

Glecaprevir em associação a  
Pibrentasvir para o tratamento de  
hepatite C crônica

Nº 374  
Agosto/2018



**medicamento**

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2018 Ministério da Saúde.

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

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

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

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

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

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

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

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



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



## SUMÁRIO

1. RESUMO EXECUTIVO	6
2. A DOENÇA	9
2.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	9
3. A TECNOLOGIA	15
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE	18
4.1 Busca de evidência do demandante	19
4.2 Nova busca de evidência	20
4.3 Seleção das evidências do demandante	23
4.4 Nova seleção das evidências	24
4.5 Descrição da Evidência Clínica	30
4.5.1 Estudos incluídos apenas na seleção do demandante	30
4.5.2 Estudos incluídos pelo demandante e pela nova seleção	33
4.5.3 Estudos incluídos apenas pela nova seleção	36
4.6 Qualidade das Evidências	51
4.6.1 Qualidade das revisões incluídas pelo demandante	51
4.6.2 Qualidade das revisões incluídas na nova seleção	51
4.7 Interações medicamentosas	52
4.8 Conclusão sobre as evidências selecionadas na nova busca	54
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	55
5.1. Estimativa do custo do tratamento	55
5.2. População-alvo considerada na análise econômica	57
5.3. Análise de Impacto Orçamentário	60
5.4. Limitações do impacto orçamentário	69
6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS	70
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS	72
8. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC	74
9. CONSULTA PÚBLICA	74
9.1 Contribuições técnico-científicas	75
9.2 Contribuições sobre experiência e opinião	78
10. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	80
11. DECISÃO	81
12. REFERÊNCIAS	82



## 1. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Glecaprevir em associação a pibrentasvir (Maviret®)

**Indicação:** Hepatite C crônica

**Demandante:** AbbVie Farmacêutica LTDA®

**Contexto:** O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pelo Laboratório AbbVie® quanto à eficácia e à segurança da associação de glecaprevir e pibrentasvir (G/P) para o tratamento da hepatite C crônica, genótipos 1 a 6, com base em desfechos de SVR (Resposta Viroológica Sustentada - do inglês - *Sustained Virological Response*) após 8, 12 e 16 semanas de tratamento (SVR12), visando a avaliar a sua incorporação ao SUS.

**Pergunta:** O uso glecaprevir/pibrentasvir é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes adultos com infecção crônica pelo HCV genótipos 1 a 6?

**Evidências científicas:** Na busca realizada pelo demandante foram incluídos cinco ensaios clínicos randomizados (ECR). Uma nova busca foi realizada em 11/12/2017 com termos mais abrangentes. Após a realização da nova busca foram incluídos 10 estudos, dos quais apenas dois coincidiram com os encontrados pelo demandante. Os ECR incluídos na nova seleção apresentaram evidência de qualidade baixa a moderada, conforme ferramenta GRADE. A revisão sistemática incluída pela nova seleção apresentou uma qualidade metodológica criticamente baixa. De maneira geral, os ECR incluídos apontam para uma eficácia superior a 90% (SVR12), exceto para pacientes infectados pelo genótipo 3 (GT3) com cirrose, sendo sua eficácia comparável a dos demais antivirais de ação direta. Do mesmo modo, o perfil de segurança encontrado foi estatisticamente semelhante ao do placebo ou demais comparadores. Pacientes com Child-Pugh C não foram avaliados, sendo o medicamento, de acordo com a bula do fabricante, contraindicado para estes pacientes.

**Estudo econômico e análise de impacto orçamentário:** O demandante (AbbVie®) apresentou um estudo de custo-minimização, cujo modelo foi considerado adequado. Foram considerados somente os custos médicos diretos, contemplando custos com medicamentos. O demandante propôs o valor de R\$ 69,90 por comprimido para a incorporação da associação G/P no SUS, correspondente ao custo médio ponderado dos primeiros cinco anos de incorporação. O custo total de tratamento com G/P, por 8 semanas, seria de R\$ 11.743,20. Entretanto, os custos de tratamento propostos para os anos 1, 2, 3, 4 e 5 foram R\$ 16.686,00, R\$12.321,00, R\$11.340,00, R\$10.692,00 e R\$9.720,00, respectivamente. Foram identificadas algumas inconsistências com relação ao estudo de custo-minimização e ao impacto orçamentário apresentados pelo demandante. Dentre os problemas identificados, destacam-se a superestimação da população-alvo e do *Market Share* utilizados no estudo de custo-minimização e no impacto orçamentário, e a adoção de prerrogativa da ausência de necessidade do exame de genotipagem. Mediante as inconsistências identificadas, novo impacto orçamentário foi calculado, considerando-se um total de 65.000 tratamentos para hepatite C por ano e um *Market Share* de 30%. Assumiram-se



dois cenários, um com todos os pacientes utilizando as alternativas terapêuticas de maior preço (SOF+SIM) e o outro com as de menor preço (3D ou SOF+DCV). Dessa forma, a partir da incorporação de G/P, estima-se um gasto adicional, para o SUS, de 44 a 63 milhões de reais no primeiro ano, quando comparado às alternativas existentes. Em um horizonte temporal de cinco anos, com a população anual fixa de 65 mil tratamentos e a incorporação de G/P com o mesmo *Market Share* proposto para o primeiro ano, estima-se uma economia entre 308 e 405 milhões em 5 anos, correspondendo a 12% do valor da economia projetada pelo demandante (estimada em R\$ 3 bilhões).

**Experiência Internacional:** O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) do Canadá, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália e *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), de Wales recomendam o uso do G/P de pacientes com HCV. Entretanto, de acordo com as recomendações realizadas pelas agências do Canadá (CADTH) e do Reino Unido (NICE), o preço do tratamento não deve ser superior ao preço do tratamento de menor custo já incorporado pelo sistema de saúde para o tratamento de HCV.

**Considerações finais:** Os estudos incluídos neste relatório demonstram que o tratamento com G/P, exceto em pacientes GT3 com cirrose, resultou em taxas de SVR12 superiores a 90%, variando conforme genótipo e presença de comorbidades. O perfil de segurança foi semelhante ao demais medicamentos já incorporados ao SUS. G/P é contraindicado para pacientes com Child-Pugh C. A avaliação econômica demonstrou que o tratamento com G/P representará um gasto adicional no primeiro ano de incorporação, quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS.

**Recomendação inicial da CONITEC:** Os membros do plenário da CONITEC presentes durante a 66ª reunião ordinária, realizada no dia 9 de maio de 2018, foram, por unanimidade, favoráveis à incorporação no SUS da associação entre os antivirais de ação direta glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica por infecção pelos genótipos 1 a 6 em adultos. A matéria seguiu para consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação.

**Consulta pública:** A Consulta Pública nº 23/2018 foi realizada entre os dias 26/05/2018 e 14/06/2018. Foram recebidas 12 contribuições, sendo 3 (três) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 9 (nove) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Das 3 contribuições técnico-científicas recebidas, duas (67,0%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar e uma (33,0%) discordou parcialmente discutindo o preço elevado do medicamento em relação às alternativas atualmente disponibilizadas pelo SUS. Não houve contribuições totalmente discordantes. Do formulário de experiência e opinião, 8 (88,9%) das 9 contribuições concordaram totalmente com a recomendação preliminar de incorporação da tecnologia, sendo cinco pacientes, dois cuidadores ou familiares e um profissional de saúde. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve



argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial, mantendo-se a recomendação favorável à incorporação da tecnologia.

**Recomendação final da CONITEC:** Os membros da CONITEC presentes na 68ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação ao SUS da associação dos antivirais glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica, em adultos infectados pelos genótipos 1 a 6 do vírus. Foi assinado em 04/07 o registro de deliberação nº 356/2018 pela incorporação da associação entre glecaprevir e pibrentasvir ao SUS.

**Decisão:** A decisão final foi pela incorporação de glecaprevir associado a pibrentasvir para hepatite C crônica, mediante negociação de preço e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 33, de 29 de agosto de 2018, publicada no Diário Oficial da União nº 167, seção 1, página 37.





## 2. A DOENÇA

### 2.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA

A hepatite C é uma doença infecciosa que causa inflamação aguda ou crônica do fígado. É causada pelo vírus da hepatite C (HCV – do inglês: *Hepatitis C Virus*), classificado em seis principais genótipos (GT) 1 a 6, com subtipos importantes. O vírus é transmitido principalmente pelo sangue, sendo as transfusões sanguíneas, hemodiálise, contaminação por agulhas, seringas e materiais intravenosos as vias de contaminação possíveis. A via sexual e a transmissão vertical não apresentam potencial de contaminação elevado (BRASIL 2017a; VALENTE; COVAS; PASSOS, 2005). Aproximadamente 80% dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sinais e sintomas inespecíficos, comuns a diversas doenças crônicas do fígado, como febre, diminuição do apetite, dor abdominal e icterícia. Por essa razão, a maioria dos pacientes têm diagnósticos tardios, quando a doença já está em fase avançada e apresenta complicações secundárias. Dentre as complicações graves estão a cirrose e o câncer hepático, sendo a hepatite C uma das principais causas de transplantes de fígado (PETERSEN, 2010; OMS, 2017).

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

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



A hepatite C é diagnosticada frequentemente em sua fase crônica, já que, na maioria das pessoas, as primeiras duas décadas após a transmissão do vírus caracterizam-se por evolução lenta e assintomática. Nos casos mais graves, há progressão para cirrose e descompensação hepática. Na ausência de tratamento, ocorre cronificação em 60% a 85% dos casos, sendo que, em média, 20% podem evoluir para cirrose, e de 1% a 5% dos pacientes desenvolvem carcinoma hepatocelular. Na maioria dos estudos se sugere a ocorrência de cirrose hepática em 20% dos pacientes com hepatite C crônica, ao longo de um período de 20 a 30 anos. A evolução para óbito geralmente decorre de complicações da hepatopatia crônica, como a insuficiência hepatocelular, ou em consequência da hipertensão portal – varizes gastroesofágicas, hemorragia digestiva alta, ascite e encefalopatia hepática, além de trombocitopenia e desenvolvimento de carcinoma hepatocelular (BRASIL, 2017a).

A prevalência mundial de infecção por HCV varia de 0,5% a 1,0% (OMS, 2017). A hepatite C está associada a elevadas taxas de morbimortalidade, sendo atualmente um problema de saúde pública. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que, em todo o mundo, 71 milhões de pessoas tenham infecção crônica pelo vírus C e aproximadamente 399.000 delas morrem a cada ano, principalmente por cirrose e carcinoma hepatocelular.

No Brasil, estima-se que existam entre 1,4 e 1,7 milhão de pessoas com hepatite C crônica, com uma incidência de 10 mil casos por ano. A coinfeção por HIV é relevante, com prevalência de 9,3%, em 2016. Em relação aos genótipos (GT), em estudo realizado no Brasil, em 2005, identificou-se um predomínio do GT 1 (64,9%), seguido pelos GT 3 (30,2%), GT 2 (4,6%); GT 4 (0,2%) e GT 5 (0,1%). Não foram identificadas amostras com GT 6. Esses dados são corroborados pelos casos notificados em 2010, entre os quais a maioria era de GT 1 (67,7%), seguido pelos GT 3 (25,9%) e 2 (5,7%) (BRASIL, 2017a; 2017b; CAMPIOTTO *et al.* 2005; BRASIL, 2012).



## 2.2 TRATAMENTO RECOMENDADO

Atualmente o tratamento da hepatite C está indicado para todos os pacientes com diagnóstico de infecção por este vírus, nas suas formas aguda ou crônica, de acordo com recomendações específicas no último PCDT para tratamento de hepatite C e coinfeções. O tratamento da hepatite C crônica está indicado para todos os pacientes, independentemente do estágio de fibrose hepática.

Apesar disso, a definição e o estadiamento da doença hepática são importantes fatores relacionados ao prognóstico e são estabelecidos por biópsias e elastografia hepática, além dos índices APRI (do inglês: *AST to Platelet Ratio Index*) e FIB4 (do inglês: *Fibrosis-4*), que abrangem desde exames laboratoriais da função hepática, contagem de plaquetas, até a idade dos pacientes.

A escala METAVIR é utilizada para correlacionar os índices APRI e FIB4 (**Quadro 01**).

**Quadro 01.** Escala de METAVIR

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

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



Atualmente, no Brasil, todos os medicamentos disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS) atuam interrompendo a replicação do HCV (**Quadro 02**).

**Quadro 02.** Medicamentos disponíveis no SUS e seus respectivos mecanismos de ação

Medicamentos	Mecanismo de ação
Ribavirina	Inibe o RNA mensageiro viral e a polimerase do RNA viral
Alfapeguinterferona	Inibe replicação do DNA e RNA
Daclatasvir	Inibidor do complexo enzimático NS5A
Simeprevir	Inibidor de protease
Sofosbuvir	Análogo de nucleotídeo que inibe a polimerase do HCV
3D (Ombitasvir + veruprevir + ritonavir + dasabuvir)	Inibidor de NS5A, Inibidor não nucleosídico da polimerase NS5B, Inibidor de protease NS3/4A, (ritonavir é potencializador farmacocinético)

O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Hepatite C e coinfeções, preconizava em sua penúltima versão esquemas terapêuticos de acordo com os diferentes GT do vírus da Hepatite C (Quadros 03 a 08) (BRASIL 2017a). Recentemente mais dois esquemas antivirais foram incorporados ao arsenal terapêutico para dos genótipos 1a, 1b e 4. Para os subtipos do genótipo 1 as associações entre os antivirais sofosbuvir e ledipasvir em dose fixa e para os genótipos 1 e 4 a associação entre grazoprevir e elbasvir também em dose fixa.

**Quadro 03.** Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 1a

Genótipo 1a	Regime Terapêutico
Monoinfecção HCV sem cirrose	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir com ribavirina
Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina
	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina



Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV ou paciente experimentado com telaprevir/ boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
---	---

**Quadro 04.** Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 1b

Genótipo 1b	Regime Terapêutico
Monoinfecção HCV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Ombitasvir + veruprevir + ritonavir e dasabuvir +/- ribavirina
Coinfecção HCV/HIV com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com ou sem cirrose Child-Pugh A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
Monoinfecção HCV ou coinfeção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina

**Quadro 05.** Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 2

Genótipo 2	Regime Terapêutico
Tolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + ribavirina
Intolerantes à ribavirina sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir
Com cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina

**Quadro 06.** Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 3

Genótipo 3	Regime Terapêutico
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + Alfapeguinterferona + ribavirina
PEG-IFN contraindicado sem cirrose	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
PEG-IFN contraindicado com cirrose (Child A, B ou C)	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina

**Quadro 07.** Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipo 4

Genótipo 4	Regime Terapêutico
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
	Sofosbuvir + simeprevir +/- ribavirina
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina



**Quadro 08.** Regimes terapêuticos para os pacientes com hepatite C crônica genótipos 5 ou 6

<b>Genótipo 5 ou 6</b>	<b>Regime Terapêutico</b>
Sem cirrose ou com cirrose Child A	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina
Com cirrose Child B e C	Sofosbuvir + daclatasvir +/- ribavirina

Além disso, o paciente com hepatite C deve ser imunizado contra as demais hepatites (Pannel 2015; “EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016” 2017).



### 3. A TECNOLOGIA

**Tipo:** Medicamento

**Princípios ativos:** glecaprevir em associação a pibrentasvir

**Nome comercial:** Maviret®

**Fabricante:** Abbvie Farmacêutica LTDA®

**Demandante:** Abbvie Farmacêutica LTDA®

**Indicação aprovada na ANVISA:** O Maviret® (glecaprevir/pibrentasvir) é destinado ao tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, em pacientes sem cirrose ou com cirrose compensada.

**Indicação proposta pelo demandante:** Maviret® (G/P) é indicado no tratamento da hepatite C crônica (HCC) pelos genótipos 1 a 6 em adultos.

**Posologia e Forma de Administração:** Maviret® (G/P) é administrado por via oral. A dose indicada é de três comprimido de Maviret® (100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir) uma vez por dia.

**Preço proposto para incorporação:** O demandante propôs diferentes custos de tratamento, a partir da incorporação do medicamento, sendo R\$ 16.686,00, R\$12.321,00, R\$11.340,00, R\$10.692,00 e R\$9.720,00, respectivamente, para os anos 1, 2, 3, 4 e 5. Este cálculo refere-se a 8 semanas de tratamento. O demandante realizou cálculo do impacto orçamentário considerando o valor de R\$ 69,90 por comprimido, correspondente ao custo médio ponderado dos primeiros cinco anos de incorporação.

**Contraindicações:** Maviret® (G/P) é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) e em pacientes em uso de atazanavir e rifampicina.

**Precauções:**

Risco de reativação do vírus da hepatite B (HBV): reativação do HBV, incluindo alguns casos que resultaram em falência hepática ou morte, tem sido reportada durante o tratamento com agentes antivirais de ação direta contra o HCV, em pacientes coinfectados com HBV e HCV. A reativação de HBV é frequentemente seguida por aumento dos níveis de aminotransferase e/ou bilirrubina. Desta forma, uma triagem de HBV deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento. Pacientes



coinfectados com HBV e HCV, incluindo aqueles com infecção prévia por HBV, estão sob risco de reativação do HBV e devem ser monitorados e seguirem as condutas de acordo com as práticas clínicas atuais.

*Cuidados e advertências para populações especiais:*

- Pacientes com transplante de fígado: a segurança e eficácia de G/P em pacientes com transplante de fígado não foram avaliadas. O tratamento deve ser guiado por uma avaliação dos potenciais riscos e benefícios para o paciente.
- Pacientes com insuficiência hepática: G/P não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh C)
- População pediátrica: a segurança e eficácia de G/P em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.
- Gravidez: dados sobre o uso de G/P por mulheres grávidas inexistem, sendo categoria de risco B: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres grávidas. Como medida de precaução, não se recomenda o uso de do medicamento (G/P) durante a gravidez.
- Lactação: dados farmacocinéticos em animais demonstraram haver excreção dos fármacos no leite, não se podendo excluir o risco para os recém-nascidos. A descontinuidade do aleitamento ou descontinuar/restringir o medicamento devem ser considerados, a partir da análise do benefício do aleitamento materno à criança e da terapia para a mãe.
- Fertilidade: não estão disponíveis dados sobre o efeito de G/P sobre a fertilidade.
- Carcinogênese e mutagênese: a associação G/P não foi considerada genotóxica em uma série de testes *in vitro* e *in vivo*. Estudos de carcinogenicidade com G/P não foram conduzidos.
- O medicamento contém açúcar e lactose.

**Eventos adversos:** A proporção geral de indivíduos que descontinuaram o tratamento em decorrência de reações adversas ao Maviret® (G/P) foi de 0,1%. A maioria das





reações adversas identificadas nos estudos de fase II e III foram classificadas como gravidade leve (Grau 1), destacando-se cefaleia, fadiga, náusea, prurido e astenia. Não houve diferença na segurança geral para pacientes que receberam o medicamento (G/P) por 8, 12 ou 16 semanas. O perfil de segurança global em pacientes coinfectados HCV/HIV-1 foi similar ao observado em pacientes mono infectados por HCV.

**Mecanismo de ação:** O medicamento é uma combinação em dose fixa de dois agentes antivirais de ação direta pangenotípicos, glecaprevir (inibidor da protease NS3/4A) e pibrentasvir (inibidor de NS5A), que atuam em múltiplas etapas do ciclo de vida do HCV.

O glecaprevir é um inibidor pangenotípico da protease NS3/4A de HCV, a qual é necessária para clivagem proteolítica da poliproteína codificada do HCV (em formas maduras das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e essencial para replicação viral. O pibrentasvir é um inibidor pangenotípico da NS5A de HCV, a qual é essencial para replicação viral e montagem do vírion.



#### 4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA APRESENTADA PELO DEMANDANTE

**Demandante:** AbbVie Farmacêutica LTDA®

**Data da solicitação:** Setembro de 2017

O objetivo do presente relatório é analisar as evidências científicas, apresentadas pelo Laboratório AbbVie®, sobre a eficácia e segurança da associação medicamentosa entre glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento da hepatite C, baseando-se em desfechos como SVR8, SVR12 e SVR16, visando sua potencial incorporação pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

Para a avaliação de incorporação pelo SUS, o demandante apresentou uma pergunta no formato PICO, cuja estruturação encontra-se no Quadro 09.

**Quadro 09.** Pergunta estruturada pelo demandante no formato PICO.

P	População	Pacientes adultos com infecção crônica pelo HCV genótipos 1 a 6, incluindo aqueles com coinfeção HCV/HIV-1 e disfunção renal, inclusive os que estão em diálise.
I	Intervenção	Associação entre os princípios ativos glecaprevir e pibrentasvir
C	Comparadores	Sem restrição de comparadores
O	(Outcomes) Desfechos	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
S	(Study) Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas.

HCV: vírus da hepatite C; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

**Pergunta:** O uso da associação entre os princípios ativos glecaprevir e pibrentasvir é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes adultos com infecção crônica pelo HCV genótipos 1 a 6, contemplando aqueles com coinfeção HCV/HIV-1 e disfunção renal, inclusive os que estão em diálise, quando comparado a outras opções atualmente disponíveis para o tratamento?



#### **4.1 BUSCA DE EVIDÊNCIA DO DEMANDANTE**

A busca de evidências pelo demandante foi realizada até o início de agosto de 2017, nas bases de dados: Registro Cochrane Central de Ensaio Controlado, The Cochrane Library, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), Centre for Reviews and Dissemination (CRD) e EMBASE, além de busca manual. Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Os termos e resultados dessa busca encontram-se no **Quadro 10**.



**Quadro 10.** Busca realizada pelo demandante

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
<b>PUBMED</b>	((("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Chronic Hepatitis C" OR "HCV" OR "hepatitis C virus") AND ("glecaprevir, pibrentasvir drug combination" OR "Maviret" OR ("glecaprevir" AND "pibrentasvir"))))	6
<b>COCHRANE</b>	("Hepatitis C, Chronic" OR "Chronic Hepatitis C") AND ("glecaprevir, pibrentasvir drug combination" OR "Maviret" OR ("glecaprevir" AND "pibrentasvir"))	0
<b>EMBASE</b>	('chronic hepatitis c'/exp OR 'chronic hepatitis c' OR 'hcv' OR 'hepatitis c virus'/exp OR 'hepatitis c virus') AND 'glecaprevir, pibrentasvir drug combination' OR 'maviret' OR ('glecaprevir'/exp AND 'pibrentasvir'/exp)	51
<b>CRD</b>	(Hepatitis C, Chronic OR Chronic Hepatitis C) AND (glecaprevir, pibrentasvir drug combination OR Maviret) OR (glecaprevir AND pibrentasvir)	1
<b>LILACS</b>	("Hepatitis C, Chronic" OR "Chronic Hepatitis C" OR "Hepatitis C Crônica" OR "Hepatite C Crônica") AND ("glecaprevir, pibrentasvir drug combination" OR "Maviret" OR ("glecaprevir" AND "pibrentasvir"))	0

## 4.2 NOVA BUSCA DE EVIDÊNCIA

Ainda que a pergunta PICO realizada pelo demandante tenha sido bem estruturada, procedeu-se a uma nova busca de literatura, a fim de verificar a disponibilidade de novas publicações sobre a tecnologia e possíveis estudos não identificados anteriormente. Esta nova busca justifica-se por se tratar de medicamento novo e pela identificação da inclusão de estudos fase II e resumos publicados em anais de congresso, na seleção do



demandante. Após a nova busca, realizada em 11 de dezembro de 2017, foram identificados 191 estudos (**Quadro 11**).

**Quadro 11.** Nova busca de evidências sobre glecaprevir/pibrentasvir para o tratamento de HCV, dezembro/2017

Base de dados	Termos da busca	Número de artigos recuperados
PUBMED	<p>((((((((((((((("Hepatitis C"[Mesh]) OR ((Hepatitis C[Text Word]) OR (Parenterally-Transmitted Non-A, Non-B Hepatitis[Text Word] OR Parenterally Transmitted Non A, Non B Hepatitis[Text Word] OR PT-NANBH[Text Word] OR Hepatitis, Viral, Non-A, Non-B, Parenterally-Transmitted[Text Word]))) OR chronic hepatitis C virus genotype 1[Text Word]))) OR (((((((chronic hepatitis C virus genotype 1a[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 1b[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 2[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 3[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 4[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 5[Text Word]) OR chronic hepatitis C virus genotype 6[Text Word]))) OR (((("Hepacivirus"[Mesh]) OR ((Hepacivirus[Text Word]) OR (Hepaciviruses[Text Word] OR Hepatitis C-Like Viruses[Text Word] OR Hepatitis C Like Viruses[Text Word] OR Hepatitis C-Like Virus[Text Word] OR Hepatitis C virus[Text Word] OR Hepatitis C viruses[Text Word]))) OR (("Hepatitis C, Chronic"[Mesh]) OR ((Hepatitis C, Chronic[Text Word]) OR Chronic Hepatitis C[Text Word]))) OR (("Hepatitis"[Mesh]) OR ((Hepatitis[Text Word]) OR Hepatitides[Text Word]))) AND (((((((("pibrentasvir") AND "ABT-493")) OR "pibrentasvir" [Supplementary Concept]) OR "ABT-493" [Supplementary Concept]) OR glecaprevir OR ABT-493 OR pibrentasvir) OR MAVIRET))) OR ((glecaprevir and pibrentasvir))</p>	33
The Cochrane Library	<p>ID Search Hits            #1 MeSH descriptor: [Hepatitis C] explode all trees            #2 Hepatitis C (Word variations have been searched)            #3 chronic hepatitis C virus genotype 1 (Word variations have been searched)            #4 chronic hepatitis C virus genotype 1a (Word variations have been searched)            #5 chronic hepatitis C virus genotype 1b (Word variations have been searched)            #6 chronic hepatitis C virus genotype 2 (Word variations have been searched)            #7 chronic hepatitis C virus genotype 3 (Word variations have been searched)            #8 chronic hepatitis C virus genotype 4 (Word variations have been searched)</p>	21



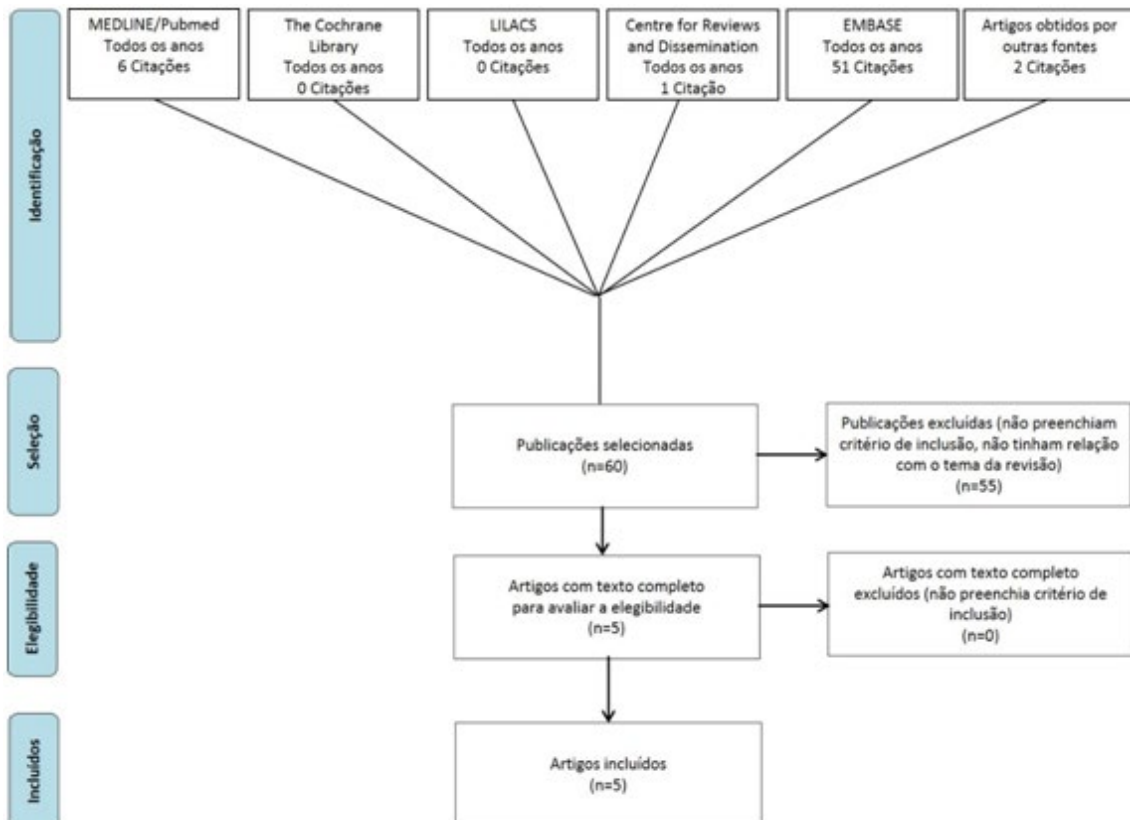
	<p>#9 chronic hepatitis C virus genotype 5 (Word variations have been searched)</p> <p>#10 chronic hepatitis C virus genotype 6 (Word variations have been searched)</p> <p>#11 MeSH descriptor: [Hepacivirus] explode all trees</p> <p>#12 Hepacivirus (Word variations have been searched)</p> <p>#13 MeSH descriptor: [Hepatitis C, Chronic] explode all trees</p> <p>#14 Hepatitis C, Chronic (Word variations have been searched)</p> <p>#15 MeSH descriptor: [Hepatitis] explode all trees</p> <p>#16 Hepatitis (Word variations have been searched) 15947</p> <p>#17 {or #1-#16}</p> <p>#18 pibrentasvir and ABT-493 (Word variations have been searched)</p> <p>#19 pibrentasvir (Word variations have been searched)</p> <p>#20 ABT-493 (Word variations have been searched)</p> <p>#21 glecaprevir (Word variations have been searched)</p> <p>#22 MAVIRET (Word variations have been searched)</p> <p>#23 glecaprevir and pibrentasvir (Word variations have been searched)</p> <p>#24 {or #18-#23}</p> <p>#25 #17 and #24</p>	
<p><b>EMBASE</b></p>	<p>#1 'hepatitis c'/exp OR 'hepatitis c' OR 'hepatitis c virus infection' OR 'parenterally transmitted non a non b hepatitis' OR 'hepatitis c virus genotype 1a' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 1b' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 2' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 3' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 4' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 5' OR 'chronic hepatitis c virus genotype 6' OR 'hepacivirus'/exp OR 'hepacivirus' OR 'hepatitis c viruses' OR 'hepatitis c-like viruses' OR 'chronic hepatitis c'/exp OR 'chronic hepatitis c virus infection' OR 'hepatitis c, chronic' #2 'pibrentasvir'/exp OR 'pibrentasvir' OR '[1 [2 [5 [1 [3, 5 difluoro 4 [4 (4 fluorophenyl) piperidin 1 yl] phenyl] 5 (6 fluoro 2 [1 [n (methoxycarbonyl) o methylthreonyl] pyrrolidin 2 yl] 1h benzimidazol 5 yl] pyrrolidin 2 yl] 6 fluoro 1h benzimidazol 2 yl] pyrrolidin 1 yl] 3 methoxy 1 oxobutan 2 yl] carbamic acid methyl ester' OR 'a1325912.0' OR 'abt 530' OR 'abt530' OR 'dimethyl n, n [[1 [3, 5 difluoro 4 [4 (4 fluorophenyl) piperidin 1 yl] phenyl] pyrrolidine 2, 5 diyl] bis [(6 fluoro 1h benzimidazole 5, 2 diyl) (pyrrolidine 2, 1 diyl) (3 methoxy 1 oxobutane 1, 2 diyl)]] dicarbamate' OR 'n, n [[1 [3, 5 difluoro 4 [4 (4 fluorophenyl) 1 piperidinyl] phenyl] 2, 5 pyrrolidinediyl] bis [(6 fluoro 1h benzimidazole 5, 2 diyl) 2,1 pyrrolidinediyl [1 (1 methoxyethyl) 2 oxo 2, 1 ethanediyl]]] biscarbamic acid dimethyl ester' OR 'n, n [[1 [3, 5 difluoro 4 [4 (4 fluorophenyl) piperidin 1 yl] phenyl] pyrrolidine 2, 5 diyl] bis [(6 fluoro 1h benzimidazole 5, 2 diyl) (pyrrolidine 2, 1 diyl) (3 methoxy 1 oxobutane 1, 2 diyl)]] biscarbamic acid dimethyl ester' OR 'pibrentasvir and abt-493' OR 'maviret' OR 'glecaprevir and pibrentasvir' OR 'glecaprevir' OR 'abt-493' #1 and #2</p>	<p><b>137</b></p>



<b>LILACS</b>	(((((("HEPATITIS C" ) or "PARENTERALLY-TRANSMITTED NON-A, NON-B HEPATITIS" ) or "PARENTERALLY TRANSMITTED NON A, NON B HEPATITIS" ) or "PT-NANBH" ) or "HEPATITIS, VIRAL, NON-A, NON-B, PARENTERALLY-TRANSMITTED" ) or "HEPACIVIRUS" ) or "HEPACIVIRUSES" ) or "HEPATITIS C-LIKE VIRUSES" ) or "HEPATITIS C-LIKE VIRUS" ) or "HEPATITIS C VIRUS" ) or "HEPATITIS C, CHRONIC" ) or "CHRONIC HEPATITIS C" ) or "HEPATITIS" ) or "HEPATITIDES" [Palavras] and glecaprevir OR pibrentasvir [Palavras]	<b>0</b>
<b>Total de Estudos</b>		<b>191</b>

### 4.3 SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS DO DEMANDANTE

Na busca realizada pelo demandante foram localizados 60 títulos (incluindo duplicatas) dos quais 05 artigos foram selecionados e incluídos na revisão, contemplando três estudos, classificados por ele como ECR (Figura 01).





LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

**Figura 01.** Processo de seleção dos estudos (adaptado de PRISMA), conforme seleção realizada pelo demandante.

**Quadro 12.** Estudos incluídos na seleção do demandante

Autor	Publicação	Ano	Referência
<b>Estudo EXPEDITION</b>			
Forns <i>et al.</i>	<i>The Lancet</i>	2017	(80)
<b>Estudo SURVEYOR</b>			
Kwo <i>et al.</i>	<i>Journal of Hepatology</i>	2017	(81)
Gone <i>et al.</i>	<i>Gastroenterology</i>	2016	(82)
Wyles <i>et al.</i>	<i>Hepatology</i>	2017	(83)
<b>Estudo MAGELLAN</b>			
Poordad <i>et al.</i>	<i>Hepatology</i>	2017	(84)

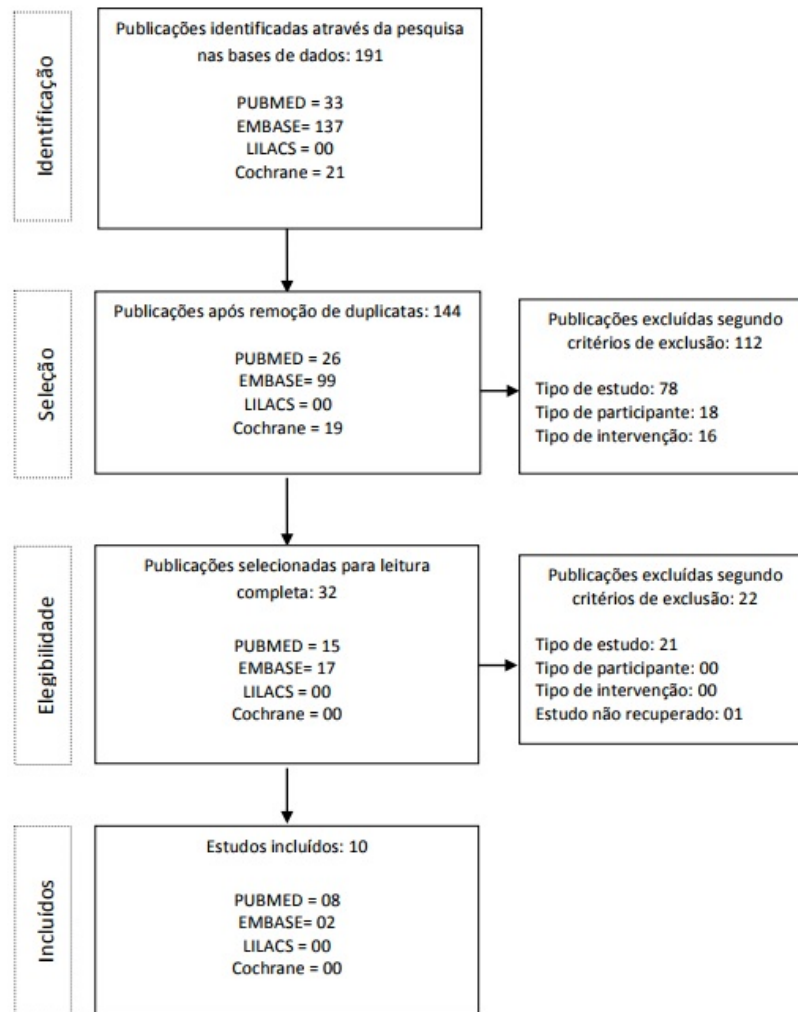
#### 4.4 NOVA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS

Após a realização da nova busca nas bases de dados, 191 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Dois revisores independentes selecionaram estudos para leitura na íntegra, por meio da aplicação dos critérios de elegibilidade e, nos casos de divergências, um terceiro revisor realizou a avaliação. Dos 32 artigos lidos na íntegra, 10 foram selecionados e incluídos nesta avaliação (**Figura 02**).





Os critérios de inclusão utilizados foram: revisões sistemáticas, ensaios clínicos de fase III ou observacionais, com pacientes infectados com HCV, nos quais a associação G/P foi avaliada. Foram excluídos os resumos publicados em anais de congressos.



**Figura 02.** Fluxograma da nova seleção dos estudos

Dentre os 10 artigos incluídos ao final do processo de seleção, dois coincidiram com os encontrados na busca realizada pelo demandante - Fornis *et al.* (2017) e Wyles *et al.* (2017) (**Quadro 13**). Os artigos abrangem resultados de oito estudos, conforme descrição a seguir (**Quadro 14**).



**Quadro 13.** Artigos incluídos na nova seleção

<b>Número do estudo</b>	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ano de publicação</b>
1	<i>Asselah et al</i>	Ensaio clínico Fase III - ENDURANCE-2, ENDURANCE-4 e SURVEYOR-II (Asselah et al. 2017)	2017
2	<i>Chayama et al</i>	Ensaio clínico - CERTAIN -1 Fase III (Chayama et al. 2017)	2017
3	<i>Fathi et al</i>	Revisão sistemática com metanálise (Fathi et al. 2017)	2017
4	<i>Forns et al*</i>	Ensaio clínico Fase III- EXPEDITION-1 (Forns et al. 2017)	2017
5	<i>Poordad et al</i>	Ensaio clínico Fase III- MAGELLAN-1 Parte 2 (Poordad et al. 2017)	2017
6	<i>Gane et al</i>	Ensaio clínico -EXPEDITION-4 Fase III (Gane et al. 2017)	2017
7	<i>Krishnan et al</i>	Ensaio clínico -CERTAIN-1 e CERTAIN-2 Fase III (Krishnan et al. 2017)	2017
8	<i>Kumada et al</i>	Ensaio clínico - CERTAIN -1 Fase III (Kumada et al. 2017)	2017
9	<i>Toyoda et al</i>	Ensaio clínico Fase III - CERTAIN -1 e CERTAIN -2 (Toyoda et al. 2017)	2017
10	<i>Wyles et al*</i>	Ensaio clínico parcialmente randomizado - SURVEYOR-II Fase III (Wyles et al. 2017)	2017

\* Estudos incluídos também pelo demandante



**Quadro 14.** Estudos incluídos na nova seleção, por autor e ano de publicação, população incluída e duração de tratamento

Nº	Estudo	População geral do estudo	Autores do artigo (ano)	Populações/Braço/Duração de tratamento
1	ENDURANCE-2 - Ensaio clínico randomizado (ECR) Fase III	HCV GT2	Asselah <i>et al.</i> (2017)	HCV GT 2 (n=202): G/P 12 semanas
2	ENDURANCE - 4 (EC Fase III)	HCV GT 4,5,6		HCV GT 4, 5 e 6 (n=121): G/P 12 semanas
3	EXPEDITION 1	HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6 e com cirrose compensada com ou sem tratamento prévio	Forns <i>et al.</i> (2017)	HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6 e com cirrose compensada, virgens de tratamento ou não respondedores ao tratamento com INF ou PEG-INF associado ou não à ribavirina, ou sofosbuvir+ RBV com ou sem PEG-INF
4	EXPEDITION-4	HCV GT 1, 2, 3, 4, 5 e 6, com insuficiência renal estágio 4 ou 5, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio	Gane <i>et al.</i> (2017)	G/P por 12 semanas (N=104): RVS 98% (95 a 100) G/P por 24 semanas (N=104): RVS 96% (95 a 100)
5	MAGELAN -1 parte 2	HCV GT 1 ou GT4, incluindo pacientes com cirrose compensada ou não e com falha virológica a algum regime contendo DDA	Poordad <i>et al.</i> (2017)	HCV GT1 e GT 4: G/P em 12 semanas HCV GT1 e GT4: G/P em 16 semanas
6	SURVEYOR II – parte 3	GT 3, com cirrose e/ou com tratamento prévio para HCV	Wyles <i>et al.</i> (2017)	1. Cirróticos e virgens de tratamento - G/P por 12 semanas (n= 40) 2. Cirróticos e tratamento prévio - G/P por 16 semanas (n= 47) 3. Não cirróticos e com tratamento prévio - G/P por 12 semanas (n= 22) 4. Não cirróticos e com tratamento prévio - G/P por 16 semanas (n= 22)
7	SURVEYOR –II parte 4	HCV GT 2, 4, 5, 6	Asselah <i>et al.</i> (2017)	HCV GT 2 (n=145) - G/P 8 semanas HCV GT 4, 5 e 6 (n=58) - G/P 8 semanas



**Quadro 14:** Estudos incluídos na nova seleção, por autor e ano de publicação, população incluída e duração de tratamento (continuação)

Nº	Estudo	População geral do estudo	Autores do artigo (ano)	Populações/Braço/Duração de tratamento
8	CERTAIN - 1	<u>Subestudo 1</u>  HCV GT1 Não cirróticos e virgens de tratamento (DAA)	Krishnan <i>et al.</i> (2017)	<i>Braço A:</i> não cirróticos - G/P 08 semanas <i>Braço B:</i> não cirróticos - OBV/PTV/r 12 semanas
			Chayama <i>et al.</i> (2017)	<i>Braço A:</i> não cirróticos (n=129) - G/P 08 semanas <i>Braço B:</i> não cirróticos (n=52) - OBV/PTV/r 12 semanas
		<u>Subestudo 2</u>  HCV GT1 ou GT2 ou GT3 Incluindo populações especiais: 1) HCV GT1 ou GT2 pacientes com falha prévia a antiviral de ação direta incluindo pacientes com cirrose. 2) HCV GT1 ou GT2 pacientes com doença renal crônica e cirrose. 3) HCV GT3 virgens de tratamento ou experimentados com Interferon. 4) HCV GT1 ou GT2 pacientes com doença renal sem cirrose.	Chayama <i>et al.</i> (2017)	HCV GT1 <i>Braço C:</i> cirrose compensada (N=38) - G/P 12 semanas.
			Krishnan <i>et al.</i> (2017)	HCV GT1 e GT2, virgens de tratamento com antivirais de ação direta, sem cirrose - G/P 8 semanas HCV GT1 e GT2, virgens de tratamento com antivirais de ação direta, com cirrose compensada - G/P 12 semanas HCV GT3, com ou sem cirrose compensada, virgens de tratamento com antivirais de ação direta - G/P 12 semanas (n=12) HCV GT1 e GT2 experimentados com antiviral de ação direta Com cirrose Sem cirrose
			Kumada <i>et al.</i> (2017)	HCV GT1 ou GT2 com falha prévia antiviral com antiviral de ação direta: G/P em 12 semanas Cirrose compensada (n=4) ✓ Não cirrótico (n=29) HCV GT1 ou GT2 com doença renal crônica: ✓ Cirrose compensada (n=2) : 12 semanas ✓ Não cirrótico (n=10): 8 semanas HCV GT3, virgens de tratamento ou experimentados com Interferon. 12 semanas



				✓ Cirrose compensada (n=2) ✓ Não cirrótico (n=10)
--	--	--	--	--

**Quadro 14:** Estudos incluídos na nova seleção, por autor e ano de publicação, população incluída e duração de tratamento (continuação)

Nº	Estudo	População geral do Estudo	Autores do artigo (ano)	Populações/Braço/Duração de tratamento
9	CERTAIN -2 - ECR fase III	HCV GT2	Krishnan <i>et al.</i> (2017)	HCV GT2 Braço A: Não cirróticos - G/P 8 semanas Braço B: SOF+RBV 12 Semanas
		HCV GT2 não cirróticos, japoneses	Toyoda <i>et al.</i> (2017)	Braço A: G/P 8 semanas Braço B: SOF+RBV 12 Semanas Braço C: G/P 12 semanas (CERTAIN-1) - descrito por Chayama <i>et al.</i> (2017)



## 4.5 DESCRIÇÃO DA EVIDÊNCIA CLÍNICA

### 4.5.1 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS NA SELEÇÃO DO DEMANDANTE

Dentre os artigos incluídos pelo demandante, três não foram incluídos na nova seleção realizada, por não atenderem aos critérios de seleção. Os artigos publicados por Kwo *et al.* (2017), Gane *et al.* (2016) e Poordad *et al.* (2017) apresentaram resultados de ensaios clínicos fase II. Importante ressaltar que, na nova seleção, foram incluídos artigos de Gane *et al.* (2017) e Poordad *et al.* (2017), publicados após a busca realizada pelo demandante, contendo resultados de fase III dos respectivos ensaios clínicos.

A seguir apresenta-se uma breve descrição do delineamento dos estudos incluídos apenas na seleção do demandante e um resumo dos principais resultados de eficácia (**Quadro 15**).

#### **Kwo *et al.* 2017**

Kwo e colaboradores realizaram estudo de fase II com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança do tratamento de 8 ou 12 semanas com G/P em pacientes não cirróticos, com infecção crônica por HCV genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. O estudo incluiu pacientes previamente tratados ou não com interferon peguilado (PEG-IFN) e ribavirina (RBV). Os pacientes foram tratados com G/P em doses variadas, com ou sem RBV, por 8 ou 12 semanas. Os desfechos apresentados foram SVR12 e eventos adversos.

**Limitações:** Foram excluídos pacientes tratados previamente com antivirais de ação direta (*direct-acting antivirals* -DAA), pacientes coinfectados com HBV, HIV ou mais de um genótipo de HCV na triagem. Estudo contemplou pequena população de pacientes com genótipos 5 e 6, ou tratados previamente com (PEG-INF)/RBV, em alguns genótipos.



### **Gane *et al.* 2016**

Gane e colaboradores reportaram estudo de fase II, aberto, multicêntrico, investigando a eficácia e segurança de G/P, com ou sem RBV, em pacientes infectados com HCV genótipos 1 ou 3 e cirrose compensada. Os desfechos apresentados foram SVR12 e eventos adversos.

**Limitações:** Um pequeno número de pacientes possuía tratamento prévio. Um em cada quatro pacientes com genótipo 3 que foram tratados previamente sem RBV por 16 semanas apresentaram recidiva.

### **Poordad *et al.* 2017**

Foi realizado um estudo de fase II, aberto, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança de G/P ± RBV no tratamento de pacientes com genótipo 1, que apresentaram falha virológica ao tratamento prévio com DAA (antivirais de ação direta). Os desfechos avaliados foram SVR12 e eventos adversos.

#### **Limitações**

Pequeno tamanho amostral e coadministração de RBV em dose fixa de 800 mg ao dia, independentemente do peso do paciente.



**Quadro 15.** Síntese dos resultados de eficácia (SVR12) dos estudos incluídos apenas na seleção do demandante

Autor e ano	População	Braços do estudo	SVR12 (IC 95%)
<b>Kwo et al 2017</b>	Pacientes não cirróticos com infecção crônica por HCV genótipos (GT) 1, 2, 3, 4, 5, ou 6	G/P 300/120 mg por 12 semanas e 8 semanas em pacientes não cirróticos com infecção crônica por HCV GT 1, 2, 3, 4, 5, ou 6	HCV GT 4, 5 ou 6 - SVR 12 100% (90 - 100%) HCV GT 3 previamente tratados com PEG-INF/RBV - 92% (74-98%) HCV GT1 - 97% (85-99%) HCV GT2 - 98% (90-100%) HCB GT3 - 97% (83-99%)
<b>Gane et al 2016</b>	Pacientes infectados com HCV genótipos 1 ou 3 e cirrose compensada	Braço A: G/P dose reduzida 200 mg/80 mg por 12 semanas Braço B: G/P 300 mg/120 mg + RBV 800 mg por 12 semanas Braço C: G/P 300 mg/120 mg por 12 semanas	Braço A: 100% (61-100%) Braço B: 95% (78 - 99%) Braço C: 86% (67 - 95%)
<b>Poordad et al 2017</b>	Pacientes com infecção crônica por HCV genótipo 1, sem cirrose, tratados previamente com regimes contendo DAA	Braço A: G/P dose reduzida 200 mg/ 80 mg por 12 semanas Braço B: G/P 300 mg/120 mg, mais RBV 800mg por 12 semanas Braço C: G/P 300 mg/120 mg por 12 semanas	Braço A: 100% (61-100%) Braço B: 95%( 78-99%) Braço C: 86% (67-95%)

**Legenda:** **SVR12:** do inglês - Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment – Resposta virológica sustentada 12 semanas após o final do tratamento; **HCV:** Hepatitis C Virus – vírus da hepatite C; **G/P:** glecaprevir/pibrentasvir.





#### 4.5.2 ESTUDOS INCLUÍDOS PELO DEMANDANTE E PELA NOVA SELEÇÃO

Apenas dois estudos foram incluídos pelo demandante e pela nova seleção - Forns *et al.* (2017) e Wyles *et al.* (2017). A seguir, apresentam-se breves descrições do delineamento desses estudos e um resumo dos principais resultados de eficácia e segurança (**Quadro 16**).

##### **Forns *et al.*, 2017**

Forns e colaboradores descreveram um ensaio clínico fase III (EXPEDITION 1), com um único braço (G/P), multicêntrico, realizado em 40 cidades da África do Sul, Alemanha, Bélgica, Canadá, Espanha e Estados Unidos. Esse estudo avaliou a segurança e eficácia de G/P em pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos), infectados com HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6 e com cirrose compensada, virgens de tratamento ou não respondedores ao tratamento com INF ou PEG-INF associado ou não a RBV ou sofosbuvir mais RBV com ou sem PEG-INF. Todos os pacientes eram virgens de tratamento para os inibidores NS3/4A e NS5A. Os pacientes receberam glecaprevir 300mg + pibrentasvir 120mg, uma vez ao dia por 12 semanas. Os desfechos apresentados foram a SVR12 (HCV RNA  $<15$  UI/mL) e os eventos adversos monitorados até 24 semanas após o tratamento. As análises de eficácia e segurança foram realizadas na população que recebeu pelo menos uma dose do medicamento em estudo (na análise por intenção de tratar - *intention-to-treat*). Entre 07/12/2015 e 04/05/2016 foram incluídos 146 pacientes com cirrose compensada, dos quais 48 (33%) eram GT 1a, 39 (27%) GT 1b, 34 (23%) GT2, 16 (11%) GT4, 2 (1%) GT5 e 7 (5%) GT6; a maioria era virgem de tratamento (n=110, 75%). No grupo de pacientes que recebeu pelo menos uma dose do tratamento, 145 (99%, IC: 98,0-100,0) alcançaram a SVR12. Com relação à segurança, 101 (69%) apresentaram eventos adversos. Dentre estes, 64% tiveram reações leves, com destaque para fadiga e dor de cabeça. Eventos adversos graves ocorreram em 11 (8%) dos pacientes. Um paciente com varizes



esofágicas teve sangramento no 22º dia após iniciar o tratamento e um paciente com história de hemofilia faleceu 61 dias após completar o tratamento.

**Limitações:** Pacientes com risco para progressão da doença, tais como coinfectados com o vírus da hepatite B, HIV, genótipo 3 e com cirrose descompensada, não foram incluídos no estudo. Os autores destacaram que a subpopulação GT3 foi incluída em outro estudo (SURVEYOR-II) e que estudos envolvendo pacientes com cirrose descompensada são necessários porque este grupo normalmente possui perfis de eficácia e segurança diferentes. Outra limitação é o pequeno número de pacientes em alguns subgrupos, tais como GT5 e GT6, dificultando conclusões com a acurácia estatística adequada. E por fim, não foi possível utilizar um grupo comparador devido à impossibilidade de adoção de placebo e pela inexistência de regimes pangenotípicos para pacientes com cirrose compensada, no momento do desenho do estudo. O estudo foi financiado pela AbbVie®, indústria produtora do medicamento.

### **Wyles *et al* (2017)**

Wyles e colaboradores (2017) conduziram um ensaio clínico parcialmente randomizado e multicêntrico para avaliar a eficácia e a segurança de G/P no tratamento de pacientes adultos (idade  $\geq 18$  anos) com infecção crônica pelo HCV, genótipo 3, incluindo aqueles com tratamento prévio (INF ou PEG-INF  $\pm$  ribavirina ou sofosbuvir + ribavirina  $\pm$  PEG-INF) e/ou cirrose compensada. Pacientes com tratamento prévio para o HCV e sem cirrose foram randomizados 1:1 para receber 3 comprimidos (100mg/40mg), uma vez ao dia, em 12 ou 16 semanas de tratamento. Pacientes com cirrose hepática, virgens de tratamento, receberam 12 semanas de G/P e os cirróticos previamente tratados, 16 semanas de tratamento. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes que alcançaram SVR (HCV RNA  $< 25$  UI/mL) em 12 semanas (SVR). Os desfechos secundários incluíram a porcentagem de participantes com falha virológica durante o tratamento e a porcentagem de participantes com recaída após o tratamento. Para avaliar a



segurança, foram considerados: eventos adversos, sinais vitais, exames físicos, eletrocardiogramas e testes laboratoriais. Foram incluídos 131 pacientes: (i) 44 com tratamento prévio e sem cirrose, randomizados em 2 braços de 22 pacientes cada; (ii) 87 com cirrose hepática, sendo 40 virgens de tratamento e 47 com tratamento prévio. Pacientes com cirrose compensada e virgens de tratamento tiveram uma taxa de SVR12 de 98% (39/40, IC 95% 87 – 99), sem a ocorrência de falhas virológicas; pacientes com cirrose compensada e tratamento prévio tiveram uma taxa de SVR 12 de 96% (45/47, IC 95% 86 – 99). Pacientes com tratamento prévio, sem cirrose compensada tiveram uma taxa de SVR 12 de 91% (20/22, IC 95% 72 – 97), com 2 recaídas; pacientes com tratamento prévio, sem cirrose compensada tiveram uma taxa de SVR 12 de 95% (21/22, IC 95% 78 – 99), com 1 recaída; a diferença de SVR entre esses dois braços (12 e 16 semanas) foi de -4,5% (IC 95% -23.6 – 13.9), sem significância estatística. A maioria das reações adversas foi classificada como leve; fadiga e dor de cabeça foram as únicas reações adversas relatadas por mais de 10% dos participantes, sendo a frequência de 22% e 19%, respectivamente. Seis eventos adversos (EA) graves foram reportados durante o estudo, mas nenhum paciente interrompeu o tratamento em decorrência de EA. O tipo e a frequência das reações adversas foram similares para 12 e 16 semanas de tratamento e nenhum paciente apresentou elevação significativa de ALT.

**Limitações:** Pacientes com risco para progressão da doença, tais como coinfectados com o HBV, HIV ou não GT 3 foram excluídos do estudo. Os autores destacaram como limitações o número pequeno de indivíduos em subpopulações (por exemplo, pacientes não cirróticos com tratamento prévio n= 22). Adicionalmente, como os pacientes tratados previamente com inibidores NS5A foram excluídos, não foi possível avaliar a eficácia de G/P nesta subpopulação. O estudo foi financiado pela indústria produtora do medicamento.



### 4.5.3 ESTUDOS INCLUÍDOS APENAS PELA NOVA SELEÇÃO

#### **Asselah et al. 2017**

Asselah e colaboradores descreveram três ECR de fase III, que avaliaram a segurança e eficácia de G/P em pacientes com infecção crônica pelo HCV, não cirróticos, virgens ou não de tratamento. A dose de G/P nos três estudos foi 300mg/120mg, uma vez por dia. ENDURANCE-2 é um estudo randomizado, duplo cego, multicêntrico, placebo-controlado, que avaliou 12 semanas de G/P em pacientes com HCV GT2. Os pacientes foram divididos em dois grupos: um recebeu G/P imediatamente e o, outro, inicialmente recebeu placebo e depois o tratamento com G/P. ENDURANCE-4, estudo *open-label*, multicêntrico, único braço, avaliou 12 semanas de G/P em pacientes com HCV GT 4, 5 e 6. SURVEYOR-II estudo *open-label*, multicêntrico, único braço, avaliou oito semanas de G/P em pacientes com HCV GT 2, 4, 5 ou 6. Em todos os estudos os desfechos avaliados foram a SVR em considerando a população por intenção de tratar (*intention-to-treat population*) e eventos adversos, além de falha virológica. Os estudos foram conduzidos em 13 países no período de outubro de 2014 a outubro de 2016. Os resultados de eficácia demonstraram que, no ENDURANCE-2, 99% (IC 95% 98,5 – 100,0) dos pacientes HCV GT 2 alcançaram a SRV12. No ENDURANCE-4 a taxa de SRV12 em infectados por HCV genótipos 4, 5 e 6 com 12 semanas de tratamento foi 99% (IC 95% 97,6 – 100,0). No SURVEYOR – II a taxa de SVR8 para HCV GT 2 foi 98% (IC 95% 94,1 - 99,3) e nos pacientes HCV GT 4, 5 e 6 foi 93% (IC 95% 83,6-97,3). Com relação à segurança, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos entre os grupos intervenção e placebo e nem entre o tempo de duração de tratamento (8 e 12 semanas). Os eventos adversos mais comuns foram cefaleia (17%), fadiga (12%) e náuseas (12%). Eventos adversos graves foram observados em cerca de 1% dos pacientes.

**Limitações:** Pacientes coinfectados por HIV, vírus da hepatite B e/ou mais de um genótipo de HCV foram excluídos do estudo, além daqueles com exames laboratoriais



alterados. Os pacientes com os genótipos 4, 5 e 6 foram agrupados. O estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento e os autores relataram receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

### **Chayama et al, 2017**

Chayama e colaboradores relataram um ECR (CERTAIN -1 – ver **Quadro 14**<sup>1</sup>) de fase III, *open label*, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança de G/P (300/120 mg) uma vez por dia em pacientes japoneses infectados com HCV GT1. O estudo foi composto por dois subestudos (1 e 2). **Subestudo 1:** pacientes HCV GT1, virgens de tratamento com antivirais de ação direta, sem cirrose e sem polimorfismo Y93H foram randomizados para 8 semanas de tratamento com G/P (braço A) ou 12 semanas de tratamento com ombitasvir (OBV)/paritaprevir (PTV)/ritonavir (r) (braço B). A randomização foi estratificada pela experiência anterior do interferon (virgens *versus* experimentados) e carga viral de RNA do HCV (< ou ≥ 6 milhões UI/mL). Pacientes sem o polimorfismo Y93H foram randomizados 2:1 para os braços A ou B, enquanto os pacientes com o polimorfismo Y93H foram atribuídos apenas para o braço A. **Subestudo 2:** pacientes com HCV GT1 virgens de tratamento com antivirais de ação direta com cirrose compensada receberam tratamento G/P por 12 semanas. Os desfechos apresentados foram SVR12 e eventos adversos e os autores realizaram uma comparação entre os braços. Um total de 219 pacientes foram incluídos no estudo. Dos 181 pacientes do subestudo 1, 129 foram randomizados para o braço A e 52 para o braço B, dos quais 27% e 29% tiveram experiência de tratamento prévio com INF ou PEG-INF ± RBV, respectivamente. A mediana de idade foi de 64 anos no braço A e 67 anos no braço B. O polimorfismo Y93H estava presente em 23 (18%) dos pacientes do braço A. Dos 38 pacientes do subestudo 2, 55% eram mulheres, mediana de idade de 73 anos e 32% dos pacientes tiveram experiência prévia com os tratamentos supracitados. Os resultados de eficácia demonstraram que no braço A, 99,1% dos pacientes alcançaram a SRV8. No braço B (OVB/PTV/r) a SRV12 foi de 100% e no braço C (G/P) a SVR12 foi de 100%. Os autores

---

<sup>1</sup> Há cinco estudos sob o acrônimo CERTAIN-1 embora com populações diferentes. Ver Quadro 14 para descrição desses estudos.



relatam a não-inferioridade entre o tratamento de G/P por 8 semanas e OBV/PTV/r por 12 semanas com diferença na SVR12 entre os braços A e B (-0,9%; IC 95% -2,8%, 0,9%). No que diz respeito à segurança 57% (braço A), 67% (braço B) e 66% (braço 3) dos pacientes experimentaram eventos adversos. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas na ocorrência de eventos adversos entre os grupos, exceto o evento adverso pirexia, que ocorreu em 6% da população randomizada para o braço B ( $p=0,023$ ). Eventos adversos graves foram observados em 3 (6%) dos pacientes do braço B. Os eventos adversos mais comumente observados foram nasofaringite (16%), mal-estar (11%), prurido (10,0%), cefaleia (10,0%). Houve relato de descontinuidade do tratamento devido a eventos adversos (braço C).

**Limitações:** Pacientes coinfectados por HIV, vírus da hepatite B, história de doença hepática descompensada, encefalopatia hepática, hemorragia de varizes, além daqueles com exames laboratoriais alterados foram excluídos do estudo. O estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento e os autores relataram receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

### **Gane et al, 2017**

Gane e colaboradores descreveram um ECR de fase III (EXPEDITION-4 – ver **Quadro 14**), *open label*, único grupo, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança de G/P (300/120 mg) uma vez por dia por 12 semanas. Os pacientes tinham 18 anos ou mais, com infecção crônica pelo vírus HCV GT1, 2, 3, 4, 5 e 6, com insuficiência renal estágio 4 ou 5, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio (INF ou PEG-INF  $\pm$  RBV e sofosbuvir e RBV  $\pm$  PEG-INF). Os desfechos apresentados foram SVR12, SVR24 e eventos adversos. Um total de 104 pacientes participaram do estudo, dos quais 87% tinham doença renal crônica em estágio 5 e 82% dos pacientes estavam em hemodiálise; 19% dos pacientes tinham cirrose compensada e 42% receberam tratamento prévio (2% receberam tratamento com sofosbuvir). A maioria dos pacientes era monoinfectada



pelos genótipos GT1 (52%), seguido por HCV GT4 (19%), HCV GT2 (16%), HCV GT3(11%), HCV GT5(1%) e HCV GT6 (1%). Os resultados de eficácia demonstraram que 98% (IC 95% 95-100) dos pacientes alcançaram SVR12 e 96% (IC 95% 95-100) a SVR 24. Não houve relato de falha virológica. No que diz respeito à segurança, 71% dos pacientes experimentaram eventos adversos, sendo que 24% dos pacientes apresentaram eventos graves, com destaque para 6 (5%) pacientes, que desenvolveram problemas cardiovasculares. Um paciente com cirrose compensada e em hemodiálise foi a óbito na 2ª semana de tratamento. Os eventos adversos mais comumente apresentados foram prurido (20%), fadiga (14%) e náusea (12%). Três pacientes interromperam o tratamento devido a eventos adversos (um paciente na semana de tratamento 8, devido ao prurido; um paciente na semana 10, devido a edema pulmonar, cardiomiopatia hipertensiva e insuficiência cardíaca congestiva; e um paciente na semana 12, devido à crise hipertensiva).

**Limitações:** Pacientes HCV GT3 e tratados previamente foram excluídos. População de estudo infectada por GT 5 e 6 é extremamente pequena. Os resultados foram apresentados agregados, sem especificação por genótipo. O estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento.

### **Krishnan *et al*, 2017**

Krishnan e colaboradores descreveram dois ECR de fase III (CERTAIN-1 e CERTAIN-2<sup>2</sup>, ver **Quadro 14**), *open label*, randomizados, multicêntricos que avaliaram a eficácia e segurança de G/P (300/120 mg) **em pacientes japoneses** com infecção crônica pelo HCV. CERTAIN -1 foi composto por dois subestudos. **Estudo 1:** pacientes HCV GT1 virgens de tratamento **com antivirais de ação direta**, sem cirrose e sem polimorfismo Y93H foram randomizados para 8 semanas de tratamento com G/P (braço A) ou 12 semanas de tratamento com OBV/PTV/r (braço B). A randomização foi estratificada pela experiência anterior com INF (virgens versus experimentado) e carga viral de RNA do HCV (< ou ≥ 6

---

<sup>2</sup> Há dois estudos sob o acrônimo CERTAIN-2. Ver Quadro 14 para a descrição desses estudos.



milhões UI/mL). Pacientes sem o polimorfismo Y93H foram randomizados 2:1 para os braços A ou B, enquanto os pacientes com o polimorfismo Y93H foram atribuídos apenas para braço A. **Estudo 2:** pacientes com HCV GT1 virgens de tratamento **com antivirais de ação direta** com cirrose compensada receberam tratamento G/P (300/120 mg) por 12 semanas. Os demais participantes deste estudo foram divididos em quatro populações: (1) pacientes com HCV GT1 ou GT2 que tiveram falhas com antivirais de ação direta, incluindo pacientes com cirrose compensada; (2) pacientes HCV GT1 ou GT2 com insuficiência renal grave e cirrose compensada; (3) pacientes HCV GT3 que foram tratados com anti-IFN ou com experiência em tratamento com IFN; e (4) pacientes HCV GT1 ou GT2 com insuficiência renal grave, sem cirrose. Os três primeiros grupos receberam G/P por 12 semanas e o grupo 4 recebeu G/P por 8 semanas. **CERTAIN-2** pacientes com HCV GT2 sem cirrose foram randomizados 2:1 para 8 semanas de tratamento com G/P (braço A) ou 12 semanas de tratamento com SOF (400 mg QD) + RBV 600-375 1000 mg (braço B). Os pacientes no braço B de CERTAIN-1 e CERTAIN-2 foram excluídos das análises de resistência viral. Entre os pacientes HCV GT1 (n=132) e GT2 (n=97), virgens de tratamento com antivirais de ação direta, sem cirrose, tratados por 8 semanas as taxas SVR8 foram de 99,2% e 97,9%, respectivamente e não houve falha virológica. Taxas de SVR12 de 100% foram observadas entre pacientes GT1 (n = 38) ou GT2 (n = 20) com cirrose compensada. A SVR12 foi alcançada por 83,3% dos pacientes com infecção por HCV GT3 (n=12).

**Limitações:** Pequena população no genótipo 3. O estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento.

### **Kumada *et al*, 2017**

Kumada e colaboradores relataram um ensaio clínico (CERTAIN -1, ver **Quadro 14**) de fase III, *open label*, multicêntrico que avaliou a eficácia e segurança de G/P em populações especiais de japoneses com infecção crônica pelo vírus HCV, com cirrose compensada ou não. Este estudo foi dividido em três subgrupos: 1) pacientes com HCV





GT1 ou GT2 que não conseguiram alcançar SVR após tratamento com um antiviral de ação direta, incluindo pacientes com cirrose compensada; 2) Pacientes com HCV GT1 ou GT2 com insuficiência renal grave e cirrose compensada e 3) pacientes com HCV GT3 tratados ou não previamente com interferon. Os pacientes com HCV GT1 ou GT2, com insuficiência renal grave e sem cirrose, receberam tratamento com G/P (300mg/120mg /dia) por oito semanas, e os demais pacientes receberam tratamento por 12 semanas. Os desfechos apresentados foram SVR12 e eventos adversos. No total, 57 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 33 no braço HCV GT1 e GT2, que tiveram falha no tratamento com antiviral de ação direta, 12 no braço HCV GT1 e GT2 com insuficiência renal grave e 12 no braço HCV GT3. Os resultados de eficácia demonstraram que no grupo HCV GT1 ou GT2, com falha prévia de antivirais de ação direta, 93,9% (80,4–98,3) alcançaram a SRV12. No grupo HCV GT1 ou GT2, com insuficiência renal grave, 100% (75,8 – 100) atingiram SRV12 e no grupo HCV GT3, 83% (55,2-95,3) atingiram SVR12. Com relação à segurança, os eventos adversos mais comuns (incidência > 10%) foram nasofaringite, cefaleia, prurido, erupção cutânea e distensão abdominal. Nenhum paciente descontinuou o medicamento G/P devido a eventos adversos.

**Limitações:** Foram excluídos do estudo: pacientes coinfectados por HIV, HBV, ou que tivessem alguma causa de doença hepática diferente da infecção crônica por HCV, história de doença hepática descompensada, encefalopatia hepática, hemorragia de varizes, evidência de carcinoma hepatocelular, além daqueles com exames laboratoriais alterados. Pequeno número de pacientes. O estudo foi financiado pela empresa fabricante do medicamento e os autores relataram receber auxílio financeiro de diversas indústrias.

### **Poordad *et al*, 2017**

Poordad e colaboradores descreveram um ECR fase III (MAGELLAN-1 Parte 2), multicêntrico (Austrália, França, Espanha, Estados Unidos e Reino Unido), que avaliou a eficácia e a segurança de G/P em pacientes adultos ( $\geq 18$  anos), com HCV GT 1 ou GT4,



incluindo pacientes com cirrose compensada ou não e com falha virológica a algum regime contendo antiviral de ação direta (DDA), incluindo inibidores de NS3/4A (paritaprevir, simeprevir, asunaprevir, telaprevir ou boceprevir) e/ou NS5A (daclatasvir, ledipasvir ou ombitasvir). Pacientes que falharam após múltiplos regimes, incluindo inibidores NS5B (sofosbuvir ou dasabuvir) também foram incluídos. Pacientes foram randomizados 1:1 (44 para receber 12 semanas de tratamento e 47 para 16 semanas) com G/P 300mg/120mg uma vez ao dia. O desfecho primário foi SVR12 e os secundários foram a porcentagem de pacientes em falha virológica ou recaída. Os eventos adversos foram monitorados até 30 dias após a última dose do medicamento em estudo. Dentre os 95 pacientes que receberam tratamento, 87 eram GT1 e 4 GT4. Pacientes tratados durante 12 semanas tiveram SVR12 de 89,0% (IC 95% 76-95) e dentre aqueles tratados durante 16 semanas, 91% (IC 95% 80-97) obtiveram SRV. Todos os pacientes GT4 (n=4) atingiram SRV12 e 9 pacientes GT1 tiveram falha virológica. A SRV12 em pacientes virgens de tratamento com inibidores NS5A foi 88% (IC 95% 64-97) e SRV16 foi 94,0% (IC 95% 74,0-99,0). Para pacientes com tratamento prévio com inibidores NS3/4A e NS5A, a SRV12 foi 79,0% (IC 95% 52,0-92,0) e a SVR16 foi 81,0% (IC 95% 57,0-93,0). Pacientes com mutações em NS3 ou NS5A atingiram 100% de SRV12. Com relação à segurança, 75% dos pacientes no braço 12 semanas de tratamento e 68% no braço 16 semanas tiveram algum evento adverso, sendo que 65% dos eventos foram classificados como leves.

**Limitações:** A primeira limitação é a população do estudo, composta exclusivamente de pacientes com HCV GT1 e GT4, com o subgrupo GT4 muito pequeno (n=4). Outra limitação foi a inexistência de pacientes com falha terapêutica aos regimes com novos DDA, tais como elbasvir/grazoprevir e sofosbuvir/velpatasvir, aprovados após o início do estudo. Além disto, o número de pacientes com cirrose compensada e com falha prévia aos inibidores NS3/4A e NS5A foi pequeno. O estudo foi financiado pela AbbVie®, indústria produtora do medicamento.



### **Toyoda et al, 2017**

Toyoda e colaboradores descreveram dois ensaios clínicos fase III (CERTAIN-1, CERTAIN-2, ver **Quadro 14**), multicêntricos, que avaliaram a segurança e eficácia de G/P em pacientes japoneses adultos ( $\geq 18$  anos), com HCV GT 2. No CERTAIN-2, pacientes não cirróticos foram randomizados 2:1 para receber 8 semanas de tratamento com G 300mg/P 120mg (braço A) ou 12 semanas de tratamento com Sofosbuvir (SOF) 400mg/dia + Ribavirina (RBV) 600 -1.000 mg (conforme peso), em duas tomadas diárias (braço B). A randomização foi estratificada conforme tratamento prévio com INF ou PEG-INF *versus* virgens de tratamento e carga viral (HCV RNA  $< 6$  milhões UI/mL ou  $\geq 6$  milhões UI/mL). No CERTAIN-1 (braço C), pacientes com cirrose compensada receberam G300mg/P120mg, uma vez ao dia, por 12 semanas. O desfecho primário foi a não inferioridade do tratamento de G/P quando comparado a SOF + RBV, medido pela SVR12. Os eventos adversos foram monitorados até 24 semanas após última dose do medicamento em estudo. Dentre os 136 pacientes que receberam pelo menos uma dose do tratamento (*intention-to-treat*), no CERTAIN-2, 97,8% (n=88) no braço A e 93,5% (IC 95% 92,5-97,8; n=43) no braço B atingiram SRV12. No CERTAIN-1, a SRV12 foi atingida por 100% (n=18) dos pacientes. Com relação à segurança, 48,0% dos pacientes no braço A (G/P 8 semanas), 76,0% no braço B (SOF + RBV) e 67,0% no braço C (G/P 12 semanas) tiveram algum EA, com diferença estatisticamente significativa ( $p < 0,05$ ) entre os grupos A e B. As principais reações foram anemia, prurido, aumento da bilirrubina, nasofaringite, cefaleia, náusea, estomatite e hiperuricemia. Em cada braço do estudo, um paciente interrompeu o tratamento por EA (A -náusea e vômito após 18 dias de tratamento; B- fadiga; C- não informado). Dentre os pacientes não cirróticos, dois em cada braço (2,0% G/P e 4,0% SOF + RBV) apresentaram EA graves, sendo pneumotórax e angina os EA do braço G/P. Nenhum paciente cirrótico (braço C) apresentou EA grave.

**Limitações:** A primeira limitação é a população do estudo, composta exclusivamente de japoneses, com HCV genótipo 2. Além disto, pacientes de risco para progressão da doença, tais como coinfectados com o HBV e HIV não foram incluídos no estudo. Os autores destacaram como limitação o desenho do estudo (*open-label*), sem comparador



ativo para o braço de pacientes com cirrose compensada. Outra limitação é o pequeno número de pacientes em alguns subgrupos, tais como o braço com pacientes cirróticos e o grupo de pacientes com tratamento prévio. E por fim, a adoção de SOF + RBV como grupo comparador, em detrimento de outros regimes com DAA. O estudo foi financiado pela AbbVie®, indústria produtora do medicamento.

Tendo em vista que a proposta submetida pelo demandante contempla o uso de G/P em 8, 12 ou 16 semanas de tratamento, apresentam-se os resultados de eficácia dos estudos incluídos na nova seleção com SRV 8, 12 e 16 (**Quadro 16**) e a síntese dos resultados segurança (**Quadro 17**).

**Quadro 16.** Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos na nova seleção.

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SVR 8, 12 e 16 (IC 95%)
Asselah <i>et al</i> , 2017	HCV GT 2, 4, 5, 6, não cirróticos, virgens de tratamento e previamente tratado.	Endurance- 2: G/P em 2 semanas GT 2 (n=202) Endurance -4: G/P em 12 semanas GT 4, 5 e 6 (n=121) Surveyor-II: G/P em 8 semanas GT 2 (n=145) Surveyor-II parte 4: G/P em 8 semanas GT 4,5 e 6 (n=58)	GT 2: SVR 8 - 98% (94,1-99,3) SVR 12 - 99% (98,5 – 100,0)  GT 4, 5 e 6: SVR 8 -93% (83,6 -97,3) SVR 12 - 99% (97,6-100,0)
Chayama <i>et al</i> , 2017	HCV GT1, não cirróticos e com cirrose compensada, virgens de tratamento com antivirais de ação direta.	Estudo 1: Braço A: não cirróticos (n=129) G/P em 08 semanas  Braço B: não cirróticos (n=52) OBV/PTV/r em 12 semanas  Estudo 2: Braço C: Cirrose compensada (n=38) G/P em 12 semanas	GT1 não cirrótico: G/P - SRV8 - 99,2%  OBV/PTV/r - SRV 12 - 100,0%  GT1 com cirrose compensada G/P - SRV12- 100%



**Quadro 16.** Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos na nova seleção (continuação)

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SVR 8, 12 e 16 (IC 95%)
<b>Forns et al, 2017</b>	HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6 e com cirrose compensada, virgens de tratamento ou não respondedores ao tratamento com INF ou PEG-INF associado ou não à ribavirina, ou sofosbuvir+ RBV com ou sem PEG-INF	Braço único: pacientes com cirrose compensada (n=146): 48 (33%) GT 1a 39 (27%) GT 1b 34 (23%) GT2 16 (11%) GT4 2 (1%) GT5 7 (5%) GT6	HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6: SVR12 - 99,0% (98,0-100,0)
<b>Gane et al, 2017</b>	HCV GT 1, 2, 3, 4, 5 e 6, com insuficiência renal estágio 4 ou 5, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio	G/P por 12 semanas (n=104) G/P por 24 semanas (n=104)	SVR 12 - 98% (95 -100) SVR 24 - 96% (95-100)
<b>Krishnan et al, 2017</b>	HCV GT1, 2, 3, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio.	1) HCV GT1 (n= 132) e GT2 (n=97), virgens de tratamento com antivirais de ação direta, sem cirrose G/P por 8 semanas. 2) HCV GT1 (n=38) e GT2 (n=20), virgens de tratamento com antivirais de ação direta, com cirrose compensada, G/P por 12 semanas. 3) HCV GT3 (n=12), com ou sem cirrose compensada, virgens de tratamento com	HCV GT1: SVR 8 - 99,2% SVR 12 -100%  HCV GT2: SVR 8 - 97,9% SVR 12 -100%  HCV GT3: SVR 12 - 83,3%



		<p>antivirais de ação direta, G/P por 12 semanas (n=12)</p> <p>4) HCV GT1 e GT2, experimentados com antivirais de ação direta com ou sem cirrose</p>	<p>Pacientes experimentados com antivirais de ação direta:</p> <p>HCV GT1 sem cirrose: SVR 12 96,2% (n=26)</p> <p>HCV GT2 sem cirrose: SVR 12 100% (n=1)</p> <p>HCV GT1 com cirrose: SVR 12 75% (n=4)</p>
<b>Kumada et al, 2017</b>	<p>HCV GT1 ou 2 cirróticos ou não, que falharam com um antiviral de ação direta e com insuficiência renal grave.</p> <p>GT3 virgens ou não de tratamento com IFN.</p>	<p>HCV GT1 ou GT2 falha prévia com antiviral de ação direta: G/P em 12 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cirrose compensada (n=4)</li> <li>✓ Não cirrótico (n=29)</li> </ul> <p>HCV GT1 ou GT2 com insuficiência renal grave: G/P em 08 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cirrose compensada (n=2)</li> <li>✓ Não cirrótico (n=10)</li> </ul> <p>HCV GT3: G/P em 12 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Cirrose compensada (n=2)</li> <li>✓ Não cirrótico (n=10)</li> </ul>	<p>HCV GT1 ou GT2 com falha de antiviral de ação direta: SVR12 93,9% (80,4–98,3)</p> <p>HCV GT1 ou GT2 com insuficiência renal grave: SVR12 100% (75,8 – 100)</p> <p>HCV GT3: SVR12 83% (55,2-95,3)</p>
<b>Toyoda et al, 2017</b>	HCV GT2 não cirróticos, japoneses	<p>CERTAIN-2</p> <p>Braço A: G/P 8 semanas</p> <p>Braço B: SOF+RBV 12 semanas</p>	<p>Braço A: SVR8 97,8% (n=88) -</p> <p>Braço B: SVR12 93,5% (IC 95% 92,5-97,8; n=43)</p>



**Quadro 16.** Síntese dos resultados de eficácia (SRV12) dos estudos incluídos na nova seleção (continuação)

Estudo	População	Braços de estudo e duração	SVR 8, 12 e 16 (IC 95%)
<b>Poordad et al, 2017</b>	HCV GT 1 ou GT4, incluindo pacientes com cirrose compensada ou não e com falha virológica a algum regime contendo DDA	HCV GT1 (n=87) e GT 4 (n=4): G/P em 12 semanas (n=44) G/P em 16 semanas (n=47)	SVR12- 89,0% (76,0-95,0) SVR16- 91,0% (80,0-97,0)  Pacientes virgens de tratamento com inibidores NS5A: SRV12 88,0% (64,0-97,0) e SRV16 94,0% (74,0-99,0)  Pacientes com tratamento prévio com inibidores NS3/4A e NS5A: SRV12 79,0% (52,0-92,0) e SVR16 81,0% (57,0-93,0)
<b>Wyles et al, 2017</b>	GT 3, com cirrose e/ou com tratamento prévio para HCV	1. Cirróticos e virgens de tratamento - G/P por 12 semanas (n= 40) 2. Cirróticos e tratamento prévio - G/P por 16 semanas (n= 47) 3. Não cirróticos e com tratamento prévio - G/P por 12 semanas (n= 22) 4. Não cirróticos e com tratamento prévio - G/P por 16 semanas (n= 22)	1. Cirróticos e virgens de tratamento - SRV12 98,0% (87,0-99,0)  2. Cirróticos e tratamento prévio - SRV16 96,0% (86,0-99,0)  3. Não cirróticos e tratamento prévio - SRV12 91,0% (72,0-97,0)  4. Não cirróticos e tratamento prévio - SRV16 95,0% (78,0-99,0)

**Legenda:** SVR: do inglês - *Sustained Virological Response*; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina; IFN: interferon; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir, IC: Intervalo de Confiança.



**Quadro 17.** Síntese dos resultados de segurança dos estudos incluídos na nova seleção.

Estudo	População	Braços de estudo e duração	Eventos adversos (EA)
<b>Asselah et al. 2017</b>	HCV GT 2, 4, 5 ou 6, não cirróticos, virgens de tratamento e previamente tratados.	<b>Endurance- 2:</b> G/P em 12 semanas GT 2 (n=202) <b>Endurance -4:</b> G/P em 12 semanas GT 4, 5 ou 6 (n=121) <b>Surveyor-II:</b> G/P em 8 semanas GT 2 (n=145) <b>Surveyor-II:</b> G/P em 8 semanas GT 4,5 e 6 (n=58)	GT 2: G/P 8 semanas - 62% G/P 12 semanas - 65%  GT 4, 5 ou 6: G/P 8 semanas - 66% G/P 12 semanas - 69%  <b>EA graves: ≤ 1%</b>
<b>Chayama et al. 2017</b>	HCV GT1, não cirróticos e com cirrose compensada, virgens de tratamento com antivirais de ação direta.	<b>Estudo 1:</b> Braço A: não cirróticos (n=129) G/P em 08 semanas  <b>Estudo 1:</b> Braço B: não cirróticos (n=52) OBV/PTV/r em 12 semanas  <b>Estudo 2:</b> Braço C: cirrose compensada (n=38) G/P em 12 semanas	Não cirróticos: G/P 08 semanas - 57% OBV/PTV/r 12 semanas - 67%  Com cirrose compensada G/P em 12 semanas - 66%  <b>EA graves:</b> 3 pacientes do braço B (6%)
<b>Gane et al. 2017</b>	HCV GT 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com insuficiência renal estágio 4 ou 5, com ou sem cirrose, com ou sem tratamento prévio	G/P por 12 semanas (n=104) G/P por 24 semanas (n=104)	G/P por 12 semanas: 74%  <b>EA graves: 24%</b>
<b>Forns et al, 2017</b>	HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6 e com cirrose compensada, virgens de tratamento ou não respondedores ao tratamento com INF ou PEG-INF associado ou não à RBV, ou sofosbuvir+ RBV com ou sem PEG-INF	Braço único: HCV GT 1, 2, 4, 5 ou 6, com cirrose compensada (n=146): 48 (33%) GT 1a 39 (27%) GT 1b 34 (23%) GT2 16 (11%) GT4 2 (1%) GT5 7 (5%) GT6	<b>69% (n=101):</b> Fadiga - 19% Dor de cabeça - 14% Prurido - 10% Náusea - 9% Diarreia - 8% Infecção do trato urinário - 6%  <b>EA graves: 8% (n=11)</b>





**Quadro 17.** Síntese dos resultados de segurança dos estudos incluídos na nova seleção (continuação).

Estudo	População	Braços de estudo e duração	Eventos adversos (EA)
<b>Kumada et al, 2017</b>	HCV GT1 ou 2 cirróticos ou não, que falharam com um antiviral de ação direta e com insuficiência renal grave GT3 virgens ou não de tratamento com IFN	1) <b>HCV GT1 ou GT2:</b> com falha prévia com antiviral de ação direta: G/P em 12 semanas ✓ Cirrose compensada (n=4) ✓ Não cirrótico (n=29) 2) <b>HCV GT1 ou GT2:</b> com insuficiência renal grave: G/P em 12 semanas ✓ Cirrose compensada (n=2) ✓ Não cirrótico (n=10) 3) <b>HCV GT3:</b> G/P em 12 semanas ✓ Cirrose compensada (n=2) ✓ Não cirrótico (n=10)	1) 64% 2) 83% 3) 67% ≥ 10% pacientes: nasofaringe, dor de cabeça, prurido, distensão abdominal e <i>rash</i> cutâneo <b>EA graves:</b> 1 paciente
<b>Poordad et al, 2017</b>	HCV GT 1 ou GT4, incluindo pacientes com cirrose compensada ou não e com falha virológica a algum regime contendo DDA	HCV GT1 (n=87) e GT 4 (n=4): G/P em 12 semanas (n=44) G/P em 16 semanas (n=47)	G/P em 12 semanas: 75% G/P em 16 semanas: 68% Dor de cabeça ≥ 10% pacientes <b>EA graves</b> (infecção viral gastrointestinal, dor nas costas e infecção de ferida): G/P em 12 semanas: 2% G/P em 16 semanas: 4%
<b>Toyoda et al, 2017</b>	HCV GT2 não cirróticos, japoneses	CERTAIN-2 Braço A: G/P 8 semanas Braço B: SOF+RBV 12 Semanas	G/P 8 semanas - 48% (n=43) SOF+RBV 12 semanas - 76% (n=35) <b>EA graves:</b> G/P 8 semanas - 2% (n=2) SOF+RBV 12 Semanas - 4% (n=2) 1 paciente em cada braço descontinuou o tratamento por EA
<b>Wyles et al, 2017</b>	GT 3, com cirrose e/ou com tratamento prévio para HCV	1. Cirróticos e virgens de tratamento - G/P por 12 semanas (n= 40) 2. Cirróticos e tratamento prévio - G/P por 16 semanas (n= 47)	1. 80% (n=32) 2. 72% (n=34) 3. 55% (n=12) 4. 77% (n=17) <b>EA graves:</b>



		3. Não cirróticos e com tratamento prévio - G/P por 12 semanas (n= 22)	1. 3% (n=1)
		4. Não cirróticos e com tratamento prévio - G/P por 16 semanas (n= 22)	2. 6% (n=3)
			3. 5% (n=1)
			4. 5% (n=1)

SVR: do ingles - *Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment*; HIV: *Human Immunodeficiency Virus*; GT: Genótipo; SOF: Sofosbuvir; RBV: Ribavirina; G/P: Glecaprevir + Pibrentasvir.

Além dos artigos contendo resultados de ensaios clínicos fase III, foi incluída a revisão sistemática publicada por Fathi e colaboradores (2017), contendo dados de eficácia de terapias antivirais para HCV genótipo 3.

#### **Fathi et al, 2017**

Fathi e colaboradores conduziram uma revisão sistemática (RS) de ensaios clínicos fase II, fase III e/ou estudos observacionais, publicados em inglês, no período de fevereiro de 2011 a maio de 2016, contendo dados sobre a eficácia de terapias antivirais para HCV GT3. A busca foi realizada nas bases de dados PubMed, Medline In-Process, Embase e busca manual suplementar, incluindo estudos com desfechos SRV4, SVR12 e/ou SVR24. Dentre as 2.186 publicações identificadas a partir da busca, 202 estudos foram incluídos na RS após a aplicação dos critérios de elegibilidade, dos quais três apresentaram dados de eficácia da associação G/P. Considerando-se a SRV12, a adoção dos esquemas de tratamento contendo os novos DAA mostrou-se mais efetiva, podendo substituir os tratamentos baseados em PEG-INF para pacientes HCV GT3. Esquemas contendo G/P ou grazoprevir+ruzasvir+uprifosbuvir são tratamentos orais, sem a necessidade de associar RBV, com taxas de SRV12 acima de 95%.

**Limitações:** A primeira limitação refere-se à inclusão apenas de estudos sobre o tratamento de HCV GT3. Além disto, a revisão não incluiu a análise de eficácia do retratamento de pacientes com falha terapêutica. O estudo foi financiado pela Bristol-Myers Squibb®.



## 4.6 QUALIDADE DAS EVIDÊNCIAS

### 4.6.1 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS PELO DEMANDANTE

O demandante avaliou a qualidade da evidência conforme Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014a), tendo sido considerada moderada para os desfechos de SVR12 e segurança.

### 4.6.2 QUALIDADE DAS REVISÕES INCLUÍDAS NA NOVA SELEÇÃO

Os ECR incluídos na nova seleção tiveram sua qualidade metodológica avaliada por meio da ferramenta da Cochrane (HIGGINS & GREEN, 2008) e a qualidade da evidência pela ferramenta GRADE (BRASIL, 2014). Para os desfechos analisados, SVR 8, 12, 16 e eventos adversos, a qualidade da evidência foi considerada de baixa a moderada, conforme **Quadro 18**.

Avaliou-se a qualidade metodológica da revisão sistemática de Faith *et al.* (2017) pela ferramenta Amstar 2 (SHEA, 2017), apresentando qualidade criticamente baixa, visto que possui mais de uma falha crítica.

**Quadro 18:** Qualidade da evidência dos ECR para o desfecho de SVR 8, 12, 16 e eventos adversos.

Qualidade da evidência							Qualidade	Importância
Ne dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<i>Sustained Virological Response 12 weeks after the end of treatment</i> (seguimento: 12 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100)								
9	ECR	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕○○ BAIXA	CRÍTICO



Qualidade da evidência							Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações		
<i>Sustained Virological Response 16 weeks after the end of treatment (seguimento: 16 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100</i>								
2	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Grave <sup>b</sup>	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<i>Sustained Virological Response 8 weeks after the end of treatment (seguimento: 8 semanas; avaliado com: %; Escala de: 0 para 100</i>								
4	ECR	Não grave	Grave <sup>a</sup>	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
<i>Eventos adversos</i>								
8	ECR	Não grave	Grave	Não grave	Não grave	Nenhum	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

- a. Populações muito heterogêneas ao se analisar o conjunto dos estudos, diferenças entre características como idade, comorbidades, doença hepática, carga viral, virgens ou não de tratamento, dentre outras.  
b. Alguns ECR apresentaram intervalo de confiança muito amplos.

## 4.7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos incluídos na revisão de literatura não contemplaram informações sobre as interações medicamentosas do medicamento G/P. Entretanto, a bula do fabricante destaca as interações medicamentosas potencialmente significativas e que requerem ajuste de dose (**Quadro 19**).

**Quadro 19. Interações medicamentosas potencialmente significativas identificadas em estudos de interações medicamentosas que podem requerer alteração de dose, conforme bula do fabricante**

Classe de medicamentos concomitantes: ativos	Efeito na concentração	Comentários clínicos
<b>Antiarrítmicos</b>		
Digoxina	↑ digoxina	A dose de digoxina deve ser reduzida em 50% quando administrada concomitantemente a G/P
<b>Anticoagulantes:</b>		



Etexilato de dabigatrana	↑ dabigatrana	A administração concomitante não é recomendada.
<b>Anticonvulsivantes:</b>		
Carbamazepina	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	A coadministração pode levar à diminuição do efeito terapêutico de G/P e não é recomendada.
<b>Medicamentos contendo etinilestradiol:</b>		
Medicamentos contendo etinilestradiol como contraceptivos orais	↔glecaprevir ↔ pibrentasvir	A administração concomitante de G/P com medicamentos contendo etinilestradiol pode aumentar o risco de elevação da ALT e não é recomendada.
<b>Fitoterápicos</b>		
Erva-de-São-João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	A coadministração pode reduzir o efeito terapêutico de G/P e não é recomendada.
<b>Agentes antivirais-HIV:</b>		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑glecaprevir ↑ pibrentasvir	A coadministração não é recomendada.
Efavirenz	↓glecaprevir ↓ pibrentasvir	A coadministração pode levar a uma redução do efeito terapêutico de G/P e não é recomendada.
<b>Inibidores da HMG-CoA redutase:</b>		
Pravastatina Rosuvastatina	↑pravastatina ↑rosuvastatina	A dose de pravastatina deve ser reduzida em 50% e a dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg por dia quando administrados juntamente a G/P.
Atorvastatina Lovastatina Sinvastatina	↑atorvastatina ↑lovastatina ↑sinvastatina	O uso concomitante não é recomendado. Considerar alternativas terapêuticas como pravastatina ou rosuvastatina.
<b>Imunossupressores</b>		
Ciclosporina	↑glecaprevir ↑ pibrentasvir	G/P não é recomendado para uso em pacientes que requerem doses estáveis de ciclosporina > 100 mg/dia.
↑= aumento; ↓= diminuição; ↔= sem efeito.		

Além das interações apresentadas, G/P tem potencial para interferir com outros medicamentos. G/P são inibidores da glicoproteína (P-gp), da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), e do polipeptídeo de transporte orgânico aniônico (OATP) 1B1/3. Desta forma, a coadministração com G/P pode aumentar a concentração plasmática de medicamentos que são substratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3. Não são esperadas interações significantes quando G/P é coadministrado com substratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ou UGT1A4.



Em caso de coadministração com antagonistas da vitamina K, recomenda-se monitoramento por meio de exame de coagulação INR (*International Normalized Ratio*), devido a possíveis alterações da função hepática durante o tratamento.

#### **4.8 CONCLUSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS SELECIONADAS NA NOVA BUSCA**

Os estudos incluídos neste parecer são predominantemente de não inferioridade e/ou superioridade aos demais medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite C crônica, e apontam que G/P tem eficácia variando de 89% a 99%. Observou-se que a resposta virológica sustentada variou conforme genótipo e presença de comorbidades. O perfil de segurança foi semelhante aos demais medicamentos já incorporados no SUS, sendo cefaleia, náusea e prurido as reações adversas mais comuns. As evidências compiladas no presente relatório, em sua maioria, apresentaram qualidade baixa a moderada.

Em pacientes GT3 com cirrose, taxas de SVR variaram conforme tempo de tratamento, sendo 83% após 12 semanas e 96% em 16 semanas, o que condiz com a indicação da bula de G/P para o tratamento desse subgrupo de pacientes por 16 semanas. Pacientes com Child-Pugh C não foram avaliados, sendo o medicamento G/P, de acordo com a bula do fabricante, contraindicado para estes pacientes.

Há uma incerteza quanto ao uso de G/P na população experimentada com os inibidores de NS5A. Apenas dois dos estudos avaliados incluíram comparações de G/P com outros tratamentos baseados em DAA (sofosbuvir / daclatasvir e sofosbuvir / ribavirina), limitando conclusões sobre os benefícios e riscos de G/P comparados às alternativas terapêuticas. Não foram identificados estudos comparando G/P com outros regimes pangenotípicos de DAA, ou ledipasvir/ sofosbuvir (Harvoni®) e elbasvir/grazoprevir (Zepatier®), recentemente incorporados no SUS.



## 5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante (AbbVie Farmacêutica LTDA®) conduziu uma avaliação de custo-minimização, considerada adequada, uma vez que tanto a busca do demandante quanto a nova seleção de evidências demonstraram que G/P tem eficácia clínica e segurança semelhante aos demais medicamentos atualmente disponíveis no SUS para o tratamento da hepatite C crônica.

Além da análise de custo-minimização, o demandante apresentou também uma análise de custo por respondedor (custo por cura). A apresentação concomitante dos dois estudos foi considerada não apropriada, uma vez que o próprio demandante, ao realizar um estudo de custo-minimização, assumiu como prerrogativa que os resultados de eficácia clínica e segurança de G/P são semelhantes aos demais medicamentos para tratamento de HCV.

Com relação ao estudo de custo-minimização e ao impacto orçamentário apresentados pelo demandante, foram identificadas algumas inconsistências que justificaram a revisão de toda a análise econômica. Dentre os problemas identificados na análise do demandante, destacam-se a superestimação da população-alvo e do *market share*, divergência entre os valores utilizados no estudo de custo-minimização e no impacto orçamentário e a adoção de prerrogativa da ausência de necessidade do exame de genotipagem.

### 5.1 ESTIMATIVA DO CUSTO DO TRATAMENTO

Os custos considerados na análise foram somente os custos médicos diretos, contemplando aqueles com medicamentos. Custos com exames de acompanhamento dos pacientes não foram considerados pois, de acordo com o PCDT vigente, não há diferenças no tipo e frequência dos exames conforme os medicamentos disponíveis para o tratamento do HCV.



O primeiro problema identificado na análise econômica está relacionado ao custo do tratamento. O demandante propôs o valor de R\$ 69,90 por comprimido para a incorporação da associação G/P no SUS, equivalente ao preço proposto pela Abbvie® para compras públicas ao longo de cinco anos, ponderado pela quantidade estimada de pacientes elegíveis para tratamento de HCV (**Tabela 01**). Como pode ser observado na **Tabela 01**, o demandante propõe que o custo por comprimido será de R\$ 99,32 para o primeiro ano e reduzirá com o aumento do número de pacientes. Observam-se três importantes problemas nesta proposta: superestimativa de população a ser atendida, vinculação de preço à quantidade de tratamentos e adoção de tempo de tratamento inferior à maioria das condições cobertas pelo medicamento.

**Tabela 01. Custo unitário por comprimido de GLE/PIB proposto pela Abbvie® ao longo dos próximos cinco anos após incorporação**

Ano	Quantidade estimada de pacientes	Custo de 8 semanas de tratamento (GLE/PIB)*	Custo por comprimido (GLE/PIB)
Ano 1	55.500	R\$ 16.686	R\$ 99,32
Ano 2	76.000	R\$ 12.312	R\$ 73,29
Ano 3	81.500	R\$ 11.340	R\$ 67,50
Ano 4	88.000	R\$ 10.692	R\$ 63,64
Ano 5	95.000	R\$ 9.720	R\$ 57,86
Custo por comprimido ponderado			R\$ 69,90

\* Considerando três comprimidos por dia durante 8 semanas.

Os custos de tratamento por paciente propostos para os anos 1, 2, 3, 4 e 5, conforme os valores anteriormente descritos, foram R\$ 16.686,00, R\$12.312,00, R\$11.340,00, R\$10.692,00 e R\$9.720,00, respectivamente.





## 5.2 POPULAÇÃO-ALVO CONSIDERADA NA ANÁLISE ECONÔMICA

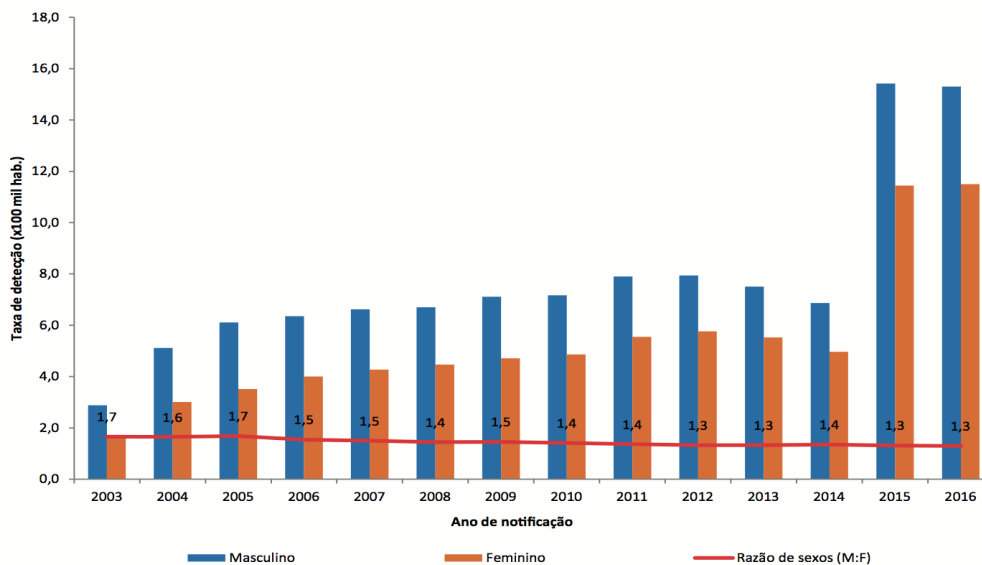
De acordo com o demandante, os grupos de pacientes a serem tratados com o medicamento G/P são:

- a) Pacientes virgens de tratamento e mono infectados pelo HCV
- b) Pacientes virgens de tratamento e co infectados pelo HCV e HIV
- c) Pacientes experimentados e mono infectados pelo HCV
- d) Pacientes experimentados e co infectados pelo HCV e HIV

Com relação à cirrose, foi considerada apenas a cirrose compensada (Child-Pugh A). O medicamento G/P é contraindicado para pacientes Child-Pugh C. Entretanto, como o PCDT em vigor não distingue a conduta terapêutica entre os pacientes Child-Pugh B e C, esta é uma limitação aceitável.

Com relação à população-alvo (**Tabela 01**), observa-se que foi superestimada para todo o período. A incidência de hepatite C tem se mantido ao longo dos anos, com uma taxa de detecção anual de 13,3/100.000 habitantes em 2016. Como pode ser observado na Figura 03, o total de casos notificados por ano no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) não apresentou alteração significativa no período de 2003 a 2014. Vale salientar que a mudança do critério diagnóstico ocorrida em 2015, com a utilização de apenas um marcador para a confirmação do diagnóstico, aumentou a sensibilidade na definição dos casos de HCV, justificando a elevação na taxa de detecção a partir de 2015 (Brasil, 2017b). Desta forma, não se espera uma estimativa de aumento da incidência de hepatite C acima de 100%, em cinco anos, conforme apresentada pelo demandante.

Para as análises econômicas apresentadas neste relatório, foi adotada a meta estabelecida pelo Ministério da Saúde para erradicação da Hepatite C até 2030, de tratar 657.000 casos no período de 2018 a 2030, representando um número médio de 55.000 casos por ano (Brasil, 2018b).



FONTE: Sinan/SVS/MS.

**Figura 03.** Número de casos de hepatite C notificados por ano no Brasil, no período de 2003 a 2016 (BRASIL, 2017b)

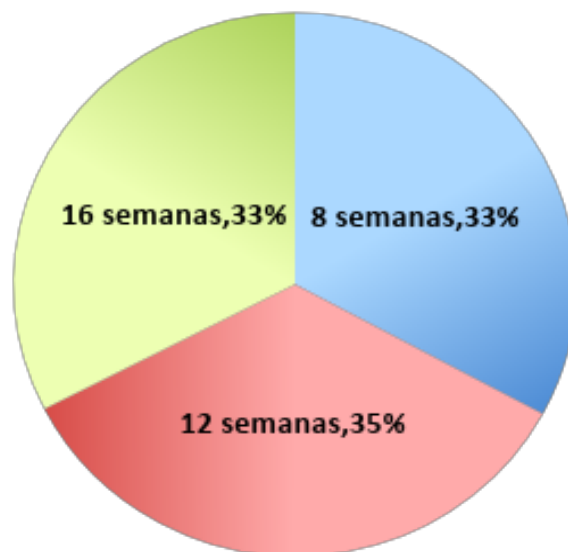
Observou-se também que o tempo de tratamento assumido nos cálculos do demandante foi subestimado. Os custos sugeridos para incorporação consideraram o período de 8 semanas de tratamento. Ressalta-se que o tratamento com G/P, de acordo com a bula do medicamento, com o pedido protocolado de incorporação e com as evidências científicas apresentadas anteriormente, varia conforme população tratada, sendo de 8, 12 ou 16 semanas (**Quadro 20**). Apenas os pacientes virgens de tratamento e não cirróticos e os pacientes experimentados (genótipos 1, 2, 4 a 6) não cirróticos são tratados durante 8 semanas, representando 32,9% da população total (**Gráfico 1**).



**Quadro 20.** Duração de tratamento com G/P para pacientes previamente tratados, conforme bula do fabricante

População de pacientes	Duração de tratamento recomendada	
	Sem cirrose	Com cirrose
<b>Pacientes virgens de tratamento</b>		
Genótipos 1 a 6	8 semanas	12 semanas
<b>Previamente tratados</b>		
Genótipos 1, 2, 4 a 6, nunca tratados com inibidores de NS5A*	8 semanas	12 semanas
Genótipos 1, 2, 4 a 6 previamente tratados com inibidores de NS5A	16 semanas	16 semanas
Genótipo 3 (qualquer experiência)		
* tratados com PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR ou BOC + PR. PR = peginterferon + ribavirina; SOF=sofosbuvir; R=ribavirina; SMV=simeprevir; TVR=telaprevir; BOC=boceprevir.		

**Gráfico 1.** Distribuição da população-alvo para tratamento da HCV com G/P, conforme tempo de tratamento.



Os comparadores considerados no estudo apresentado pelo demandante foram as principais combinações de antivirais atualmente disponíveis no SUS para o tratamento de pacientes com HCV, incluindo sofosbuvir (SOF)+daclatasvir (DCV), com ou sem adição de RBV; SOF + simeprevir (SMV), com ou sem RBV; veruprevir + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir (3D), com ou sem RBV. O custo total de tratamento para as alternativas



terapêuticas baseou-se em dados disponíveis no Relatório de Recomendação N° 233 da CONITEC, Diário Oficial da União e confirmados no Painel de Preços (BRASIL, 2018) (Tabela 02).

**Tabela 02.** Custo de tratamentos atualmente disponíveis no SUS

Opções de tratamento	Posologia	Preço unitário (R\$)	Preço tratamento (R\$)
SOF 400 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	160,25	13.461,00
SIM 150 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	84,48	7.096,32
DCV 60 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	79,38	6.667,92
SOF 400 mg + DCV 60 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	239,63	20.128,92
SOF 400 mg + SIM 150 mg	1 cp de cada ao dia por 12 semanas	244,73	20.557,32
3D	2 cp de cada ao dia por 12 semanas	73,28	12.311,04
DCV30 mg	1 cp ao dia por 12 semanas	R\$ 39,69	3.333,96
RBV 250 mg	4 cp ao dia por 12 semanas	0,14	47,04

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: daclatasvir; 3D: 1 comprimido (Ombitasvir + veruprevir + ritonavir) + 1 comprimido (dasabuvir); Cp: Comprimido. RBV: ribavirina

O acréscimo da RBV aos regimes de tratamento pode ser realizado em diversas situações previstas no PCDT. Porém, para adotar um cenário conservador na comparação desenvolvida, foram desconsiderados os custos de tratamento com RBV.

Para pacientes com GT3 sem cirrose ou com cirrose compensada (Child-Pugh A), considerou-se apenas o custo do SOF, uma vez que não foram encontrados dados confiáveis de valores praticados em compras federais para as PEG-IFN e RBV (BRASIL, 2018).

### 5.3 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Para o cálculo de impacto orçamentário, foram considerados os custos de tratamento apresentados pelo demandante, descritos na seção anterior. Com relação ao número de



tratamentos a serem realizados, considerou-se o Plano Nacional para Eliminação da Hepatite C até 2030 e as estratégias preconizadas pela OMS, que estabelecem a redução de novas infecções em 90% e de mortalidade em 65%. Desta forma, foram considerados 65.000 tratamentos para hepatite C, conforme pronunciamento do MS, com a incorporação de G/P para pan-GT. Para o cálculo da população elegível em cada GT, foi utilizado o estudo de Ferreira *et al.* (2015), conforme apresentado na **Tabela 03**.

**Tabela 03.** População a ser tratada pelo SUS, por genótipo do HCV

Genótipo	Percentual <sup>A</sup>	Número de pacientes/ano (Total = 65.000 tratamentos)
1a	31%	20.150
1b	33%	21.450
2	5,0%	3.250
3	30%	19.500
4	0,1%	65
Outros (5 e 6)	0,9%	585

A- De acordo com Ferreira *et al.* (2015)

Adicionalmente, o demandante considerou que de todos os pacientes com hepatite C crônica, 10% apresentam coinfeção com HIV (PCDT) e que 70% são falhos a algum tratamento de hepatite C crônica (Relatório 233), sendo adotada a premissa de que 3% destes seriam falhos à NS5A. Para o novo cálculo do impacto orçamentário foram assumidos os dados publicados nos relatórios da CONITEC Nº 164 e 233 (BRASIL, 2016) (**Quadro 21**).



**Quadro 21.** Distribuição da população brasileira infectada com hepatite C crônica, conforme condição clínica e experiência de tratamento.

População a ser tratada com G/P	Apresentado pela AbbVie (%)	Assumido no presente relatório (%)
Cirróticos	20,0	54,0
Não cirróticos	80,0	46,0
Cirrose Child-Pugh B e C	-	10,0*
Coinfectado com HIV	10,0	10,0
Previamente tratados	70,0	70,0
Previamente tratados com PEG-IFN +RBV	67,0	60,0
Previamente tratados com telaprevir ou boceprevir		7,0
Previamente tratados com NS5A		3,0

PEG-IFN: Interferon Peguilado HIV: *Human Immunodeficiency Virus*. \*G/P é contraindicado para pacientes cirróticos Child-Pugh C, entretanto o PCDT não diferencia pacientes Child-Pugh B e Child-Pugh C

A partir da distribuição dos portadores de HCV apresentada no **Quadro 21**, foram definidos o número de pacientes elegíveis para o tratamento com G/P, por genótipo e subgrupo, e calculado o custo de tratamento das alternativas terapêuticas (**Tabela 04**).

**Tabela 04.** População elegível para tratamento de HCV com genótipo 1a

20.150 pacientes	Genótipo 1a	Alternativas terapêuticas (PCDT consulta pública)	Custo do tratamento (R\$)
7.415	Monoinfecção HCV sem cirrose	SOF+SMV ±RBV 12 semanas	20.557,00
		SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
		3D 12 semanas	12.311,00
7.638	Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	SOF+SMV ±RBV 12 semanas	20.557,00
		SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
927	Coinfecção HCV/HIV sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
1.088	Coinfecção HCV/HIV com cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
649	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00



762	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
278	Previamente tratado com Inibidor NS5A sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
326	Previamente tratado com Inibidor NS5A com cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
1.066 <sup>a</sup>	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV ou experimentado com telaprevir/boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00

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

a. G/P é contraindicado para pacientes com cirrose descompensada Child-Pugh C.

**Tabela 05.** População elegível para tratamento de HCV com genótipo 1b.

21.450	Genótipo 1b	Alternativas terapêuticas (PCDT consulta pública)	Custo do tratamento (R\$)
7.894	Monoinfecção HCV sem cirrose	3D ± RBV 12 semanas	12.311,00
8.131	Monoinfecção HCV com cirrose Child-Pugh A	3D ± RBV 12 semanas	12.311,00
987	Coinfecção HCV/HIV sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
1.158	Coinfecção HCV/HIV com cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
691	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
811	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
644	Previamente tratado com Inibidor NS5A com ou sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
1.135a	Monoinfecção HCV ou coinfecção HCV/HIV em paciente experimentado com telaprevir ou boceprevir com cirrose Child-Pugh B e C	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00

a. G/P é contraindicado para pacientes com cirrose descompensada Child-Pugh C.

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



**Tabela 06.** População elegível para tratamento de HCV com G/P – genótipo 2

3.250 pacientes	Genótipo 2	Alternativa Terapêutica (PCDT consulta pública)	Custo do tratamento (R\$)
553	Tolerantes à RBV sem cirrose	SOF+RBV 12 semanas	13.669,00
897	Intolerantes à RBV sem cirrose	SOF+DCV 12 semanas	20.129,00
1.530	Com cirrose Child A	SOF+DCV ± RBV 12 semanas	20.129,00
45	Previamente tratado com Inibidor NS5A sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
53	Previamente tratado com Inibidor NS5A com cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
172 <sup>a</sup>	Com cirrose Child B e C	SOF+DCV ± RBV 12 semanas	20.129,00

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

a. G/P é contraindicado para pacientes com cirrose descompensada Child-Pugh C.





**Tabela 07.** População elegível para tratamento de HCV com G/P – genótipo 3

19.500	Genótipo 3	Alternativa Terapêutica (PCDT consulta pública)	Custo do tratamento (R\$)
979	Sem cirrose ou com cirrose Child A	SOF+PEG-IFN+RBV 12 semanas	13.669,00
5.651	PEG-IFN contraindicado sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
269	Previamente tratado com Inibidor NS5A sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
316	Previamente tratado com Inibidor NS5A com cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
11.635	PEG-IFN contraindicado com cirrose Child A	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
650 <sup>a</sup>	PEG-IFN contraindicado com cirrose Child B e C	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00

SOF: Sofosbuvir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina, PEG-IFN: Interferon Peguilado  
a. G/P é contraindicado para pacientes com cirrose descompensada Child-Pugh C.

**Tabela 08.** População elegível para tratamento de HCV com G/P – genótipo 4

65 pacientes	Genótipo 4	Alternativa Terapêutica (PCDT consulta pública)	Custo do tratamento (R\$)
<b>29</b>	Sem cirrose	SOF+SMV ±RBV 12 semanas	20.557,00
		SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
<b>31</b>	Com cirrose Child A	SOF+SMV ±RBV 12 semanas	20.557,00
		SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
<b>2</b>	Previamente tratado com Inibidor NS5A com ou sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
<b>3<sup>a</sup></b>	Com cirrose Child B e C	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00

SOF: Sofosbuvir; SIM: Simeprevir; DCV: Daclatasvir; RBV: Ribavirina.  
a. G/P é contraindicado para pacientes com cirrose descompensada Child-Pugh C.



**Tabela 09.** População elegível para tratamento de HCV com G/P – genótipos 5 e 6.

585 pacientes	Genótipo 5 e 6	Alternativa Terapêutica (PCDT consulta pública)	Custo do tratamento (R\$)
268	Sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
284	Com cirrose Child A	SOF+DCV ±RBV 12 semanas	20.129,00
18	Previamente tratado com Inibidor NS5A com ou sem cirrose	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00
31 <sup>a</sup>	Com cirrose Child B e C	SOF+DCV ±RBV 24 semanas	40.258,00

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

<sup>a</sup>. G/P é contraindicado para pacientes com cirrose descompensada Child-Pugh C.

O demandante considerou que o medicamento G/P, que atualmente possui 0% de participação no mercado, responderá por 95% dos tratamentos após a sua incorporação. Porém, este valor está superestimado, uma vez que, além do medicamento G/P não ser indicado para pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh C) e para indivíduos com HIV em tratamento com atazanavir, G/P não é recomendado em associação com darunavir, lopinavir+ritonavir(r) e efavirenz, limitando seu uso em pacientes coinfectados HCV-HIV. Importante ressaltar que, de acordo com o protocolo clínico em vigor, atazanavir+r é o IP preferencial para primeira falha de tratamento, seguido de darunavir+r e lopinavir+r. Desta forma, nesse relatório assumiu-se um *market share* de 30%, de acordo com as diretrizes metodológicas do MS sobre impacto orçamentário (BRASIL, 2012b).

Considerando-se que para o subgrupo de pacientes mono infectados, com ou sem cirrose, GT 1a e 4, existe mais de uma alternativa de tratamento disponível no SUS e a participação de cada uma delas no mercado atual é desconhecida, assumiram-se dois cenários, um com todos os pacientes utilizando as alternativas terapêuticas de maior preço (SOF+SIM) e o outro com as de menor preço (3D ou SOF+DCV) (Tabelas 10 e 11).



**Tabela 10.** Cenário 1 - Análise de impacto orçamentário incremental mínimo com a incorporação de G/P para pan-GT em cinco anos

ANO	Sem incorporação (100% alternativa mais barata)	Com incorporação Cenário 1 (70% alternativa mais barata + 30% G/P)	IO mínimo 30%
1	R\$ 1.447.084.261,52	R\$ 1.510.935.358,85	<b>R\$ 63.851.097,33</b>
2	R\$ 1.447.084.261,52	R\$ 1.389.824.349,66	<b>-R\$ 57.259.911,86</b>
3	R\$ 1.447.084.261,52	R\$ 1.362.891.442,72	<b>-R\$ 84.192.818,80</b>
4	R\$ 1.447.084.261,52	R\$ 1.344.936.171,43	<b>-R\$ 102.148.090,09</b>
5	R\$ 1.447.084.261,52	R\$ 1.318.251.445,68	<b>-R\$ 128.832.815,84</b>
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 7.235.421.307,59</b>	<b>R\$ 6.926.838.768,33</b>	<b>-R\$ 308.582.539,26</b>

G/P: Glecaprevir + Pibrentasvir; IO: Impacto Orçamentário.

**Tabela 11.** Cenário 2 - Análise de impacto orçamentário incremental máximo com a incorporação de G/P para pan-GT

ANO	Sem incorporação (100% alternativa mais cara)	Com incorporação Cenário 1 (70% alternativa mais cara + 30% G/P)	IO Máximo 30%
1	R\$ 1.511.529.909,68	R\$ 1.556.047.312,57	R\$ 44.517.402,88
2	R\$ 1.511.529.909,68	R\$ 1.434.936.303,37	<b>-R\$ 76.593.606,31</b>
3	R\$ 1.511.529.909,68	R\$ 1.408.003.396,43	<b>-R\$ 103.526.513,25</b>
4	R\$ 1.511.529.909,68	R\$ 1.390.048.125,14	<b>-R\$ 121.481.784,54</b>
5	R\$ 1.511.529.909,68	R\$ 1.363.363.399,40	<b>-R\$ 148.166.510,29</b>
<b>TOTAL</b>	<b>R\$ 7.557.649.548,42</b>	<b>R\$ 7.152.398.536,92</b>	<b>-R\$ 405.251.011,51</b>

G/P: Glecaprevir + Pibrentasvir; IO: Impacto Orçamentário.

Mediante os dados apresentados, pode-se constatar que, contrapondo a economia estimada pelo demandante de R\$ 196 milhões em um ano, a incorporação de G/P irá gerar um gasto adicional para o SUS de 44 a 63 milhões de reais, no primeiro ano, quando comparado às alternativas existentes.

Em um horizonte temporal de cinco anos, com a população fixa anual de 65 mil tratamentos e incorporação de G/P com o mesmo *market share* proposto para o primeiro ano, o impacto orçamentário seria uma economia entre 308 e 405 milhões de reais em 5 anos, equivalente a 12% do valor de economia projetado pelo demandante (estimado em R\$ 3 bilhões).



A partir da análise apresentada, pode-se verificar que a incorporação do medicamento G/P com o valor anual proposto para venda ao governo gerará um gasto adicional para o SUS no primeiro ano após a incorporação. Apenas a partir do segundo ano observa-se uma economia para o sistema de saúde. Vale ainda ressaltar que o valor de tratamento proposto com G/P no primeiro ano, considerando o menor tempo de tratamento possível (8 semanas), é de R\$ 16.686,00 (U\$ 5.150,00)<sup>3</sup>, valor acima do teto de U\$ 3.000,00 estabelecido pelo Ministro da Saúde. Mesmo considerando-se o valor ponderado utilizado pelo demandante para as análises econômicas (R\$ 69,90 o comprimido), o tratamento total mínimo seria de R\$ 11.743,20 (U\$ 3.622,54), acima da meta do governo.

A análise do demandante considerou uma economia esperada de R\$ 58,7 milhões em 5 anos, decorrente da não necessidade do exame de genotipagem do HCV. Entretanto, apesar do medicamento ser indicado para todos os genótipos, o tempo de tratamento do genótipo 3 é diferente dos demais, demonstrando que o exame de genotipagem faz-se necessário para o estabelecimento do correto tempo de tratamento.

Com relação à proposta de bonificação para o governo, referente aos pacientes que não responderem ao tratamento com G/P, a taxa de negatificação viral média (referida pelo demandante como “cura”) assumida para o medicamento, de 98%, foi considerada superestimada. De acordo com as evidências sintetizadas neste relatório, a eficácia de G/P varia de 89% a 99%, dependendo do genótipo, condição clínica e presença de coinfeções. Além disto, de acordo com os dados apresentados no Gráfico 1, a população-alvo do tratamento com G/P está distribuída de forma homogênea pelos três períodos de tratamento, e apenas 32,9% da população-alvo deve ser tratada por 8 semanas. Desta forma, considera-se que o tempo de tratamento para a bonificação foi subestimado e deveria ser assumido como 12 semanas.

---

<sup>3</sup> Valor considerando cotação do dólar em 23/02/2018, 1U\$ = R\$ 3,24.



#### **5.4 LIMITAÇÕES DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO**

Devido à escassez de dados relativos ao percentual de participação dos medicamentos para tratamento da hepatite C no mercado, aliados à recente incorporação de alternativas com eficácia similar ao medicamento G/P, há uma incerteza em relação ao *market share* e qual será a participação dos medicamentos já incorporados e do G/P, a partir da revisão do PCDT. Do mesmo modo, o número estimado de tratamentos, de 65.000 por ano, pode variar dependendo de vários fatores, sendo esta apenas uma estimativa baseada em projeções do Ministério da Saúde.



## 6. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) recomendou, em janeiro de 2018, glecaprevir-pibrentasvir como uma opção para tratar a hepatite C crônica em adultos, somente se a empresa fornecer o medicamento ao mesmo preço ou menor do que o acordado com a Unidade Comercial de Medicamentos. G/P possui autorização de comercialização no Reino Unido para o "tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C em adultos, incluindo genótipos 1 a 6, com ou sem cirrose compensada, virgens de tratamento ou experimentados com interferon ou sofosbuvir + ribavirina. Não é aprovado para pessoas cujo tratamento prévio incluiu um inibidor NS3/4A e/ou NS5A. Recomenda-se que a decisão de tratamento seja realizada por equipes multidisciplinares do *National Health Service* (NHS). O preço do medicamento, acordo com a Unidade Comercial de Medicamentos, é confidencial (NICE, 2017).

A *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG), de Wales, também recomendou a incorporação de G/P para o tratamento da hepatite C crônica em adultos, em outubro de 2017 (AWMSG, 2017).

Em outubro de 2017, o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) da Escócia recomendou a incorporação de G/P pelo NHS *Scotland* para o tratamento da hepatite C crônica em adultos. O medicamento não é recomendado para o retratamento de pacientes com exposição prévia a inibidores de NS3/4A e/ou inibidores de NS5A ou a pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). O impacto orçamentário não foi publicado, em decorrência do acordo de confidencialidade (SMC, 2017).

O *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomendou, em 23 de janeiro de 2018, o reembolso do tratamento com G/P para pacientes adultos com infecção crônica pelo vírus da hepatite C, GT 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 com ou sem cirrose compensada, incluindo pacientes com infecção pelo genótipo 1 do HCV, previamente tratados com regime contendo inibidor de NS5A ou com um inibidor de protease



NS3/4A, mas não ambas as classes de inibidores, se as seguintes condições forem atendidas: (a) paciente sob os cuidados de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da infecção pelo HCV; (b) custo do tratamento com G/P não deve exceder o custo do tratamento com o(s) agente(s) antiviral(s) de ação direta (DAA) mais barato (CADTH, 2017).

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) do *Pharmaceutical Benefits Scheme* da Austrália recomendou a incorporação de G/P para o tratamento de HCV, genótipos 1 a 6, com ou sem cirrose, exceto para pacientes experimentados com NS5A, por ausência de evidências sobre eficácia e segurança neste grupo (PBS, 2017).



## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências atualmente disponíveis indicam que o uso de antivirais de ação direta resulta em taxas de resposta de 90 a 100% no tratamento da hepatite C crônica. Em consonância com tais evidências, os estudos incluídos neste relatório demonstram que o tratamento com G/P resultou em taxas de SVR12 variando de 89% a 99%, conforme genótipo e presença de comorbidades. O perfil de segurança também é semelhante aos demais medicamentos já incorporados ao SUS, sendo cefaleia, náusea e prurido as reações adversas mais comuns. Pacientes com cirrose descompensada (Child-Pugh C) não foram avaliados, sendo o medicamento G/P, de acordo com a bula do fabricante, contraindicado para estes pacientes.

Há uma incerteza quanto ao uso de G/P na população experimentada com os inibidores de NS5A. Apesar de G/P ter sido estudado em um número suficiente de pacientes com diferentes genótipos de HCV, apenas um número limitado de pacientes previamente tratados com inibidores de NS5A foram estudados. Em decorrência desta limitação, o NICE e as agências regulatórias canadense e australiana recomendaram a não utilização de G/P para pacientes experimentados com inibidores de NS5A.

Apenas dois dos estudos avaliados incluíram comparações de G/P com outros tratamentos baseados em DAA (sofosbuvir / daclatasvir e sofosbuvir / ribavirina). No entanto, limitações importantes requerem que haja cautela na formulação de conclusões sobre os benefícios e riscos de G/P comparados às alternativas terapêuticas. Não foram identificados estudos comparando G/P com outros regimes pangenotípicos de DAA, ou ledipasvir/ sofosbuvir (Harvoni®) e elbasvir/grazoprevir (Zepatier®), recentemente incorporados ao SUS, restringindo sua indicação para esta população.

Ainda que os resultados de eficácia e segurança tenham sido satisfatórios, cabe destacar que a qualidade da evidência proveniente dos estudos incluídos foi de baixa a moderada. A qualidade metodológica variou de moderada a alta para os ensaios clínicos e criticamente baixa para a revisão sistemática. Embora estudos controlados e





randomizados de comparação direta sejam considerados os mais adequados para avaliar a eficácia relativa entre dois ou mais tratamentos, os estudos incluídos nesse relatório se basearam em estudos de braço único e de não-inferioridade. A avaliação de evidências de tal natureza é plausível, sobretudo em função da grande magnitude dos efeitos observados e do fato de o desfecho principal ser mensurado por meio de técnica de detecção altamente sensível, com baixa possibilidade de impacto por limitações metodológicas.

Com relação à adesão, apesar dos tempos reduzidos de tratamento (8 a 16 semanas), a necessidade de utilizar 3 comprimidos de G/P em dose única, para obter a dose terapêutica, pode dificultar a adesão e/ou comprometer os resultados clínicos.

A avaliação econômica demonstrou que o tratamento com G/P representará um gasto adicional no primeiro ano de incorporação, quando comparado aos tratamentos atualmente disponíveis no SUS. Desta forma, com base nos dados favoráveis de eficácia apresentados pelos ensaios clínicos analisados, a incorporação do medicamento deve ser precedida de uma negociação de preços junto ao demandante. De acordo com as recomendações realizadas pelas agências do Canadá e Reino Unido, o preço do tratamento não deve ser superior ao preço do tratamento de menor custo já incorporado pelo sistema de saúde para o tratamento de HCV.

Com relação à proposta de bonificação para o governo, faz-se necessário um ajuste tanto na taxa de negatificação viral média assumida para o medicamento, como no tempo de tratamento proposto, a fim de representar adequadamente os índices de negatificação viral e tempo médio de tratamento com G/P.



## **8. RECOMENDAÇÃO INICIAL DA CONITEC**

Os membros do plenário da CONITEC presentes durante a 66ª reunião ordinária, realizada no dia 9 de maio de 2018, foram, por unanimidade, favoráveis à incorporação no SUS da associação entre os antivirais de ação direta glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica por infecção pelos genótipos 1 a 6 em adultos. A matéria seguiu para consulta pública com recomendação inicial favorável à incorporação.

## **9. CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 23/2018 foi realizada entre os dias 26/05/2018 e 14/06/2018. Foram recebidas 12 contribuições, sendo 3 (três) pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 9 (nove) pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

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

O formulário de experiência ou opinião é também composto por duas partes, a primeira sobre as características dos participantes e, a segunda, sobre as contribuições acerca do relatório em consulta, estruturada em três blocos de perguntas com o objetivo de



conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

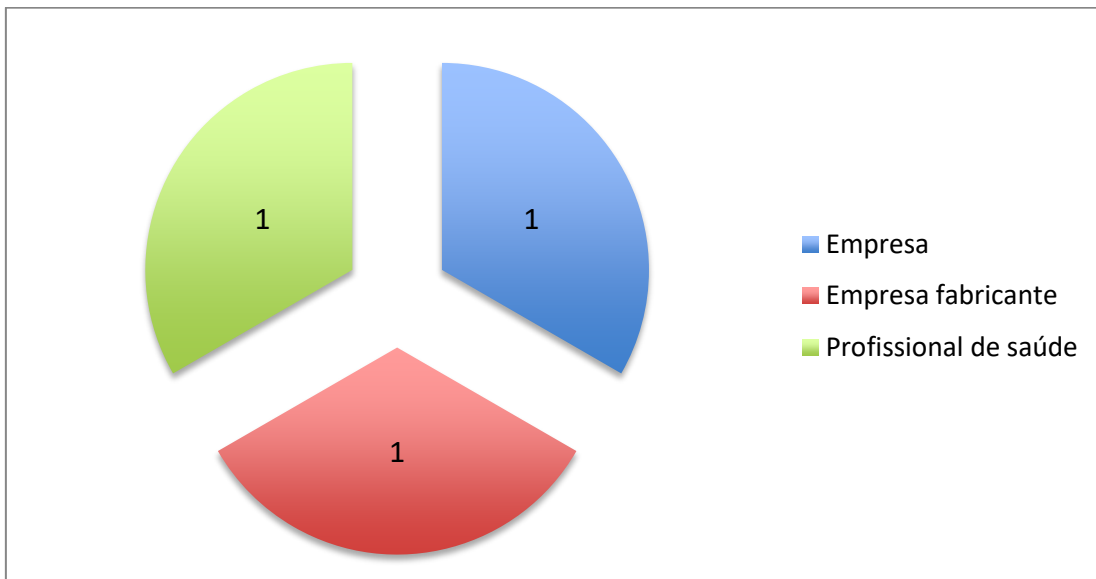
As características dos participantes foram avaliadas separadamente para cada formulário. As contribuições foram quantitativa e qualitativamente analisadas, considerando-se as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, apresenta-se um resumo analítico das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições pode ser acessado no endereço eletrônico da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas-2018-encerradas>).

### **9.1 CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS**

Das 3 (três) contribuições técnico-científicas recebidas, duas (67,0%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar e uma (33,0%) discordou parcialmente discutindo o preço elevado do medicamento em relação às alternativas atualmente disponibilizadas pelo SUS. Não houve contribuições totalmente discordantes.

#### **Perfil dos participantes**

**Gráfico 2.** Características dos participantes da consulta pública nº 23/2018, por meio do formulário técnico científico



A empresa fabricante da tecnologia avaliada e o profissional de saúde que preencheram o formulário de contribuição técnico-científica concordaram totalmente com a recomendação preliminar da CONITEC, pela incorporação de G/P para o tratamento da hepatite C crônica, genótipos 1 a 6 em adultos. A empresa fabricante apresentou, como sugestão, a exclusão da revisão sistemática inserida pela CONITEC, alegando que esta considerou dados de estudos de fase II para pacientes HCV genótipo 3 e dados apresentados em congressos. A partir da demanda apresentada, foi realizada uma nova leitura da revisão sistemática incluída, verificando-se que ela avaliou estudos de fase III (Poodard *et al.*, 2017; Wyles *et al.*, 2017) para pacientes HCV genótipo 3, conforme critérios de inclusão estabelecidos. Desta forma, considerou-se improcedente a demanda apresentada, sendo mantida a revisão sistemática no presente relatório de recomendação.

Em relação ao questionamento quanto à eficácia de G/P na população experimentada com os inibidores de NS5A, a empresa fabricante destacou que novos resultados de estudos clínicos fase III foram apresentados recentemente em congressos, respaldando a pertinência de seu uso e que a atualização de bula será solicitada assim que os dados forem publicados. Com relação à possibilidade da tomada de três comprimidos diários, mesmo que em dose única, influenciar negativamente a adesão ao tratamento e/ou



comprometer os resultados clínicos, a empresa destacou que o número de pacientes analisados nos estudos clínicos de fase II/III (mais de 2.500 pacientes) que apresentaram algum tipo de falha foi extremamente limitado. Entretanto, como não foram apresentados artigos científicos com resultados referentes às questões descritas, deliberou-se pela manutenção das ressaltas já apresentadas no relatório de recomendação.

A empresa MSD discordou parcialmente da recomendação preliminar, destacando que novas tecnologias não devem possuir custos mais elevados quando comparadas às disponíveis, de modo a não onerar mais o sistema de saúde. Em um cenário aonde o investimento com saúde tem crescido sistematicamente acima do PIB, tratar mais pacientes dentro do orçamento estipulado ou até mesmo com redução para o governo está alinhado com o plano de eliminação das Hepatites Virais e contribui para a sustentabilidade e expansão do SUS. Esta contribuição corrobora a recomendação de outras agências de incorporação de tecnologias, tais como o NICE e o CADTH, que recomendaram a incorporação de G/P, destacando que o preço não deveria ser superior ao preço do tratamento de menor custo já incorporado pelo sistema de saúde para o tratamento de hepatite C crônica.

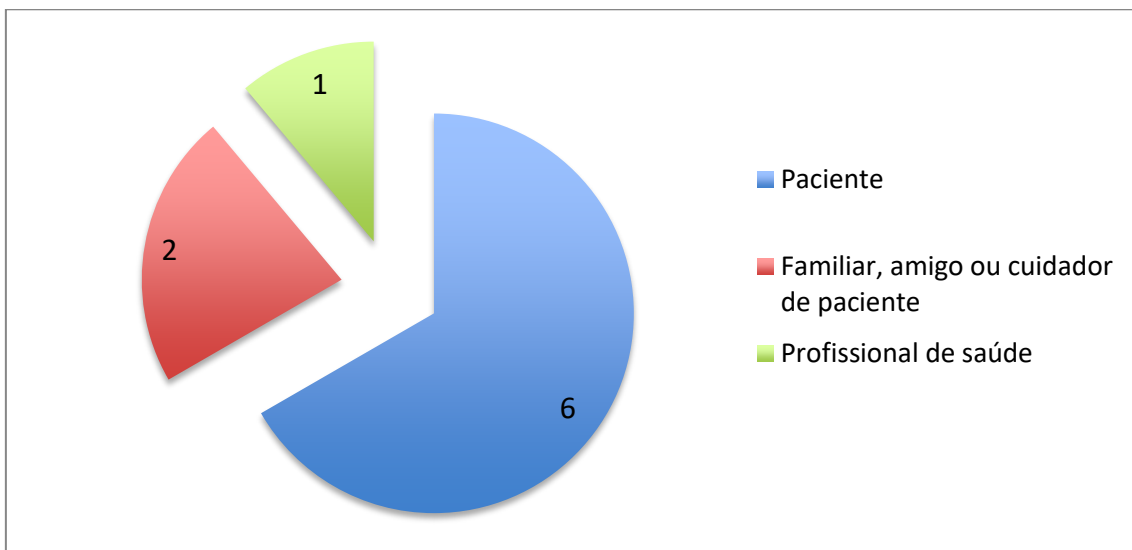
Outra contribuição apresentada pela empresa MSD foi a sugestão de reformulação da análise de impacto econômico, considerando-se a incorporação, em 15 de março de 2018, dos medicamentos ledipasvir 90mg+sofosbuvir 400mg (Harvoni®) para o tratamento de HCV genótipo 1 e elbasvir 50mg+grazoprevir 100mg (Zepatier®) para os genótipos 1 e 4. Considerando-se que a submissão do demandante foi realizada em setembro/2017 e que a CONITEC elaborou o presente relatório de recomendação no período de dezembro/2017 a fevereiro/2018, o plenário deliberou pela manutenção da análise econômica apresentada, ressaltando a recomendação já discutida anteriormente, sobre a necessidade de negociação de preços junto à empresa fabricante.



## 9.2 CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA E OPINIÃO

Foram recebidas 9 (nove) contribuições contendo opiniões sobre a incorporação da nova tecnologia, sendo 6(seis) de pacientes, 2(duas) de familiares ou cuidadores e uma de profissional de saúde.

**Gráfico 3.** Participantes da consulta pública nº 23/2018, que apresentaram contribuições sobre experiência ou opinião com a tecnologia



**Tabela 12.** Perfil dos participantes da consulta pública nº 23/2018, que apresentaram contribuições sobre experiência ou opinião com a tecnologia

Perfil dos participantes	n	%
<i>Participante</i>		
Representações de pacientes	8	89
Profissionais de saúde e Sociedades Médicas	1	11
Interessado no tema	0	0
<i>Sexo</i>		
Feminino	5	56
Masculino	4	44
<i>Faixa etária (anos)</i>		
<24	0	0



25 a 39	2	22
40 a 59	5	56
60 ou mais	2	22
<i>Região do país</i>		
Norte	0	0
Nordeste	3	33
Sul	2	22
Sudeste	4	44
Centro-oeste	0	0
<b>Total</b>	<b>9</b>	<b>100</b>

Dentre as opiniões recebidas, 8 (88,9%) concordaram totalmente com a recomendação preliminar de incorporação da tecnologia, sendo cinco pacientes, dois cuidadores ou familiares e um profissional de saúde. O profissional de saúde relatou trabalhar em vigilância epidemiológica há seis anos, acompanhando pacientes com hepatite C crônica e ter experiência prévia com interferon peguilado, sofosbuvir, daclatasvir e ribavirina.

Dentre os pacientes e cuidadores ou familiares, dois relataram experiência prévia com sofosbuvir 400mg, daclatasvir 60mg e ribavirina, sem negatização de carga viral. Todos os pacientes destacaram como aspecto positivo a disponibilização de alternativa eficaz para o tratamento da doença pelo SUS. Apenas um paciente discordou parcialmente da recomendação preliminar da CONITEC, ressaltando a importância da análise de custo-benefício para a incorporação de medicamentos no SUS. Destacou ainda que o custo de tratamento apresentado pela empresa para 12 semanas de tratamento com Glecaprevir / Pibrentasvir, de R\$. 25.029,00, é superior a US\$ 7.000,00 e a outras alternativas já incorporadas, tais como Elbasvir / Grazoprevir (US\$ 3.000,00) e Sofosbuvir / Ledipasvir (US\$ 3.690,00). Sugeriu aguardar o registro na Anvisa do Sofosbuvir / Velpatasvir para então comparar quais medicamentos trariam um maior custo benéfico para o SUS.

Importante relatar que, dentre as nove contribuições apresentadas, nenhum paciente, cuidador ou profissional de saúde declarou ter experiência com a associação dos antivirais glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica.



## **Avaliação global das contribuições**

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial, mantendo-se a recomendação favorável à incorporação da associação dos antivirais glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica em adultos infectados pelos genótipos de 1 a 6, desde que o preço da tecnologia não ultrapasse o valor dos demais tratamentos já incorporados pelo SUS para o tratamento da hepatite C crônica.

## **10. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC**

Os membros da CONITEC presentes na 68ª reunião ordinária, no dia 04 de julho de 2018, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação ao SUS da associação dos antivirais glecaprevir e pibrentasvir para o tratamento de hepatite C crônica, em adultos infectados pelos genótipos 1 a 6 do vírus.

Foi assinado em 04/07 o registro de deliberação n° 356/2018 pela incorporação da associação entre glecaprevir e pibrentasvir ao SUS.





## 11.DECISÃO

### PORTARIA Nº 33, DE 28 DE AGOSTO DE 2018

Torna pública a decisão de aprovar a incorporação do Glecaprevir associado à pibrentasvir para hepatite C crônica, 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 Glecaprevir associado à pibrentasvir para hepatite C crônica, mediante negociação de preço e atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

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

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

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

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



## 12. REFERÊNCIAS

AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases); IDSA (Infectious Diseases Society of America). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C, 2016. Disponível em: <[http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance\\_July\\_2016\\_b.pdf](http://hcvguidelines.org/sites/default/files/HCV-Guidance_July_2016_b.pdf)>. Acesso em: 22 Dez. 2017.

Asselah, Tarik, Kris V. Kowdley, Neddie Zadeikis, Stanley Wang, Tarek Hassanein, Yves Horsmans, Massimo Colombo, et al. 2017. "Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir for 8 or 12 Weeks in Patients With Hepatitis C Virus Genotype 2, 4, 5, or 6 Infection Without Cirrhosis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, September. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.09.027>.

BRASIL. 2012. "Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde. Departamento de DST, Aids E Hepatites Virais. Hepatites Virais: Desafios Para O Período de 2011 a 2012." *Brasília: Ministério Da Saúde*.

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

BRASIL 2016. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação: Veruprevir, ritonavir, ombitasvir e dasabuvir para o tratamento de hepatite C crônica causada por infecção pelo genótipo 1 do HCV. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 90 p.

BRASIL. 2017a. Ministério da Saúde. Portaria No 33, de 31 de Agosto de 2017. Aprova Protocolo Clínico E Diretrizes Terapêuticas Para Hepatite C e Coinfecções. *Diário Oficial da União, 31 Ago 2017*.

BRASIL. 2017b. Ministério Da Saúde. Secretaria de Vigilância Em Saúde. Departamento de DST, Aids E Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico – Hepatites Virais 2017, Ano V. Nº 1. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. 2017. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2017/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2017>>. Acesso em: 19 Jan. 2018.

BRASIL. 2018a. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Painel de Preços. Disponível em: <<http://paineldeprescos.planejamento.gov.br/analise-materiais>>. Acesso em: 03 Jan. 2018.

BRASIL. 2018b. Brasil apresenta plano para erradicar hepatite C até 2030. Disponível em: <[http://www.brasil.gov.br/saude/2017/11/brasil-apresenta-plano-para-erradicar-hepatite-c-ate-2030?TSPD\\_101\\_R0=0e0f8fde30b2a1196915527a4365203fv5L0000000000000000d87](http://www.brasil.gov.br/saude/2017/11/brasil-apresenta-plano-para-erradicar-hepatite-c-ate-2030?TSPD_101_R0=0e0f8fde30b2a1196915527a4365203fv5L0000000000000000d87)>



8a2c9ffff0000000000000000000000005a916fef00b2c82150>. Acesso em 20 Fev. 2018.

Campiotto, S., J. R. R. Pinho, F. J. Carrilho, L. C. Da Silva, F. J. D. Souto, V. Spinelli, L. M. M. B. Pereira, et al. 2005. "Geographic Distribution of Hepatitis C Virus Genotypes in Brazil." *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas E Biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica ... [et Al.]* 38 (1):41–49.

Chayama, K., F. Suzuki, Y. Karino, Y. Kawakami, K. Sato, T. Atarashi, A. Naganuma, et al. 2017. "CERTAIN-1: Efficacy and Safety of Glecaprevir/pibrentasvir in Japanese Patients with Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with and without Cirrhosis." *Journal of Hepatology* 66 (1):S527.

"EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016." 2017. *Journal of Hepatology* 66 (1):153–94.

Fathi, Hosnieh, Andrew Clark, Nathan R. Hill, and Geoffrey Dusheiko. 2017. "Effectiveness of Current and Future Regimens for Treating Genotype 3 Hepatitis C Virus Infection: A Large-Scale Systematic Review." *BMC Infectious Diseases* 17 (1):722.

Forns, Xavier, Samuel S. Lee, Joaquin Valdes, Sabela Lens, Reem Ghalib, Humberto Aguilar, Franco Felizarta, et al. 2017. "Glecaprevir plus Pibrentasvir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5, or 6 Infection in Adults with Compensated Cirrhosis (EXPEDITION-1): A Single-Arm, Open-Label, Multicentre Phase 3 Trial." *The Lancet Infectious Diseases* 17 (10):1062–68.

Gane, Edward, Eric Lawitz, David Pugatch, Georgios Papatheodoridis, Norbert Bräu, Ashley Brown, Stanislas Pol, et al. 2017. "Glecaprevir and Pibrentasvir in Patients with HCV and Severe Renal Impairment." *The New England Journal of Medicine* 377 (15):1448–55.

Krishnan, Preethi, Gretja Schnell, Rakesh Tripathi, Jill Beyer, Thomas Reisch, Tatyana Dekhtyar, Michelle Irvin, et al. 2017. "Integrated Resistance Analysis of CERTAIN-1 and CERTAIN-2 Studies in Hepatitis C Virus-Infected Patients Receiving Glecaprevir and Pibrentasvir in Japan." *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 62 (2):e02217–17.

Kumada, Hiromitsu, Tsunamasa Watanabe, Fumitaka Suzuki, Kenji Ikeda, Ken Sato, Hidenori Toyoda, Masanori Atsukawa, et al. 2017. "Efficacy and Safety of Glecaprevir/pibrentasvir in HCV-Infected Japanese Patients with Prior DAA Experience, Severe Renal Impairment, or Genotype 3 Infection." *Journal of Gastroenterology*, October. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1396-0>.

Organização Mundial de Saúde (OMS). Hepatitis. WHO. Disponível em: <http://www.who.int/hepatitis/en>. Acesso em: 12 Mai. 2017



Panel, Aasld/idsa Hcv Guidance. 2015. "Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected with Hepatitis C Virus." *Hepatology* 62 (3):932–54.

Petersen, Kyle. 2010. "Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th Edition Edited by Gerald L. Mandell , John E. Bennett , and Raphael Dolin Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2009. 4320 Pp, Illustrated. \$415.00 (hardcover)." *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 51 (5):636–37.

Poordad, Fred, Stanislas Pol, Armen Asatryan, Maria Buti, David Shaw, Christophe Hézode, Franco Felizarta, et al. 2017. "Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients with HCV Genotype 1 or 4 and Prior Direct-Acting Antiviral Treatment Failure." *Hepatology* , November. <https://doi.org/10.1002/hep.29671>.

Toyoda, Hidenori, Kazuaki Chayama, Fumitaka Suzuki, Ken Sato, Tomofumi Atarashi, Tsunamasa Watanabe, Masanori Atsukawa, et al. 2017. "Efficacy and Safety of Glecaprevir/pibrentasvir in Japanese Patients with Chronic Genotype 2 Hepatitis C Virus Infection." *Hepatology* , September. <https://doi.org/10.1002/hep.29510>.

Valente, Vanderléia Bárbaro, Dimas Tadeu Covas, and Afonso Dinis Costa Passos. 2005. "Marcadores Sorológicos Das Hepatites B E C Em Doadores de Sangue Do Hemocentro de Ribeirão Preto, SP." *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 38 (6):488–92.

Wyles, David, Fred Poordad, Stanley Wang, Laurent Alric, Franco Felizarta, Paul Y. Kwo, Benedict Maliakkal, et al. 2017. "Glecaprevir/pibrentasvir for Hepatitis C Virus Genotype 3 Patients with Cirrhosis And/or Prior Treatment Experience: A Partially Randomized Phase 3 Clinical Trial." *Hepatology* , September. <https://doi.org/10.1002/hep.29541>.