiro estudo foram recrutados 15 indivíduos, dos quais 12 se submetiam a hemodiálise e os outros possuíam taxa de filtração glomerular entre 8 e 15 mL/min, para trata-los com sofosbuvir (200 mg em dose diária ou 400 mg em dias alternados) e simeprevir (150 mg por dia). A taxa de RVS12 foi de 87% e os pacientes que não apresentaram resposta apresentavam

^{xix} TGF – Taxa de filtração glomerular

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



cirrose compensada, eram falhos de tratamentos prévios com inibidores da protease e dependentes de hemodiálise (RAM *et al.*, 2015). Em outro estudo, observacional, recrutaram-se 10 indivíduos com taxa de filtração glomerular inferior ou igual a 30 mL/min e outros 34 com taxas entre 31 e 45 mL/min para tratá-los com sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia) em associação a simeprevir (150 mg, uma vez ao dia). A maioria era composta por mulheres caucasianas ou negras, das quais cerca de metade já havia se submetido a tratamento anterior para hepatite C e tinha cirrose compensada. Registraram-se taxas de RVS12 de 80% em ambos os grupos avaliados (SAXENA *et al.*, 2015-B).

Da mesma forma, estudou-se em um número pequeno de pacientes (N=14) com doença renal crônica em estágio avançado (estágios 4 ou 5) o tratamento por 12 semanas com a associação entre ombitasvir, veruprevir, ritonavir, dasabuvir com ou sem ribavirina. Os pacientes eram em sua maioria homens negros, com idade média de 60 anos, grau de fibrose hepática menor que F3 e não tratados previamente. Até o momento somente dois pacientes atingiram a 12ª semana após o final do tratamento e ambos mantiveram a carga viral negativada (POCKROS *et al.*, 2015).

NOVOS ESTUDOS

Um dos estudos recuperados na nova busca foi o do grupo de Pockros e colaboradores (2016), já citado no relatório 197 e publicado posteriormente na íntegra em 2016. Trata-se de estudo clínico de fase III aberto utilizado para avaliar a eficácia e segurança de regime de ombitasvir, veruprevir, ritonavir (25/150/100 mg uma vez ao dia), dasabuvir (250 mg duas vezes ao dia) e ribavirina (200 mg uma vez ao dia – somente para 1a) por 12 semanas em indivíduos (N=20) com doença renal crônica em estágios 4 (30%) ou 5 (70%), em hemodiálise ou diálise peritoneal. O grupo era composto em sua maioria por homens, com idade média de 60 anos, dos quais 70% eram negros, 55% foram diagnosticados com diabetes e 65% monoinfectados com o subtipo 1a do genótipo 1 do HCV, não tratados e sem cirrose. A resposta virológica em 12 semanas foi de 90% (18 de 20; IC 95% (69,9–97,2)). Um indivíduo falhou porque não aderiu ao tratamento e outro parou de receber os medicamentos em função de uma queda brusca nos níveis de hemoglobina. Os eventos adversos mais comuns foram anemia, fadiga, diarreia e náusea. Todos os nove indivíduos com histórico de anemia durante o tratamento receberam eritropoietina e suspenderam o uso de ribavirina (POCKROS *et al.*, 2016).



Em estudo observacional prospectivo conduzido na Alemanha foram registradas taxas de RVS12 de 100% após tratamento de indivíduos com doença renal crônica com a associação de ombitasvir, veruprevir, ritonavir (25/150/100 mg uma vez ao dia), dasabuvir (250 mg duas vezes ao dia) e ribavirina (200 mg uma vez ao dia – somente para 1a) por 12 semanas. Nesse estudo foram tratados dessa forma 4 indivíduos com TGF entre 0 e 15 mL/min/1,73 m² (alguns em diálise), 5 com TGF entre 15 e 30 mL/min/1,73 m² e 25 com valores entre 30 e 60 para esse parâmetro (HINRICHSEN *et al.*, 2016).

Em outro estudo observacional conduzido com 36 pacientes provenientes de quatro centros de diálise nos Estados Unidos, dentre os quais 18 foram diagnosticados com cirrose (Child A), instituíram-se dois grupos que receberam ombitasvir, veruprevir, ritonavir (25/150/100 mg uma vez ao dia) e dasabuvir (250 mg duas vezes ao dia) por 12 ou 24 semanas. Aqueles com cirrose permaneceram em um dos grupos e receberam esquema de tratamento com a adição de ribavirina. A taxa de resposta virológica RVS12 foi de 94,4% quando se avaliaram todos os participantes, enquanto registraram-se duas falhas e três relapsos (8,3%) ao tratamento. A alta taxa de relapso envolveu indivíduos com cirrose e que fizeram uso de ribavirina (BASU *et al.*, 2016).

Estudo observacional retrospectivo com coleta de informações de prontuários de indivíduos mono infectados com o genótipo 1 do HCV (70% 1b) e que foram diagnosticados com doença renal crônica nos estágios 4 (eGFR 15-30 mL/min/1,73m²) e 5 (eGFR<15 mL/min/1,73m² ou em diálise) em seis instituições da Espanha. Os indivíduos iniciaram tratamento com ombitasvir/veruprevir/ritonavir, dasabuvir (± RBV) (mesmas doses descritas anteriormente) no ano de 2015. Mais de 50% dos participantes foram diagnosticados com fibrose F3 ou F4, eram homens com idade média de 57 anos e 75% não haviam sido tratados previamente. Dos 23 indivíduos que completaram o tratamento, 6 foram acompanhados até a 12ª semana após a última administração apresentando uma resposta virológica RVS12 de 100%. O uso de ribavirina foi interrompido em dois pacientes em função de eventos adversos sérios relacionados com a diminuição dos níveis sanguíneos de hemoglobina. A dose desse medicamento foi diminuída em dois e outros 6 indivíduos submeteram-se a aumentos de doses de eritropoietina durante o tratamento. Mais da metade dos participantes precisaram diminuir ou descontinuar tratamentos com anti-hipertensivos em função de interações medicamentosas graves (GOMEZ *et al.*, 2016).



7.2.5 Recomendações em consensos internacionais e agências de avaliação de saúde para o tratamento de hepatite C com antivirais de ação direta (NOVOS ESTUDOS)

Foram recuperados na nova busca cinco documentos entre consensos internacionais e avaliações de tecnologias em saúde a respeito do tratamento de hepatite C com antivirais de ação direta, os quais serão apresentados na **Tabela 7** a seguir.

Tabela 7 – Recomendações constantes em Consensos internacionais e em avaliações de Agências de Tecnologias em Saúde

DOCUMENTO/PAÍS DE ORIGEM (ANO)	TRATAMENTOS RECOMENDADOS (OS ESQUEMAS COM DAA SEM INTERFERON SÃO CONSIDERADOS INTERCAMBIÁVEIS)	RECOMENDA VIEKIRA PAK?	QUAIS AS SITUAÇÕES EM QUE O MEDICAMENTO É RECOMENDADO?
Consenso da Associação Australiana de Hepatologia e Sociedade de Gastroenterologia da Austrália/ Austrália (2016) (SOCIEDADE DE GASTROENTEROLOGIA DA AUSTRÁLIA, 2016)	Sofosbuvir + ledipasvir Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina Ombitasvir+veruprevir+ritonavir+dasabuvir	SIM	Monoinfectados pelo genótipo 1 (1a e 1b) tratados (somente falhos de PEG + RIB) e não-tratados/coinfectados HIV/HCV 1/ doença renal crônica (TGF<30 ml/min). Deve ser usado com precaução em cirrose e não pode ser usado em cirrose descompensada
Associação Canadense de estudo do Fígado/ Canadá (2015) (FELD <i>et al.</i> , 2015).	Sofosbuvir + ledipasvir Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina Ombitasvir+veruprevir+ritonavir+dasabuvir Sofosbuvir + PEGinterferon + ribavirina Simeprevir + PEGinterferon + ribavirina	SIM	Monoinfectados pelo genótipo 1 (1a e 1b) tratados (somente falhos de PEG + RIB) e não-tratados, com ou sem cirrose. Não pode ser usado em cirrose descompensada.
Agência de Avaliação de Tecnologias Canadense (CADTH)/ Canadá (2015) (CADTH, 2015)	-	-	Relata RVS12 de mais de 90% para monoinfectados pelo genótipo 1a e 1b com ou sem cirrose. Em indivíduos monoinfectados pelo subtipo 1b é possível instituir tratamento de 12 semanas e sem ribavirina, entretanto, para



			monoinfectados pelo subtipo 1a com cirrose ou com cirrose e falhos de tratamento prévio é necessário tratamento de 24 semanas com a adição de ribavirina.
Associação Europeia de Estudo do Fígado (EASL) (2015) (PAWLOTSKY <i>et al.</i> , 2015).	Sofosbuvir + ledipasvir Sofosbuvir + daclatasvir ± ribavirina Sofosbuvir + simeprevir ± ribavirina Ombitasvir+veruprevir+ritonavir+dasabuvir Sofosbuvir + PEGinterferon + ribavirina Simeprevir + PEGinterferon + ribavirina	SIM	Monoinfectados pelo genótipo 1 (1a e 1b) tratados (falhos de PEG + RIB e sofosbuvir + PEG + RIB) e não-tratados, com ou sem cirrose. Pacientes coinfectados HIV/HCV. Não pode ser usado em cirrose descompensada
Sociedades Brasileiras de Infectologia e Hepatologia/ Brasil (2016). (PARISE, ARRUDA, 2016).	Sofosbuvir + simeprevir Sofosbuvir + daclatasvir Ombitasvir+veruprevir+ritonavir+dasabuvir	SIM	Monoinfectados pelo genótipo 1 (1a e 1b) tratados e não-tratados, com ou sem cirrose. Pacientes coinfectados HIV/HCV. Pacientes pós-transplantados.

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

Os estudos recuperados e que foram utilizados para avaliar a associação entre ombitasvir, veruprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina no tratamento de hepatite C envolvem a participação de cerca de 1.900 indivíduos sem cirrose e 380 com cirrose. Nesses estudos demonstrou-se que o tratamento é seguro e um quantitativo que varia entre 0,6% e 2% dos indivíduos descontinuaram o tratamento em função de alguma reação adversa relacionada aos antivirais de ação direta. As principais reações adversas relatadas em todos os estudos foram as seguintes: fadiga (38%); cefaleia (29%); náusea (19%); prurido (19%); insônia (14%) e astenia (12%). Algumas dessas reações ocorreram com maior frequência em indivíduos que fizeram o uso de ribavirina (prurido, náusea, insônia). Em um dos estudos no qual se incluiu um grupo



placebo foi possível observar que essas reações ocorreram em menor frequência nos que não receberam o tratamento (náusea – 13%; prurido – 3,8%; insônia – 7,6%; astenia – 3,8%). Em todos os estudos observou-se com maior frequência um aumento nos níveis séricos de bilirrubina (indireta), acompanhado de elevação transitória de transaminases. Esse aumento ocorreu tanto em participantes que receberam ribavirina quanto naqueles que não receberam esse antiviral. A inclusão de ribavirina ao tratamento causou redução dos níveis de hemoglobina em 7,2 a 11% dos indivíduos tratados em um estudo e com menor intensidade em outros grupos tratados com esse antiviral. Relatou-se a necessidade de redução da dose de ribavirina em alguns dos estudos.

NOVO: Recentemente a Agência Norte-Americana de Medicamentos (FDA) publicou um alerta a respeito do registro de casos de descompensação, dano e falência hepáticas relacionadas ao uso da associação entre os antivirais de ação direta ombitasvir, veruprevir, ritonavir, dasabuvir e ribavirina. Em alguns desses casos relataram-se mortes resultantes dessa reações adversas sérias. A maioria dos indivíduos que apresentaram essas reações apresentavam cirrose em estágio avançado. (Disponível em <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm468634.htm>).

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

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

A cobertura genotípica diz respeito ao espectro de ação dos antivirais de ação direta nos diferentes genótipos e subtipos do HCV. Os antivirais que compõem esses medicamentos possuem espectros diferenciais de ação, de forma que alguns conseguem agir com a mesma



potência em um número maior de genótipos que outros. As vantagens associadas aos antivirais pangenotípicos é que reduzem a necessidade de diagnóstico complexo e simplificam o manejo dos pacientes.

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

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

Os inibidores da NS5B, RNA polimerase são classificados em inibidores nucleosídeos (NI), nucleotídeos e não-nucleosídeos (NNI). Os primeiros são cópias dos substratos naturais da polimerase e se ligam ao sítio ativo da enzima causando a terminação da cadeia de RNA em formação. Em função da alta conservação do sítio de ligação, estes compostos possuem eficácia similar entre todos os genótipos e isolados do HCV. Por esse mesmo motivo possuem alta barreira à resistência. O único inibidor nucleotídeo descrito nesse trabalho é o sofosbuvir. Os outros inibidores da NS5B incluídos são não-nucleosídeos e inibem a enzima de forma alostérica (fora do sítio ativo). Esses antivirais possuem baixa barreira à resistência viral e espectro de ação genotípico mais restrito. Dasabuvir inibe o domínio I da palma (configuração da enzima); becalbuvir, o domínio I do dedo e tegobuvir, o domínio II da palma.

As durações dos tratamentos, a meia-vida dos medicamentos e o número de comprimidos envolvidos são descritos na Tabela 8.

Tabela 8 – Características dos tratamentos para hepatite C incluídos no relatório



Medicamentos	Subtipo genótipo 1	Tempo de tratamento (semanas)	Número de comprimidos	Meia-vida
Veruprevir e ritonavir (150 mg e 100 mg, uma vez ao dia); ombitasvir (25 mg, uma vez ao dia) e dasabuvir (500 mg, divididos em duas doses diárias) com ou sem a adição de ribavirina	Subtipo 1a sem cirrose compensada	12 semanas	Três pela manhã e um à noite (+ribavirina). Total de 336 comprimidos (\pm ribavirina).	Veruprevir 5,5 horas; ombitasvir 21 a 25 horas; dasabuvir 5,5 a 6 horas e ritonavir 4 horas
	Subtipo 1a com cirrose compensada	12 a 24 semanas	Três pela manhã e um à noite (+ribavirina). Total de 336 a 672 comprimidos (+ribavirina).	
	Subtipo 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Três pela manhã e um à noite (\pm ribavirina). Total de 336 comprimidos (+ribavirina).	
Sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia)+ daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia)	Subtipos 1a ou 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Dois por dia. Total de 168 (\pm ribavirina)	Sofosbuvir e principal metabólito GS-331007 - 0,4 e 27 horas, respectivamente; daclatasvir - 12 a 15 horas.
Sofosbuvir (400 mg, uma vez ao dia)+ simeprevir (150 mg, uma vez ao dia)	Subtipos 1a ou 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Dois por dia. Total de 168 (\pm ribavirina)	Sofosbuvir e principal metabólito GS-331007 - 0,4 e 27 horas, respectivamente; Simeprevir – 10 a 13 horas.
Sofosbuvir + ledipasvir (400 mg +90 mg)	Subtipos 1a ou 1b com ou sem cirrose compensada	12 semanas	Um por dia. Total de 84 (\pm ribavirina)	Sofosbuvir e principal metabólito GS-331007 - 0,4 e 27 horas, respectivamente; Ledipasvir – 47 horas.



Asunaprevir (100 mg, duas vezes ao dia) + daclatasvir (60 mg, uma vez ao dia)	Subtipo 1b com ou sem cirrose	24 semanas	Dois pela manhã e um a noite. Total de 504 comprimidos (\pm ribaviirna)	Asunaprevir – 15 a 20 horas; daclatasvir - 12 a 15 horas.
Asunaprevir (100 mg) + daclatasvir (60 mg) + beclabuvir (75 mg)	Subtipos 1a e 1b com e sem cirrose	12 semanas	Dois comprimidos por dia (em dose fixa). Total de 168 comprimidos (\pm ribaviirna)	Asunaprevir – 15 a 20 horas; daclatasvir - 12 a 15 horas;
Grazoprevir (100, 1x ao dia) + elbasvir (50 mg, uma vez ao dia)	Subtipos 1a e 1b com e sem cirrose	12 semanas	Um comprimido por dia (em dose fixa). Total de 84. (\pm ribavirina)	Grazoprevir – 20 horas; elbasvir 15 a 17 horas.



10. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

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

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

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Custo-minimização	Adequado, uma vez que considera-se que os medicamentos em análise possuem a mesma eficácia e segurança semelhantes. Além disso, em estudos de vida real, a efetividade registrada para esses medicamentos é semelhante à aferida nos estudos clínicos, resolvendo questões relativas à aderência, conveniência de uso e conhecimento dos medicamentos.
2. Tecnologia/intervenção	Ombitasvir/veruprevir/ritonavir/dasabuvir (ViekiraPak®) Tratamento de 12 ou 24 semanas para subtipo 1a (no caso de indivíduos com cirrose e nulos de tratamento com PEG +RIB preconiza-se 24 semanas de tratamento) Tratamento de 12 semanas para subtipo 1b	No caso do subtipo 1a, com e sem cirrose, seria necessário a adição de ribavirina ao tratamento.
3. Comparador	O modelo incluiu os seguintes tratamentos: <ul style="list-style-type: none">• Simeprevir+sofosbuvir: 12 semanas• Daclatasvir+sofosbuvir: 12 semanas	Adequado por se tratarem dos tratamentos preconizados no PCDT do Ministério da Saúde. Uma vez que não se preconiza o uso de Viekira Pak® para indivíduos com cirrose descompensada (Child Pugh B ou C) e para falhos de telaprevir ou boceprevir e somente para esses se preconiza tratamento com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir por 24 semanas, o modelo de comparador está adequado.
4. População-alvo	Pacientes infectados com Hepatite C genótipo 1, com	Adequado



	média de 40 anos de idade. Divide a população em subtipos do genótipo 1 e ainda aqueles com fibrose METAVIR F3 ou F4. Somente indivíduos com cirrose compensada foram considerados.	
5. Desfecho	Pressupõem-se que a eficácia medida como RVS12 seja semelhante entre os esquemas de tratamento comparados	Adequado
6. Perspectiva	Sistema Único de Saúde	Adequado
7. Tipos de custos	Foram considerados custos com os medicamentos utilizados no tratamento de forma a considerar os custos diferenciais entre os esquemas posológicos de 12 e 24 semanas.	Adequado
8. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	A dose utilizada foi de 4 comprimidos ao dia; sendo dois comprimidos de veruprevir/ritonavir/ombitasvir e dois comprimidos de dasabuvir. Considerou-se também o custo com ribavirina.	Adequado
9. Origem dos dados econômicos	O preço do ViekiraPak® utilizado foi o preço proposto pela empresa. Já os preços do sofosbuvir, simeprevir e Daclatasvir foram obtidos de atas de registro de preço publicadas no D.O.U.	Já existem valores mais atualizados de compra para os medicamentos sofosbuvir, simeprevir e daclatasvir.
10. Análise de sensibilidade	Realizou análise de sensibilidade variando a taxa de câmbio para a compra do medicamento Viekira Pak®	Comparou valores em reais obtidos pela conversão do valor em dólar em períodos diferentes nos quais eram vigentes diferentes taxas de câmbio. A análise foi refeita com a mesma taxa de câmbio para corrigir essa distorção.
11. Resultado das análises de sensibilidade	Relatou variações entre 29% a 42% na diferença de preços entre os medicamentos comparados em relação à diferença média de 27% obtida da análise de custo-minimização.	A análise foi refeita com os valores mais atualizados e com o mesmo câmbio.

ESTUDO DE CUSTO-MINIMIZAÇÃO

O tratamento com Viekira Pak® pressupõe dois esquemas posológicos diferentes a depender dos fatores preditivos de resposta “falha a tratamento prévio”, “subtipo viral infectante” e “presença de cirrose”. Dessa maneira os indivíduos mono infectados com o subtipo 1a do genótipo 1, com cirrose e nulos de tratamento prévio com peguinterferon e ribavirina seguem



tempo de tratamento de 24 semanas, enquanto que para todos os outros indivíduos o tempo é de 12 semanas. Uma vez que o tratamento de 24 semanas custa o dobro do de 12 semanas é necessário calcular a percentagem de indivíduos elegíveis para receber o tratamento mais longo, a fim de se obter o gasto global de **um tratamento com Viekira Pak®** os indivíduos monoinfectados pelo genótipo 1. Como o tratamento com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir é de 12 semanas para todos os indivíduos com ou sem cirrose, não tratados ou tratados com peguinterferon e ribavirina, não há necessidade de fazer essa ponderação no cálculo de um tratamento com esses medicamentos.

Dessa forma é necessário determinar a percentagem de indivíduos que são monoinfectados pelo genótipo 1, subtipo 1a, falhos de tratamento prévio com peguinterferon e ribavirina e que tem cirrose. De acordo com as informações constantes no relatório 197 (impacto orçamentário), entre os indivíduos monoinfectados com genótipo 1, metade (50%) são pelo subtipo 1a. Desses 70% são falhos de tratamentos prévios, dos quais 90% são falhos de peguinterferon e ribavirina. Desses 54% são diagnosticados com cirrose. Assim fazendo obtém-se uma proporção de 17% de indivíduos elegíveis para receberem 24 semanas de tratamento, enquanto os outros 83% receberiam o esquema de 12 semanas. Quando se consideram somente os indivíduos com cirrose aplica-se a proporção de 50% para selecionar os monoinfectados pelo subtipo 1a, 70% de falhos de tratamento e 90% de falhos de peguinterferon e ribavirina, chegando-se a uma proporção de 31,5% de elegíveis para tratamento de 24 semanas.

No modelo submetido pelo demandante não se considerou que 90% dos falhos de tratamento haviam sido tratados com peguinterferon e ribavirina e dessa forma foram considerados todos os 70% falhos de tratamento prévio como elegíveis para receber 24 semanas de tratamento. Assim fazendo o demandante registrou uma proporção pouco maior de 18,3% de pacientes elegíveis para 24 semanas e 81,7% para 12 semanas. Os custos foram recalculados com base na proporção de 17% para 83%, considerada mais adequada.

Os custos associados aos tratamentos com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir submetidos pelo demandante estão desatualizados e referem-se a compras realizadas pelo Ministério da Saúde em 2015, que correspondem a valores de tratamentos de 12 semanas de R\$ 29.125,23 para sofosbuvir e daclatasvir e R\$ 29.327,75 para sofosbuvir e simeprevir. De acordo com os valores dos comprimidos pagos na última compra do Ministério da Saúde em 2016 os tratamentos de 12 semanas com essas associações passam para R\$ 24.851,36 (US\$



6.212,84)^{xxi}. A análise de custo-minimização foi refeita com base nesses valores mais atualizados e com a mesma taxa de câmbio utilizada para calcular o valor em reais do custo do Viekira Pak®. Na análise submetida pelo demandante os valores de preço utilizados para sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir foram os captados do D.O.U em reais referente a período (2015) com taxa de câmbio diferente da utilizada para converter o valor de Viekira Pak® em reais na época da submissão da proposta (início de 2016).

O custo global do tratamento com Viekira Pak® obtém-se pela ponderação do quantitativo de indivíduos que são elegíveis para o tratamento de 12 semanas (83%) a um valor de R\$ 17.800,00 (US\$ 4.450,00) e o quantitativo elegível para 24 semanas (17%) a um valor de R\$ 35.600,00, obtendo-se um valor global de R\$ 20.826,00 (US\$ 5.206,00), que acrescido do custo médio com ribavirina (R\$ 80,12) seria de **R\$ 20.906,12**. Para indivíduos com fibrose F3 o custo do tratamento seria o de 12 semanas, ou **R\$ 17.800,00** (US\$ 4.450,00) (não se acrescentou o custo da ribavirina aqui). Em indivíduos com cirrose o custo global do tratamento seria de R\$ 23.407,00 (US\$ 5.851,75), com ribavirina **R\$ 23.487,12**.

Dessa forma, o custo do tratamento para mono infectados pelo genótipo 1 seria 16% menor que o tratamento incorporado atualmente ao SUS. Em mono infectados pelo genótipo 1 e com fibrose F3 essa diminuição seria maior, de 29%. Para indivíduos mono infectados pelo genótipo 1 com cirrose essa diferença diminui para 6%.

O demandante conduziu uma análise de sensibilidade na qual avaliou um único parâmetro, a influência da variação da taxa de câmbio no resultado da análise de custo-minimização. Avaliou esse parâmetro porque comparou preços de medicamentos obtidos em reais pela conversão do preço em dólar por taxas diferentes, ou seja, R\$ 3,09 para sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir e R\$ 4,00 para Viekira Pak®. Dessa forma, como foram refeitas as análises convertendo-se os valores dos medicamentos para reais pela mesma taxa, não há necessidade de avaliar esse parâmetro em uma análise de sensibilidade.

11. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi apresentada uma análise de impacto orçamentário, a fim de estimar os gastos decorrentes de uma possível incorporação do Viekira Pak® no SUS.

^{xxi} Câmbio utilizado: 1USD = 4 BRL



O cálculo da população elegível partiu da premissa de que serão distribuídos no ano de 2016 cerca de 30.000 tratamentos para todos os indivíduos com hepatite C. Na última compra do Ministério da Saúde registrou-se um quantitativo de 2.944.704 comprimidos de sofosbuvir, o que seria suficiente para 35.056 tratamentos de 12 semanas. Uma vez que os elegíveis para o tratamento de 24 semanas são os falhos de tratamento prévio com telaprevir e boceprevir e aqueles com cirrose em estágio avançado (Child B e C), que representam uma porcentagem de máximo 20% dos tratados, acredita-se que 30.000 tratamentos para o ano de 2016 seja uma boa aproximação do cenário real. A partir desses números estimou-se a quantidade de pacientes elegíveis para receber Viekira Pak®, ou seja, aqueles com genótipo 1, excetuando-se os falhos de terapia com inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) e os coinfectados com HIV (não autorizado na bula do medicamento). Esses quantitativos foram publicados no relatório 197 da CONITEC e foram recuperados tanto do boletim epidemiológico de hepatites virais, quanto de comunicações pessoais de técnicos da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos quantitativos de fatores preditores de resposta na população brasileira infectada com hepatite C.

Variável	No/%	Fonte
Pacientes/Ano	30 Mil	Relatório 164
% de Genótipo 1	65,0%	Boletim Epidemiológico de hepatites virais
% de Genótipo 1a	32,5%	Boletim Epidemiológico de hepatites virais
% de Genótipo 1b	32,5%	Boletim Epidemiológico de hepatites virais
Cirróticos	54,0%	Relatório de Recomendação No 164
Não Cirróticos	46,0%	Relatório de Recomendação No 164
Virgem	30,0%	Relatório de Recomendação No 164
Tratado	70,0%	Relatório de Recomendação No 164
Coinfectado	10,0%	Relatório de Recomendação No 164
Tratado TEL/BOC	10,0%	Relatório de Recomendação No 164

Fonte: processo MS 25000.050938/2016-77



A partir dessas taxas, elaborou-se uma equação para determinar o número de pacientes elegíveis para receberem o medicamento de acordo com as indicações aprovadas em bula para Viekira Pak®. Abatem-se do número total de tratamentos, os não infectados pelo genótipo 1, os falhos de tratamento prévio com inibidores de protease (telaprevir e boceprevir) e os coinfectados com HIV. Apresentou-se a seguinte equação:

$$\text{Equação 1} = \text{Total de Pacientes elegíveis para 3D} = 30.000 \times 65\% \times (1 - (10\% \times 70\%)) \times (1 - 10\%)$$

Assim fazendo obtém-se um quantitativo de 16.320 pacientes elegíveis para receberem o medicamento. Esse quantitativo foi mantido para os anos de 2017 a 2020, que compõem os quatro anos de projeção do impacto orçamentário.

A respeito dos custos de tratamento foram considerados aqueles descritos na análise de custo-minimização da seção “Avaliação econômica”, sendo que para o tratamento atual foi considerado o custo da terapia com sofosbuvir, daclatasvir e simeprevir. Já caso do tratamento com Viekira Pak® considerou-se que todos pacientes infectados pelo genótipo 1a, com cirrose e falhos de tratamento com interferon receberiam o tratamento de 24 semanas (Tabela 10).

Tabela 10 – Custos dos tratamentos com antivirais de ação direta

Medicamento	Viekira Pak®	SOF+DAC	SOF+SIM
Custo 12 Semanas	R\$ 17.800,00	R\$ 24.851,36	R\$ 24.851,36
Custo 24 Semanas	R\$ 35.600,00	n/a	n/a
% de Pacientes 12 semanas	83%	100%	100%
% de Pacientes 24 semanas	17%	0%	0%
Custo Médio Ponderado ^{xxii}	R\$ 20.826,00	R\$ 24.851,36	R\$ 24.851,36
Custo Médio C/ Rib.	R\$ 20.906,12	R\$ 24.851,36	R\$ 24.851,36
Var. vs. Viekira		-16%	-16%

Foram considerados o cenário atual com a manutenção do tratamento já incorporado ao Ministério da Saúde e outros 3 cenários de incorporação com diferentes taxas de utilização do ViekiraPak®: taxas de 10%; 50% e 90% para os cenários 1, 2 e 3 respectivamente, enquanto o restante dos pacientes faria uso da terapia com sofosbuvir, daclatasvir ou simprevir. Uma vez que os valores dos tratamentos, segundo o cálculo do demandante, estavam desatualizados,

^{xxii} Para cálculo do custo médio sem ribavirina foi realizada a seguinte equação:
 $CM = (17.800 \times 83\%) + (35.600 \times 17\%) = 20.826,00$



foram recalculados os valores referentes ao impacto da incorporação de Viekira Pak® no período de 2016 a 2020 (Tabelas 11 a 13). Conforme apresentado nas tabelas 11,12 e 13 a incorporação do medicamento, pressupondo uma utilização por 10% dos tratados, geraria uma economia de R\$ 6.438.631,68 (3%) no primeiro ano de incorporação e R\$ 32.193.158,40 ao final de cinco anos, com gasto no primeiro ano de R\$ 399.135.563,52 e em cinco anos de R\$ 1.995.677.817,60. Uma utilização maior de 50% geraria uma economia de R\$ 32.193.158,40 no primeiro ano e de R\$ 160.965.792,00 em cinco anos, com um gasto estimado de R\$ 373.381.036,80 no primeiro ano e de 1.866.905.184,00 nos cinco anos. No cenário que prevê uma utilização de 90% observa-se uma economia de R\$ 57.947.685,12 no primeiro ano e de R\$ 289.738.425,60 em cinco anos, com gastos de R\$ 347.626.510,08 e R\$ 1.738.132.550,40, no primeiro e em cinco anos.

Tabela 11. Impacto orçamentário considerando 10% de utilização do novo tratamento

Cenário 1 (10% dos participantes utilizando o novo medicamento)						
ANO	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
COM INCORPORAÇÃO (R\$)	399.135.563,52	399.135.563,52	399.135.563,52	399.135.563,52	399.135.563,52	1.995.677.817,60
SEM INCORPORAÇÃO (R\$)	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	2.027.870.976,00
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$)	-6.438.631,68	-6.438.631,68	-6.438.631,68	-6.438.631,68	-6.438.631,68	-32.193.158,40
ECONOMIA	3%	3%	3%	3%	3%	

Tabela 12. Impacto orçamentário considerando 50% de utilização do novo tratamento

Cenário 2 (50% dos participantes utilizando o novo medicamento)						
ANO	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
COM INCORPORAÇÃO (R\$)	373.381.036,80	373.381.036,80	373.381.036,80	373.381.036,80	373.381.036,80	1.866.905.184,00
SEM INCORPORAÇÃO (R\$)	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	2.027.870.976,00
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$)	-32.193.158,40	-32.193.158,40	-32.193.158,40	-32.193.158,40	-32.193.158,40	-160.965.792,00
ECONOMIA	8%	8%	8%	8%	8%	



Tabela 13. Impacto orçamentário considerando 90% de utilização do novo tratamento

Cenário 3 (90% dos participantes utilizando o novo medicamento)						
ANO	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
COM INCORPORAÇÃO (R\$)	347.626.510,08	347.626.510,08	347.626.510,08	347.626.510,08	347.626.510,08	1.738.132.550,40
SEM INCORPORAÇÃO (R\$)	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	405.574.195,20	2.027.870.976,00
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (R\$)	-57.947.685,12	-57.947.685,12	-57.947.685,12	-57.947.685,12	-57.947.685,12	-289.738.425,60
ECONOMIA	15%	15%	15%	15%	15%	

LIMITAÇÕES DO ESTUDO

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

O número de tratamentos estimado, de 30.000 ao ano, assim como a proporção de pacientes previamente tratados, pode variar dependendo de vários fatores, sendo esta apenas uma estimativa inicial baseada em comunicações da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde.

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

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesse segundo relatório elaborado sobre o medicamento Viekira Pak® destacam-se quatro aspectos fundamentais, a publicação de uma série de estudos observacionais relatando a utilização do medicamento em indivíduos com características bastante variadas, inclusive



pacientes com cirrose grave, em diversos países como Israel, Espanha, Alemanha, Estados Unidos e Austrália. Os resultados de eficácia relatados foram similares aos publicados nos estudos clínicos, registrando-se raros casos de descompensação hepática, aumento de bilirrubina e hepatotoxicidade em pacientes mais graves. Nessa esteira, o segundo aspecto diz respeito ao alerta publicado pela Agência de Registros de Medicamentos Norte-Americana a respeito de casos de descompensação e falência hepática relacionados ao uso do medicamento em pacientes com cirrose mais avançada e necessidade de monitoramento dos pacientes com cirrose em tratamento.

No interim entre a última avaliação da CONITEC e a elaboração desse relatório publicaram-se mais estudos com pacientes que sofrem de doença renal crônica em estágios mais avançados, por meio dos quais se pôde perceber que o medicamento é eficaz e seguro nessa população, com necessidade de ajustes nas doses de ribavirina. A indicação do medicamento para doença renal crônica vem sendo pleiteada pela comunidade médica porque seus componentes não são eliminados pelos rins e, portanto, não é necessário fazer ajustes de doses durante o tratamento.

O último aspecto diz respeito ao custo do medicamento que nessa segunda proposta de incorporação abaixou significativamente, para US\$ 4.450, valor inferior ao custo dos medicamentos atualmente incorporados ao SUS. A proposta de preço parece mais adequada porque o tratamento com Viekira Pak® exige maior número de comprimidos, não pode ser utilizado em todos os pacientes com HCV, como os falhos de tratamento prévio com inibidores de protease, com HIV e aqueles com cirrose grave descompensada, deve ser utilizado por 24 semanas em alguns pacientes monoinfectados pelo subtipo 1a, não é pangotípico e exige monitoramento quando utilizado em indivíduos com cirrose.

Com relação a esse aspecto a análise de custo-minimização demonstrou que a economia relacionada ao uso de Viekira Pak® é maior em indivíduos com fibrose F3 em relação aos indivíduos com cirrose, porque parte desses últimos é elegível para o tratamento de 24 semanas. A análise de impacto orçamentário demonstrou uma economia que varia entre 3% e a 15% com a incorporação de Viekira Pak® ao SUS.



13. RECOMENDAÇÕES DA CONITEC

O plenário, em reunião da CONITEC realizada nos dias 04 de agosto de 2016, recomendou que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação de veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 em indivíduos com fibrose avançada e cirrose no SUS pelo valor de US\$ 4.450 por 12 semanas de tratamento.

14. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública nº 23/2016 referente ao relatório intitulado: “veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV” foi realizada entre os dias 13/09/2016 a 03/10/2016. Ao todo, foram recebidas 127 contribuições, sendo 80 por meio do formulário destinado a receber contribuições relacionadas à “experiência ou opinião” e 47 no formulário para contribuições “técnico-científicas”. Somente foram consideradas contribuições de consulta pública aquelas encaminhadas no período estipulado e por meio do *site* da CONITEC, em formulário próprio.

Entre as 80 enviadas no formulário “experiência ou opinião”, 52 foram elaboradas por pacientes, 11 por profissionais de saúde; 9 por familiar, amigo ou cuidador de pacientes com hepatite C; 5 por interessados no tema; 2 por empresas e 1 por instituição de saúde. Com relação às características socioeconômicas dos 77 indivíduos que contribuíram como pessoa física, pôde-se sintetizar que a maioria se declarou como branco (88%), com faixa etária entre 40 a 59 anos (61%), do sexo masculino (70%) e residente na região Sudeste (71%). A maioria declarou que soube da consulta pública por meio das redes sociais ou associação/entidade de classe (57%).

A maioria das contribuições enviadas por meio do formulário para contribuições “técnico-científicas” foram elaboradas por profissionais de saúde (49%) e pacientes (19%). Entre as características socioeconômicas dos que contribuíram identificaram-se com maior frequência a cor branca (77%), idade entre 40 a 59 anos (66%), residência na região Sudeste (79%) e sexo masculino (60%). Mais de 65% dos indivíduos que contribuíram souberam da consulta pública por meio de amigos, colegas ou profissionais de trabalho, associações/entidades de classe e pelo site da CONITEC.

As 127 contribuições foram analisadas pela Secretaria Executiva e pelo Plenário da CONITEC e em seguida sistematizadas e relatadas a seguir.

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



De acordo com as informações coletadas do formulário “experiência ou opinião”, a porcentagem de concordância total com a recomendação inicial da CONITEC foi de 93%, sendo o restante de concordância parcial, não se identificando, portanto, opiniões discordantes. Os principais tópicos identificados como pontos críticos do relatório entre aqueles que concordaram parcialmente referem-se: **1.** à ampliação de cobertura do medicamento, que segundo algumas contribuições deveria ser ampliada para atingir também indivíduos com hepatite C sem fibrose hepática ou com fibrose em estágios iniciais (F0-F2). Atualmente se preconiza em protocolo que serão elegíveis para o tratamento os indivíduos infectados e com fibrose mais avançada (F3-F4) ou fibrose em nível F2 por mais de três anos e **2.** à restrição de uso em indivíduos coinfectados com HIV/HCV e em diagnosticados com cirrose descompensada (classificações Child-Pugh B e C).

Entre os 80 que enviaram contribuições, onze relataram ter tido experiência com o medicamento em avaliação. Os principais pontos negativos relatados foram: prurido, número de comprimidos e interações medicamentosas ocorridas durante o tratamento. Os pontos positivos principais foram: rápida negatificação viral, alta eficácia (inclusive em indivíduos com cirrose), ótima tolerância, segurança favorável (em cirrose) e boa adesão ao tratamento.

Identificaram-se cinquenta e três contribuições com relatos de uso de outros medicamentos para o tratamento de hepatite C. Entre essas, vinte e oito se referiam ao uso de tratamentos com interferon e ribavirina associados ou não a inibidores de protease de primeira geração (boceprevir e telaprevir). A maioria não relata experiências positivas com esses medicamentos, mesmo quando apontam que o uso resultou em resposta virológica sustentada. Os pontos negativos não fogem ao que já está consolidado sobre o tratamento com interferon e ribavirina, tais como pele seca, emagrecimento, queda de cabelo, dor no corpo, vermelhidão, anemia, fraqueza, dores de cabeça, mal estar, baixa imunidade, fortes enjoos, depressão, febre, diarreia, cansaço, fadiga, feridas na boca, insônia, falta de apetite, impotência sexual, descoordenação mental, desânimo, confusão mental e tendências suicidas. Relatam ainda que *“usávamos vários coadjuvantes da terapia com interferon e ribavirina como filgastrim e eritropoietina. Os primeiros inibidores da protease, telaprevir e boceprevir tinham muita interação com alimentos, além de tóxicos e com posologia ruim”*.

Com relação aos tratamentos atualmente ofertados pelo SUS, os principais pontos positivos foram: a rápida negatificação viral e depois resposta virológica sustentada, poucos ou nenhum efeitos adversos, facilidade de utilização, tempo de tratamento reduzido, baixo número de comprimidos por dia, equivalência de resultados em estudos de vida real, boa adesão mesmo em estágios avançados da doença. Foram considerados pontos negativos a falta de resolutividade em dois casos, coceira, ansiedade, tempo de 24 semanas de tratamento, considerado longo, limitações de uso em renais crônicos, náuseas, tonturas e a relação entre o custo dos medicamentos e a necessidade de oferecer os medicamentos a grupos de pacientes mais graves, não os disponibilizando a todos os infectados.

Entre as contribuições técnicas se identificaram cinco tópicos que foram abordados e considerados como fonte de concordâncias parciais, são eles: não recomendação de uso para a população em geral, autorizando somente para indivíduos com insuficiência renal grave (TFG < 30 mL/min), recomendação de restrição de uso para indivíduos coinfectados com HIV/HCV



autorizando para os outros grupos, recomendação para as mesmas indicações constantes em protocolo para o tratamento com simeprevir, recomendação somente como tratamento de resgate, recomendação de manutenção de 24 semanas de tratamento para indivíduos monoinfectados com o subtipo 1a, com cirrose e falhos de tratamento com peguinterferon e ribavirina.

A recomendação de uso em insuficiência renal grave se apoia principalmente na restrição posta à utilização de sofosbuvir em indivíduos com taxa de filtração glomerular menor que 30 mL/min e na alegada possibilidade de tratar esses indivíduos com Viekira Pak® sem diminuir a dose eficaz constante em bula.

A restrição de uso em indivíduos coinfectados se justificaria pela baixa validade externa dos estudos conduzidos com essa população específica, considerando que os elegíveis para tratamento no Brasil são aqueles com fibrose avançada e cirrose e a população incluída nos estudos apresentava fibrose em estágios iniciais. Outras questões são o baixo número de participantes nesses estudos e as potenciais interações medicamentosas entre esse medicamento e os antirretrovirais para tratamento de HIV.

O tratamento composto por simeprevir e sofosbuvir também não é indicado em indivíduos com cirrose descompensada, falhos de tratamento prévio com telaprevir ou boceprevir e coinfectados com HIV e dessa forma se assemelha às restrições já constantes na bula do medicamento Viekira Pak®, o que embasou o pedido de restrição.

Com relação à utilização como tratamento de resgate cita-se a contribuição de especialista na área: *“não obstante não haver ainda consenso sobre a conduta terapêutica frente ao insucesso de tratamento prévio com drogas antivirais de ação direta, secundariamente a medicação “3D” poderia estar indicada em locais onde não é disponível testes de resistência aos DAA utilizados. Lembro que o receio de resistência às medicações liberadas não se tem confirmado na prática clínica, nos casos por mim experimentados.”*

Sobre a recomendação de manutenção de 24 semanas de tratamento para indivíduos monoinfectados com o subtipo 1a, com cirrose e falhos de tratamento com peguinterferon e ribavirina, está descrito nesse relatório que o tratamento desses indivíduos por 24 semanas é mais eficaz que o tratamento por 12 semanas, sendo inclusive admitida essa hipótese no estudo econômico aqui apresentado.

Avaliação das contribuições pela CONITEC:

A Comissão considerou os principais pontos de concordância parcial apresentados nas contribuições em ambos os formulários. Considerou que não houve contribuições com fatos novos que pudessem modificar a recomendação inicial pela incorporação do medicamento. Considerou que o Comitê Consultor de Hepatites Virais do Ministério da Saúde está atualizando o Protocolo Clínico e as Diretrizes Terapêuticas para o tratamento de hepatite C e que esse protocolo será apresentado à comissão como condição para que seja aprovado e implementado. Considerou que Viekira Pak® só será ofertado após a aprovação do novo protocolo e que o uso desse medicamento deverá ocorrer em consonância com as recomendações constantes no protocolo de tratamento de hepatite C do Ministério da Saúde.



15. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/10/2016 deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do ombitasvir, veruprevir, ritonavir, e dasabuvir para o tratamento de Hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 em indivíduos com fibrose avançada e cirrose no SUS, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 214/2016.

16. DECISÃO

PORTARIA Nº 40, DE 30 DE NOVEMBRO DE 2016

Torna pública a decisão de incorporar o ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir para o tratamento da Hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 em indivíduos com fibrose avançada e cirrose, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve: Art. 1º Fica incorporado o ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir para o tratamento da Hepatite C crônica causada pelo genótipo 1 em indivíduos com fibrose avançada e cirrose, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

17. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais**, Ano III - nº 1, 2012-a. Disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2012/51820/boletim_epidemiologico_hepatites_virais_2012_ve_12026.pdf. Acesso em junho de 2014.

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

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

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

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

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

POORDAD, F. ; SCHIFF, R. ; VIERLING, J. M. ; LANDIS, C. ; FONTANA, R. J. ; YANG, R. ; MCPHEE, F. ; HUGHES, E. A. ; NOVIELLO, S. **Daclatasvir, Sofosbuvir, and Ribavirin Combination for HCV Patients with Advanced Cirrhosis or Post-transplant Recurrence: ALLY-1 Phase 3 Study**. EASL - The International Liver Congress 2015. 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria, April 22-26, 2015.

POL, S. ; BOURLIERE, M. ; LUCIER, S. ; DE LEDINGHEN, V. ; ZOULIM, F. ; DORIVAL-MOULY, C. ; METIVIER, S. ; LARREY, D. ; TRAN, A. ; HEZODE, C. BRONOWICKI, J. ; SAMUEL, D. ; MARCELLIN, P. ; ZARSKI, J. ; MINELLO, A. ; ALRIC, L. ; TRINCHET, J. ; NAHON, P. ; GUYADER, D. ; CHAZOILLERES, O. ; RIACHI, G. ;



LOUSTAUD-RATTI, V. ; CAUSSE, X. ; MATHURIN, P. ; HUBERT-FOUCHARD, I. ; ROSA, I. ; BENHAMOU, Y. ; GOURNAY, J. ; RAABE, J. ; RAFFI, F. ; PETROV-SANCHEZ, V. ; DIALLO, A. ; FONTAINE, H. ; CARRAT, F. on the behalf of the ANRS/AFEF HEPATHER study group. **Safety and efficacy of the combination daclatasvir-sofosbuvir in HCV genotype 1-mono-infected patients from the French observational cohort ANRS CO22 HEPATHER.** EASL - The International Liver Congress 2015 50th annual Meeting of the European association for the Study of the Liver Vienna, Austria, April 22-26, 2015.

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

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

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

LAWITZ, E. ; SULKOWSKI, M. S. ; GHALIB, R. ; RODRIGUEZ-TORRES, M. ; YOUNOSSI, Z. M. ; CORREGIDOR, A. **Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study.** Lancet [Internet]. 2014 Jul 26 [cited 2014 Sep 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25078309>

LAWITZ, E. ; MATUSOW, G. ; DE JESUS, E. **A phase 3, open-label, single-arm study to evaluate the efficacy and safety of 12 weeks of simeprevir (SMV) plus sofosbuvir (SOF) in treatment-naive or – experienced patients with chronic HCV genotype 1 infection and cirrhosis: OPTIMIST-2.** Program and abstracts of the 50th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 22-26, 2015; Vienna, Austria. Abstract LP04.

JENSEN, D. M. ; O'LEARY, J. ; POCKROS, P. ; SHERMAN, K. ; KWO, P. ; MAILLIARD, M. ; KOWDLEY, K. ; MUIR, A. ; DICKSON, R. ; RAMANI, A. ; MANNNS, M. ; LOK, A. ; AKUSHEVICH, L. ; NELSON, D. ; FRIED, M.



FOR THE HCV-TARGET STUDY GROUP. **Safety and Efficacy of Sofosbuvir-Containing Regimens for Hepatitis C: Real-World Experience in a Diverse, Longitudinal Observational Cohort.** 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases Boston, MA Nov 7-11 2014.

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

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

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

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

KARINO, Y. ; SUZUKI, F. ; SUZUKI, Y. ; TOYOTA, J. ; CHAYAMA, K. ; KAWAKAMI, Y. ; FUJIYAMA, S. ; ITO, T. ; ITOH, Y. ; TAMURA, E. ; UEKI, T. ; ISHIKAWA, H. ; LINABERRY, M. ; HUGHES, E. ; KUMADA, H. **All-oral Dual Combination of Daclatasvir plus Asunaprevir Compared with Telaprevir plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-naive Japanese Patients Chronically infected with HCV Genotype 1b: The AI447031 Study.** (APASL) 24th Conference of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver 12-15 March, 2014, Brisbane, Australia.

MUIR, A. J. ; POORDAD, F. ; LALEZARI, J. ; EVERSON, G. ; DORE, G. J. ; HERRING, R. ; SHEIKH, A. ; KWO, P. ; HÉZODE, C. ; POCKROS, P. J. ; TRAN, A. ; DO, J. Y. ; REAU, N. ; RAMJI, A. ; STUART, K. ; THOMPSON, A. J. ; VIERLING, J. ; FREILICH, B. ; COOPER, J. ; GHESQUIERE, W. ; YANG, R. ; MCPHEE, F. ; HUGHES, E. A. ; SWENSON, E. S. ; YIN, P. D. **Daclatasvir in Combination With Asunaprevir and Beclabuvir for Hepatitis C**



Virus Genotype 1 Infection With Compensated Cirrhosis. *JAMA*. Volume 313 (17), páginas 1736-1744, 2015.

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

SOCIEDADE DE GASTROENTEROLOGIA DA AUSTRÁLIA, 2016. Hepatitis C Virus Infection Consensus Statement Working Group. Australian recommendations for the management of hepatitis C virus infection: a consensus statement 2016. Melbourne: Gastroenterological Society of Australia, 2016. Disponível em <https://www.asid.net.au/documents/item/1208>.

FELD, J. J. ; MYERS, R. P. ; SHAH, H. ; BURAK, K. W. ; COOPER, C. An update on the management of chronic hepatitis C: 2015 Consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can. J. Gastroenterol. Hepatol. Volume 29, número 1, páginas 19-34, Jan-Fev, 2015.

CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH. Holkira (Ombitasvir/Veruprevir/Ritonavir with Dasabuvir) and Harvoni (Ledipasvir/Sofosbuvir) for Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence. *Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal.* Ottawa (ON), Jan, 16, 2015.



PAWLITSKY, J.-M. ; AGHEMO, A. ; BACK, D. ; DUSHEIKO, G. ; FORNS, X. ; PUOTI, M. ; SARRAZIN, C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. European Association for the Study of the Liver, 2015.

PARISE, E. R. ; ARRUDA, E. A. G. Recomendações das Sociedades Brasileiras de Hepatologia (SBH) e Infectologia (SBI) para o tratamento da hepatite C no Brasil com novos medicamentos antivirais de ação direta (DAAs). Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH) e Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**. Volume 20, Número 2, Suplemento 1, Março/Abril, 2016.

BACKUS, L. I. ; BELPERIO, P. S. ; SHAHOUMIAN, T. A. ; LOOMIS, T. P. ; MOLE, L. A. Comparative effectiveness of ledipasvir/sofosbuvir ± ribavirin vs. ombitasvir/veruprevir/ritonavir + dasabuvir ± ribavirin in 6961 genotype 1 patients treated in routine medical practice. **Aliment. Pharmacol. Ther.** Volume 44, número 4, páginas 400-10, Agosto, 2016.

IOANNOU, G. N. ; BESTE, L. A. ; CHANG, M. F. ; GREEN, P. K. ; LOWEY, E. ; TSUI, J. I. ; SU, F. ; BERRY, K. Effectiveness of Sofosbuvir, Ledipasvir/Sofosbuvir, or Veruprevir/Ritonavir/Ombitasvir and Dasabuvir Regimens for Treatment of Patients With Hepatitis C in the Veterans Affairs National Health Care System. *Gastroenterology*. pii: S0016-5085(16)34575-9. doi: 10.1053/j.gastro.2016.05.049. [Epub ahead of print], Junho-4, 2016.

WALKER, D. R. ; PEDROSA, M. C. ; MANTHENA, S. R. ; PATEL, N. ; MARX, S. E. Early View of the Effectiveness of New Direct-Acting Antiviral (DAA) Regimens in Patients with Hepatitis C Virus (HCV). *Adv Ther.* Volume 32, número 11, páginas 1117-27, novembro, 2015.

ZUCKERMAN, E. ; ASHKENASI, E. ; KOVALEV, Y. ; WEITZMAN, E. ; TUR-KASPA, R. ; BROWN, M. ; COHEN, M. ; SAADI, T. ; BARUCH, Y. ; CARLEBACH, M. ; HAZZAN, R. ; SAFADI, R. ; GOLDBERG, T. ; OREN, R. ; ASHUR, Y. ; CARMIEL, M. ; KITAYI, Y. ; HADARI, R. ; ABU-MOUCH, S. ; BRUK, R. ; MENACHEM, Y. ; KATHCMAN, H. ; SHIBOLET, O. The Real-World Israeli experience of treating chronic hepatitis C (CHC), genotype 1 (GT1) patients with advanced fibrosis with veruprevir/ritonavir/ombitasvir, dasabuvir with or without ribavirin (3D±R): a large multi-center cohort. Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

HINRICHSEN, H. ; WEDEMEYER, H. ; CHRISTENSEN, S. ; SARRAZIN, C. ; BAUMGARTEN, A. ; MAUSS, S. ; HETTINGER, J. ; KLEINE, H. Real-world safety and effectiveness of ombitasvir/veruprevir/r ± dasabuvir ± ribavirin in the German hepatitis C registry (clear version). Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

CALLEJA, J. L. ; RINCON, D. ; RUIZ-ANTORAN, B. ; SACRISTAN, B. ; PERELLO, C. ; LENS, S. ; FERNANDEZ, I. ; GEA, F. ; MORILLAS, R. M. ; CABEZAS, J. ; PASCASIO, J. M. ; PRIETO, M. ; TURNES, J. ; SERRA, M. A. ; ARENAS, J. ; TORRAS, X. ; BONET, L. ; FERNANDEZ, C. ; SAMANIEGO, J. ; HERNANDEZ-ALBUJAR, A. ; AMPUERO, J. ; MORENO, J. M. ; SAEZ-ROYUELA, F. e demais colaboradores. Effectiveness and safety of ombitasvir, veruprevir, ritonavir and dasabuvir patients with genotype 1 chronic hepatitis c virus infection: results from the Spanish real world cohort. Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

LUBEL, J. S. ; PIANKO, S. ; THOMPSON, A. ; STRASSER, S. ; STUART, K. ; GOW, P. ; MITCHELL, J. ; GAZZOLA, A. ; CHIVERS, S. ; MISHRA, G. ; NAZARETH, S. ; JONES, T. ; GOUGH, J. ; BOLLIPO, S. ; WADE, A. ; TSE, E. ; MACQUILLAN, G. ; GEORGE, J. ; ROBERTS, S. Real world evaluation of Viekira Pak (ritonavir boosted



veruprevir, ombitasvir and dasabuvir +/- ribavirin) in HCV genotype 1 targeting advanced liver disease (the REV1TAL STUDY). Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

POORDAD, F. ; BENNETT, M. ; SEPE, T. E. ; COHEN, E. ; REINDOLLAR, R. W. ; EVERSON, G. ; PHILLIPS, R. W. ; SIDDIQUE, A. ; SULLIVAN, J. G. ; BOX, T. D. ; FU, B. ; PILOT-MATIAS, T. ; ABUNIMEH, M. ; COHEN, D. E. ; YOUNES, Z. Ombitasvir/veruprevir/r, dasabuvir, and sofosbuvir treatment of patients with HCV genotype 1-infection who failed a prior course of DAA therapy: the QUARTZ-I STUDY...95-100% SVR. Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

POCKROS, P. J. ; REDDY, K. R. ; MANTRY, P. S. ; COHEN, E. ; BENNETT, M. ; SULKOWSKI, M. S. ; BERNSTEIN, D. E. ; COHEN, D. E. ; SHULMAN, N. S. ; WANG, D. ; KHATRI, A. ; ABUNIMEH, M. ; PODSADECKI, T. ; LAWITZ, E. Efficacy of Direct-Acting Antiviral Combination for Patients With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection and Severe Renal Impairment or End-Stage Renal Disease. *Gastroenterology*. Volume 150, número 7, páginas 1590-8, Junho, 2016.

BASU, P. ; SHAH, N. J. ; FARHAT, S. ; JOHN, N. ; KAVALI, L. ; ALOYSIUS, M. Ombitasvir (ABT 267), Ritanavir Boost With Dastabuvir (ABT 333) and Prataspravir (ABT 450) With or Without Ribavirin (RBV) in G1 Special Population in Hemodialysis (HD) in Chronic Hepatitis C (HCV) Patients. Drop C Trial: An Open Label Prospective Clinical Pilot Study. Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

GÓMEZ, R. M. ; RINCÓN, D. ; HERNÁNDEZ, E. ; AHUMADA, A ; VALDERAS, M. D. P. ; DEVESA, M. J. ; CUENCA, F. ; FERNÁNDEZ, C. ; GUTIERREZ, M. L. ; ORTIZ, M. ; CALVO, M. ; CASTELLANO, G. ; FERNÁNDEZ, I. Ombitasvir/veruprevir/ritonavir plus dasabuvir are safety and efficacy for treating HCV GT1 and 4 infection in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease: a multicenter experience. Reported by Jules Levin. 51st Annual Meeting of The European Association for the Study of the Liver (EASL). The International Liver Congress®, Abril, 2016, Barcelona, Espanha.

VIANI, R. M. An Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-450/Ritonavir/ABT-267 (ABT-450/r/ABT-267) and ABT-333 Co-administered With Ribavirin (RBV) in Adults With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection and Cirrhosis (Turquoise-IV). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT02216422.